

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les troubles cognitifs dans la dépression : Perceptions cliniques et prise en charge.
Questionnaire auprès de professionnels de santé du Nord-Pas de Calais (Mai-
Septembre 2020)**

Présentée et soutenue publiquement le (10 juin 2021) à (17h30)

au Pôle Recherche

par Nicolas SALOME

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Madame le Docteur Claire RASCLE (Directrice de Thèse)

Monsieur le Docteur Charles Edouard NOTREDAME

Table des matières

Listes des figures.....	3
Listes des tableaux	5
Listes des abréviations	6
Préambule.....	9
Résumé.....	11
Introduction.....	12
I. La Dépression	15
A. Quelques points historiques.....	15
B. Epidémiologie.....	17
C. Charge mondiale de morbidité	20
D. Critères diagnostiques et évaluations	25
E. Aspects neurobiologiques de la dépression.....	38
F. Stades évolutifs de la dépression.....	52
G. Prise en charge thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé.....	58
II. Notions de neuropsychologie : les cognitions.....	67
A. Généralités.....	67
B. La neurocognition.....	69
C. La cognition sociale.....	98
III. Troubles cognitifs de la dépression.....	113
A. Caractéristiques des troubles neurocognitifs de la dépression	113

B.	Conséquences des troubles neurocognitifs la dépression	126
C.	Caractéristiques des troubles de la cognition sociale de la dépression	153
D.	Conséquences des troubles de la cognition sociale la dépression	164
E.	Effet des thérapeutiques sur les troubles cognitifs de la dépression.....	168
Partie expérimentale		196
I.	Méthode	196
II.	Résultats	198
A.	Caractéristiques des participants à l'enquête.....	198
B.	Réponses au questionnaire	199
Discussion.....		215
I.	Partie théorique	215
A.	Problème majeur de santé publique	215
B.	Importance de l'hétérogénéité clinique	215
C.	Une certaine impasse thérapeutique	217
D.	Importance des récurrences	217
E.	Symptômes cognitifs : critère diagnostique d'un EDC	218
F.	Neurocognition et cognitions sociales.....	218
G.	Déficits des neurocognitions et des cognitions sociales dans la dépression	219
H.	Importances des dysfonctions cognitives observées dans la dépression	221
II.	Partie expérimentale	223
Conclusion		235
Bibliographie		237
Annexe		290

Listes des figures

Figure 1. Nombre et pourcentage de personnes présentant un trouble dépressif par région selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....	page 18
Figure 2. Prévalence des troubles dépressifs, en fonction de l'Organisation Mondiale de la Santé.....	page 20
Figure 3. Prévalence mondiale des troubles dépressifs, par âge et par sexe.....	page 21
Figure 4. Coût absolu et type de coût de 19 troubles du cerveau en Europe.....	page 22
Figure 5. Proportion d'AVI, d'APVP et d'AVCI attribuable à chaque groupe de troubles mentaux et de troubles liés à l'utilisation de substances en 2010.....	page 24
Figure 6. Définition de l'épisode dépressif caractérisé.....	page 30
Figure 7. Spécifications d'un épisode dépressif caractérisé.....	page 31
Figure 8. Neurotransmetteurs et leurs circuits cérébraux hypothétiquement défectueux dans les régions associées aux symptômes diagnostiques de la dépression.....	page 42
Figure 9. Systèmes biologiques impliqués dans la physiopathologie de l'épisode dépressif caractérisé.....	page 45
Figure 10. Représentation schématique d'un épisode dépressif caractérisé et des évolutions possibles.....	page 55
Figure 11 : Diagrammes de forest de la méta-analyse de tous les essais pour l'efficacité (A) et l'acceptabilité (B) des antidépresseurs.....	page 61
Figure 12 : Représentation schématique du modèle théorique des processus attentionnels contrôlés.....	page 74
Figure 13 : Pourcentage de sujets dans chaque catégorie de sévérité déterminé avec le BC-CCI.....	page 89
Figure 14. Illustrations des niveaux cognitifs de la théorie de l'esprit.....	page 99
Figure 15. Représentation schématique du chevauchement de la théorie de l'esprit et de l'empathie.....	page 103
Figure 16. Comparaison de l'ampleur de l'altération de la fonction psychomotrice, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage dans des groupes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de schizophrénie chronique et de trouble dépressif majeur.....	page 129
Figure 17. Fréquence des scores de domaine inférieurs à 70 chez les sujets du groupe contrôle et chez les patients avec une dépression majeur.....	page 131
Figure 18. Amplitude de l'altération des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage dans un groupe de personnes employées et présentant un EDC.....	page 134
Figure 19. Proportion de l'échantillon de trois études (maladie d'Alzheimer, schizophrénie chronique et EDC) qui a déclaré avoir un emploi à temps plein ou à temps partiel ou avoir suivi des études.....	page 136
Figure 20. Comparaison de l'ampleur de l'altération des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage chez des groupes de patients présentant un EDC et chez des adultes en bonne santé ayant subi une faible intoxication alcoolique (concentration d'alcool dans le sang = 0,05%) ou ayant été éveillés pendant 24 heures.....	page 138
Figure 21. Pourcentage de sujets présentant des troubles cognitifs cliniquement significatifs sur la base du BC-CCI.....	page 140
Figure 22. Durée des symptômes pendant les rémissions, les guérisons, les rechutes et les récurrences.....	page 141
Figure 23. Capacité des marqueurs cognitifs publiés à prédire la réponse aux antidépresseurs dans le trouble dépressif majeur sur la base de leur effet standardisé.....	page 146

Figure 24. La déficience fonctionnelle (mesurée par les scores SDS et WPAI) augmente avec le dysfonctionnement cognitif perçu par l'individu.....	page 149
Figure 25. Associations entre les symptômes dépressifs et les domaines de déficience...../.....	page 152
Figure 26. Estimations de l'ampleur de l'effet de la reconnaissance des émotions faciales et intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants pour les conditions cliniques par rapport aux témoins sains.....	page 156
Figure 27. Estimations de l'ampleur de l'effet de la théorie de l'esprit et intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants pour les conditions cliniques par rapport aux témoins sains.....	page 159
Figure 28. Différence moyenne standardisée vs placebo (a) analyse par classe d'antidépresseur et (b) analyse par molécule.....	page 174
Figure 29. Réponses en pourcentage aux affirmations concernant la place des troubles cognitifs (affirmations 1 à 13).....	page 202
Figure 30. Réponses en pourcentage aux affirmations concernant la détection des troubles cognitifs (affirmations 14 à 23).....	page 204
Figure 31. Réponses en pourcentage aux affirmations concernant la prise en charge des troubles cognitifs (affirmations 23 à 34).....	page 206
Figure 32. Tests ou questionnaires utilisés par les participants de l'étude afin d'évaluer subjectivement et objectivement la fonction cognitive chez les patients présentant un EDC.....	page 210
Figure 33. Prise en charge non médicamenteuse des troubles cognitifs. Réponses en pourcentage de citations par les participants à l'étude.....	page 212
Figure 34. A. Nuage de mots établis avec les réponses de tous les participants quant aux professionnels vers qui ils adressent un patient présentant un EDC avec des troubles cognitifs.....	page 213

Listes des tableaux

Tableau 1. Exemples d'échelles d'évaluations dans la dépression.....	page 36
Tableau 2. Tests neurocognitifs les plus utilisés.....	page 78
Tableau 3. Etudes Méta-analytiques.....	page 80
Tableau 4. Mesures cognitives "crayon et papier" employées dans les études sur la dépression.....	page 80
Tableau 5. Mesures cognitives informatisées utilisées dans les études sur la dépression.....	page 82
Tableau 6. Principaux tests cognitifs utilisés pour évaluer les différents domaines et leur description méthodologique.....	page 105
Tableau 7. Déterminants des déficits cognitifs dans les épisodes dépressifs caractérisés.....	page 123
Tableau 8. Altération de la performance au travail chez les patients présentant un EDC, avec dysfonctionnement cognitif, qui étaient employés ou scolarisés au moment de l'évaluation.....	page 133
Tableau 9. Symptômes évalués par le patient et le prestataire de soins de santé qui doivent être traités par un traitement et ceux qui ne sont pas traités de manière adéquate.....	page 142
Tableau 10. Caractéristiques des participants à l'enquête.....	page 200
Tableau 11. Réponses en pourcentage de ce que les professionnels de santé utilisent pour évaluer les fonctionnements cognitifs chez les patients présentant un épisode dépressif majeur.....	page 208
Tableau 12. Classes de molécules utilisées par les professionnels de santé chez les patients présentant un épisode dépressif majeur (réponse en nombre de fois cité).....	page 211
Tableau 13. Molécules utilisées par les professionnels de santé chez les patients présentant un épisode dépressif majeur (réponse en nombre de fois cité).....	page 211
Tableau 14. Principales caractéristiques des dysfonctions cognitives observées lors d'un épisode dépressif caractérisé, le trouble bipolaire et la schizophrénie.....	page 222

Listes des abréviations

5-HT : Sérotonine

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation Mise sur le Marché

APVP : Années Potentielles de Vie Perdues prématurément

AVCI : Années de Vie Corrigée de l'Incapacité

AVI : Années Vécues avec une Incapacité.

BDI : L'inventaire de dépression de Beck

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor (facteur neurotrophique dérivé du cerveau)

BREF : Batterie Rapide D'efficacité Frontale

CCL2 : Chemokine ligand 2

CDS : Calgary Depression Scale”

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression scale

CFF : Critical Flicker Fusion

CGI :Clinical Global Impression

CIM : Classification Internationale des maladies

COX-2 : Cyclo-OXygénase-2

CPF : Cortex PréFrontal

CPFQ : Cognitive and Physical Functioning Questionnaire

CPRS : Comprehensive Psychiatric Rating Scale

CRESCEND : Clinical Research Center for Depression

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

CRH-R : Corticotropin-Releasing Hormone-Receptor

DA : Dopamine

Dex : Dexaméthasone

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSST : Test de substitution de symbole numérique

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EPO : Erythropoïétine

ERF : Echelle de Répercussion Fonctionnelle

FDA : Food and Drug Administration

GR : Glucocorticoid Receptors

HAD : Hospital Anxiety and Depression

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale”

HAM-D : HAMilton depression rating scale ou HDRS ou Hamilton depression

HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IL-10 : Interleukine-10

IL-6 : Interleukine -6

IRSNa : Inhibiteurs de Recapture de Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRN : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Selectif de Recapture de la Sérotonine

L-DLPFC : Left-Dorso Latéral Pré-Frontal Cortex

LDX : lisdexamfétamine

MADRS : Montgomery-Asberg depression rating scale

MIDAS : Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services

Midi- GDS Mini-Geriatric Depression Scale”

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

MMSE : Mini-Mental State Examination

MOCA : Montréal Cognitive Assessment

MR : Récepteurs Minéralocorticoïdes

NE : Norepinephrine

NFC Need For Control (Nécessité de contrôler les pensées).

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QIDS : Quick Inventory of Depressive Symptomatology

RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test

RC : Remédiation Cognitive

SCA : Syndrome Cognitif Attentionnel

SAMe : S-adénosylméthionine

SCID : Structured Clinical Interview for DSM-IV

SCIP : Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SMTr : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

STCD : Stimulation Transcrânienne à Courant Direct

STMr :Stimulation Transcrânienne Magnétique répétée

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TCCM : Thérapie Cognitivo Comportementale Mindfulness

TNF alpha : Facteur de Nécrose Tumorale Alpha

Préambule

L'aspect théorique de cette thèse comporte trois parties distinctes. La première consiste à replacer quelques points clefs de la dépression sans être exhaustif mais permettant de mieux appréhender le problème mondial qu'elle représente et d'introduire des notions qui seront abordés dans la troisième partie. La deuxième partie s'attache au difficile objectif de présenter le concept de « cognition » en psychiatrie ainsi que l'évaluation des différents domaines cognitifs. Enfin la troisième partie consiste à présenter les troubles cognitifs rencontrés chez les patients avec un épisode dépressif caractérisé ainsi que leurs importances et leurs prises en charge thérapeutique.

La partie expérimentale a été construite afin d'explorer les perceptions de certains professionnels de santé qui sont confrontés à la prise en charge de patients présentant une dépression. Parmi ces professionnels, les médecins généralistes sont bien souvent ceux en première ligne et c'est pour cette raison qu'il me semblait important qu'ils puissent répondre au questionnaire. Bien évidemment, le retour des médecins psychiatres apparaît être également primordial. En effet, lorsque les médecins généralistes jugent qu'il est nécessaire de faire appel à l'avis d'un médecin psychiatre c'est que le traitement de première intention voire parfois de deuxième intention ne fonctionnent pas. Enfin durant mon internat, j'ai dû accompagner sur un plan médicamenteux et psychothérapeutique des patients avec un épisode dépressif. Certains d'entre eux ont pu assez rapidement reprendre des activités sociales et professionnelles adaptées alors que d'autres, pour beaucoup hospitalisés, se sont installés dans une chronicité de la maladie. Pour un nombre important de ces patients, les psychothérapies utilisées (thérapie interpersonnelle ou thérapie cognitivo-comportementale) étaient difficiles à mettre en œuvre. Leur évaluation neuropsychologique des capacités cognitives a montré un dysfonctionnement important. Je regrette donc que l'aspect cognitif de la dépression, même s'il apparaît encore assez exploratoire et avec de nombreuses interrogations, ne fasse pas plus l'objet d'informations durant notre parcours.

La discussion reprendra la partie théorique afin de mettre en lumière les points importants de cette revue non exhaustive, et certes orientée, de la littérature sur la dépression, la cognition et son

dysfonctionnement dans la dépression mais également apporté quelques points de réflexion. Il sera question dans un second point de discuter les résultats du questionnaire en fonction des données publiées et de pouvoir établir quelques suggestions.

Résumé

Introduction : L'évaluation et la prise en charge des troubles cognitifs rencontrent en psychiatrie un intérêt croissant y compris dans le champ des troubles de l'humeur dépressifs. La reconnaissance de la place essentielle des troubles cognitifs dans la dépression est toutefois récente.

Méthodes. Un auto-questionnaire a été envoyé à une population de médecins généralistes, de psychiatres et d'internes du Nord-Pas-de-Calais. Il était demandé aux participants d'évaluer leur niveau d'accord avec 34 affirmations. Des questions semi-ouvertes ont permis de savoir comment les troubles cognitifs sont évalués et quelle est leur prise en charge thérapeutique.

Résultats :

Un total de 45 médecins généralistes, 99 psychiatres et 19 internes de psychiatrie ont complété le questionnaire. Un accord important/très important quel que soit le groupe (généralistes, psychiatres, internes) a été retrouvé pour 10 des 13 affirmations relatives à la place des troubles cognitifs dans la dépression, 7 sur 9 pour la détection et 5 sur 12 pour la prise en charge. Concernant la place des troubles cognitifs dans la dépression, 47 % à 62 % des praticiens estiment à tort que ceux-ci sont indépendants des autres symptômes de la dépression. Pour la partie explorant la détection, 62 % à 78 % des praticiens estiment que le dysfonctionnement cognitif est mal connu des professionnels de santé, qu'il s'agit d'un domaine dont les besoins sont non satisfaits et qu'ils manquent d'outils facilement utilisable pour l'évaluer. Enfin, près de 78 % des praticiens cochaient « ne sait pas » concernant les questions relatives à la stratégie thérapeutique. Pour l'évaluation des troubles cognitifs, les professionnels utilisent préférentiellement une évaluation subjective alors qu'environ un tiers n'utilisent aucune évaluation, objective ou subjective. Les questionnaires ou les tests utilisés pour les évaluations sont majoritairement non adaptés pour cet objectif. En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse, les molécules les plus prescrites les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avec une prédominance pour la vortioxétine, la sertraline et l'escitalopram. L'exercice physique et la remédiation cognitive apparaissent comme un outil pertinent. Enfin, les professionnels ressources pour prendre en charge les patients avec des troubles cognitifs sont les psychiatres pour les médecins généralistes et les neuropsychologues pour les médecins psychiatres et les internes.

Introduction

La dépression est un problème majeur de santé publique puisqu'elle toucherait environ 322 millions de personnes à travers le monde en 2015 (1), avec une augmentation de 18,4% du nombre de personnes présentant un diagnostic d'épisode dépressif entre 2005 et 2015 (2). En France, les derniers chiffres rapportent une prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC), sur les 12 derniers mois en population générale en 2017 de 9,8% chez les 18-75 ans, soit une augmentation de 1,8 points depuis 2010 (3). Le trouble est plus prévalent chez les femmes (13%) avec une augmentation de 2,7 points depuis 2010 et les moins de 45 ans (11,5%).

Les répercussions économiques de cette maladie sont importantes et le dysfonctionnement dans le domaine des cognitions pourrait contribuer plus largement à la détérioration des capacités fonctionnelles dans la vie de tous les jours. En effet, la dépression est classée comme une cause importante d'invalidité à travers le monde et représente également un contributeur majeur au coût global des maladies (4). Le coût économique de la dépression a été estimé en 2010 en Europe, à 91 914 millions d'euros avec 24 156 millions pour les coûts médicaux directs, 13 762 millions pour les coûts directs non médicaux et 53 996 millions pour les coûts indirects (5).

La dépression est une maladie fréquente avec des signes cliniques hétérogènes pouvant amener à de nombreuses combinaisons différentes de symptômes (6, 7). Son évaluation clinique et diagnostique repose principalement sur la recherche d'une tristesse de l'humeur, d'une faible estime de soi ainsi qu'une perte d'intérêt et de plaisir pour les activités habituellement agréables. Cependant, les différentes classifications internationales incluent un critère relatif au domaine des cognitions. On retrouve dans la CIM-10 (8) une diminution de l'attention et de la concentration et dans le DSM-V (9) une diminution dans la capacité à penser et se concentrer. Ces symptômes font partie de ce qui est communément appelé dans la littérature, la neurocognition ou cognition froide. Le domaine des cognitions est complexe et comporte beaucoup de notions spécifiques nécessitant des compétences et des formations appropriées afin de les appréhender au mieux et de pouvoir en transférer tout leur intérêt en clinique. Il est donc

généralement admis que la cognition peut être divisée en cognition froide (neurocognition) et en cognition chaude (cognition sociale). Les processus de neurocognition sont théoriquement indépendants des processus émotionnels et sont habituellement évalués à l'aide de tests neuropsychologiques (10). Ils incluent les sous-domaines suivants : les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire, l'attention et la concentration et la vitesse de traitement. Sur un plan neurophysiologique, le terme de cognition chaude est souvent utilisé pour les cognitions sociales qui désignent les activités mentales qui permettent aux êtres humains de comprendre leurs propres pensées, sentiments et intentions, y compris ceux des autres (11 ; 12). Elles comprennent la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, la théorie de l'esprit, l'empathie, les attributions causales ou encore la métacognition.

Malgré les nombreux efforts de la recherche pour mieux comprendre les mécanismes biologiques mise en jeu dans l'apparition d'un épisode dépressif caractérisé chez un sujet et de développer de nouvelles approches thérapeutiques, il semble exister à ce jour une certaine impasse thérapeutique (13) avec l'utilisation sur un plan pharmacologique de molécules agissant sur le système monoaminergique (14). Dans ce contexte, la réponse au traitement apparaît être incomplète puisque 30 à 50 % des patients présentant un EDC n'obtiennent pas une réponse adéquate à la première ligne de traitement antidépresseur (15, 16, 17). Un des aspects cliniques important et préoccupant de la dépression est donc son caractère récurrent. Après un premier épisode dépressif, plus d'un patient sur deux présente un second épisode et le taux de rechute augmente ultérieurement après chaque décompensation. En effet, la fréquence de survenue d'une récurrence dépressive est de 64 % à 5 ans, 80 % à 10 ans et 85 % à 15 ans (18). Les symptômes résiduels sont des facteurs de rechutes et de récurrences. Il est donc indispensable de bien les caractériser et de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour leur prise en charge. Parmi les critères résiduels, on peut citer la présence de troubles cognitifs qui semblent être associés à un taux un risque élevé de rechute et de faible taux de rémission (19, 20).

Il apparaît donc que les fonctions cognitives prennent une place de plus en plus importante dans le domaine de la psychiatrie comme dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie et plus récemment pour ceux souffrant de dépression, avec un intérêt particulier pour leur évaluation et leur

prise en charge thérapeutique (21, 22, 23). Parmi les différents facteurs qui peuvent avoir des conséquences fonctionnelles et sociales et qui par conséquent pèsent un poids important dans le coût de la dépression, il ressort de la littérature que ces troubles cognitifs représentent un déterminant principal. Outre un dysfonctionnement dans le domaine de la neurocognition (24, 25, 26), les patients avec un EDC montrent également des altérations au sein de la cognition sociale (27, 28). Que ce soit pour la neurocognition ou les cognitions sociales, les altérations cognitives associées à l'EDC persistent chez certaines personnes lors de la phase de rémission (25, 29, 30). De plus, les symptômes cognitifs observés au cours de la dépression affectent le cours évolutif de l'état clinique du patient et ont été associés avec une survenue plus précoce de la maladie, une durée plus longue de l'épisode dépressif et une augmentation du risque de récurrence (19). En ce qui concerne la perception des troubles cognitifs dans l'EDC, elle n'est pas la même entre les patients et les professionnels de santé avec une plus grande importance donnée par les patients à la nécessité d'améliorer les symptômes cognitifs à la fois à la phase aiguë et lors de la rémission (31). De plus, même si les professionnels de santé dont les médecins psychiatres et les médecins généralistes reconnaissent l'importance des troubles cognitifs dans la dépression, certaines études montrent qu'ils existent encore globalement une méconnaissance quant à leur importance, leur évaluation et leur prise en charge (32, 33, 34, 35). L'évaluation et la prise en compte des fonctions cognitives par le corps médical dans une prise en charge globale de la dépression apparaît donc importante.

Nous faisons l'hypothèse que ces troubles cognitifs restent encore largement non reconnus, non ou mal évalués et non correctement traités, malgré leur impact fonctionnel sur le rétablissement du patient

I. La Dépression

A. Quelques points historiques

Le terme de dépression actuellement utilisé dans la psychiatrie contemporaine est apparu seulement depuis le milieu des années 1950. Il s'est progressivement imposé aux côtés du terme de mélancolie, initialement instauré par Hippocrate avant de l'inclure parmi ses formes cliniques. Par conséquent, lors de son utilisation dans les siècles précédents le XIX^e siècle, il n'était pas en lien avec la psychiatrie. Dans ce contexte, le terme de dépression est emprunté au latin *depressio* qui signifie « enfoncement », mais également « passage de haut en bas » par le Moyen français du XIV^e siècle (36). On le retrouve dans un contexte médical en lien avec l'anatomie et la chirurgie dans les écrits d'Ambroise Paré : « il reste parfois quelque dépression en la partie, avec dépravation de la jambe ». Il en va ainsi jusqu'au début du XIX^e siècle où il est utilisé en géographie pour désigner un « affaissement de terrain » ou en météorologie « une chute de la pression atmosphérique ». Dans la première moitié du XIX^e siècle, il est utilisé en médecine pour qualifier un ralentissement des fonctions cardiovasculaires dans le cadre physiopathologique. Ce n'est donc que vers le milieu du XIX^e, qu'il a commencé une longue et double carrière proprement métaphorique, signifiant, en psychologie et en psychiatrie, "état mental de lassitude, de découragement" plus général et moins grave que mélancolie, et, en sciences économiques, "phase de crise économique", alors antagoniste de prospérité (36).

Dans le contexte de la psychiatrie, le terme de dépression est issu de la transformation d'un terme plus ancien introduit par Hippocrate au V^{ème} siècle avant J-C en Grèce et pouvant prendre plusieurs sens, dont le terme de mélancolie. C'est en se référant à sa théorie des humeurs qu'il lui a donné ce nom, ainsi que sa première description, avec la collaboration des médecins hippocratiques de son école (37). Cette description qu'on retrouve succinctement dans les Aphorismes d'Hippocrate est la suivante : « *Si crainte et tristesse durent longtemps, un tel état est mélancolique* » (38). Outre la crainte et la tristesse, les écrits d'Hippocrate mentionnent comme symptômes de la mélancolie "l'aversion pour la nourriture, l'abattement, l'insomnie, l'irritabilité, l'agitation" (39). Cette description est similaire comme nous le

verrons plus loin à la définition actuelle de la dépression que l'on trouve dans le DSM-5 (9). Sautons maintenant quelques siècles pour arriver à la fin du siècle des lumières pendant lequel l'acceptation médicale de la mélancolie commence à s'autonomiser des autres champs du savoir comme la littérature, la philosophie ou encore la théologie. Elle reste cependant beaucoup plus extensive que notre conception actuelle. Durant une première période (1793-1854) règne l'opposition entre un délire considéré comme général, représenté par la manie et un délire partiel représenté par la mélancolie. Dans cette opposition, aucune place n'est laissée à la question des altérations de l'humeur. Il faut attendre les travaux du médecin Belge Joseph Guislain (1833, 1852) puis du médecin Allemand Wilhem Griesinger (1865) pour que la notion de troubles de l'humeur entre dans la pathologie mentale de façon catégorielle avec la notion de douleur morale (Lanteri-Laura, 2003). La période allant de 1854 à 1926 voit naître la construction et l'élaboration classique de la psychose maniaco-dépressive avec l'opposition de la manie et de la mélancolie sous l'impulsion des travaux de Jean-Pierre Falret (1894), puis de Valentin Magnan (1893) et de Jules Seglas (1895) en France et de Emil Kraepelin (1896, 1899) en Allemagne (36). Dans une troisième période qui s'est étendue de 1926 à 1977, pendant laquelle on retrouve une influence prédominante de la psychanalyse, de la phénoménologie et du structuralisme, la mélancolie cesse d'occuper le centre de la problématique au profit de la dépression, ce qui caractérise la place respective de ces deux entités dans la psychiatrie actuelle (36).

B. Épidémiologie

Généralités

La dépression fait partie comme nous le verrons des maladies psychiatriques les plus fréquentes et les plus invalidantes. Différentes études épidémiologiques se sont attachées à évaluer son poids en termes de santé publique.

La dépression représente un problème majeur de santé publique au niveau mondial. Le nombre total de personnes présentant, dans le monde, un trouble dépressif a été évalué par l'organisation mondiale de la santé à 322 millions en 2015 (Fig. 1). Les troubles dépressifs comprennent à la fois l'épisode dépressif caractérisé (EDC) et la dysthymie. En 2017, la majorité (93,7 %) des patients souffrant d'un trouble dépressif en 2017 présentaient un EDC contre seulement 6,3% présentant une dysthymie (40). Près de la moitié de ces personnes avec un trouble dépressif vivent dans la région de l'Asie du Sud-Est (27%) et dans la région du Pacifique occidental (21%) représentant l'importance de ces deux régions au niveau de la population mondiale. En ce qui concerne l'autre moitié, on retrouve 15% des personnes dans la région des Amériques, 12% dans la région européenne, 9% dans la région africaine et enfin 16% dans la région méditerranéenne de l'est. Le nombre total estimé de personnes présentant un trouble dépressif a augmenté de 18,4 % entre 2005 et 2015 (2), ce qui reflète la croissance globale de la population mondiale.

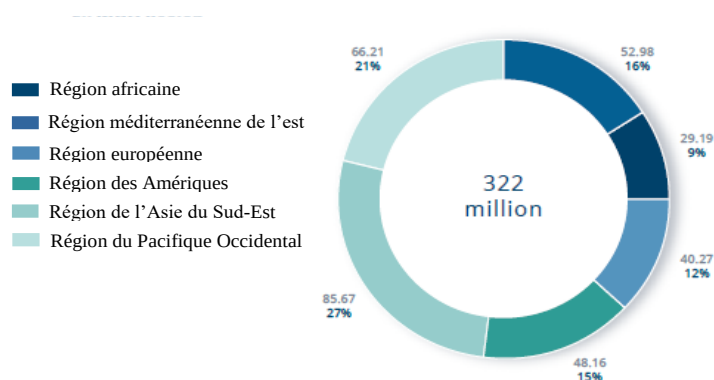


Figure 1. Nombre (en millions) et pourcentage de personnes présentant un trouble dépressif par région selon l'Organisation Mondiale de la Santé (adapté de Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)

Chiffres Clés

- 322 millions de personnes touchées à travers le monde en 2015

- Augmentation de 18,4% du nombre de personnes avec un trouble dépressif entre 2005 et 2015

Prévalence

Sur un plan mondial, en 2016, environ plus d'un milliard de personnes étaient affectées par des troubles psychiatriques ou par l'usage de substances soit environ 16 % de la population mondiale (2). Ces troubles affectent les femmes et les hommes de manière similaire : 537 698 000 de femmes et 572 376 000 d'hommes. En conséquence, la prévalence ajustée selon l'âge des troubles psychiatriques et des troubles d'usage de substance était également relativement similaire : les hommes avaient une estimation ponctuelle de 5 % plus élevée, soit 15 400 contre 14 700 cas pour 100 000 habitants (41). Lorsqu'on regarde un peu plus un détail les prévalences, les troubles dépressifs apparaissent en seconde position avec pour les deux sexes 3627 cas pour 100.000 habitants, derrière les troubles anxieux avec 3715 cas pour 100.000 habitants et devant les troubles de l'usage de l'alcool avec 1358 cas pour 100.000 habitants (40).

La proportion de la population mondiale souffrant de dépression en 2015 est estimée à 4,4 % (Fig.2). Les intervalles d'incertitude supérieurs et inférieurs sont représentés dans le graphique par les barres d'erreur. La dépression est plus fréquente chez les femmes (5,1%) que chez les hommes (3,6%).

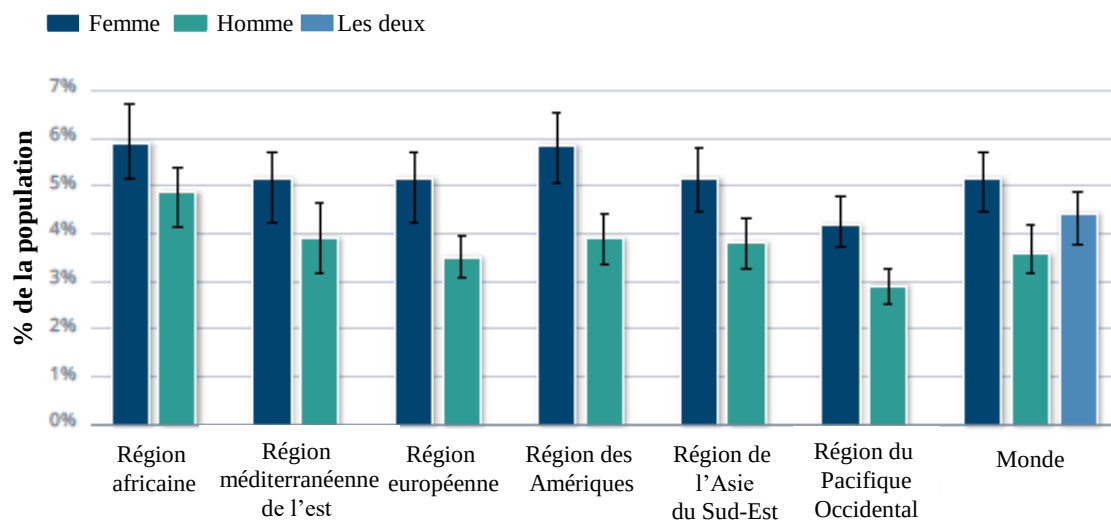


Figure 2. Prévalence des troubles dépressifs (% de la population), en fonction de l'Organisation Mondiale de la Santé (Adapté de Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)

La prévalence varie selon la Région de l'OMS, allant d'un minimum de 2,6 % chez les hommes dans la Région du Pacifique occidental à 5,9 % chez les femmes dans la Région africaine. Les taux de prévalence varient en fonction de l'âge et atteignent leur maximum à l'âge adulte avancé (plus de 7,5 % chez les femmes âgées de 55 à 74 ans et plus de 5,5 % chez les hommes). La dépression touche également les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, mais à un niveau inférieur à celui des groupes plus âgés.

Chiffres Clés

- **Prévalence mondiale des troubles dépressifs en 2016 ; 3627 cas pour 100.000 habitants**
- **Proportion de la population mondiale souffrant de dépression en 2015 : 4,4 %**
- **Troubles dépressifs plus fréquent chez les femmes (5,1%) que chez les hommes (3,6%)**

En France, les derniers chiffres rapportent une prévalence de l'EDC sur les 12 derniers mois en population générale en 2017 de 9,8% des 18-75 ans soit une augmentation de 1,8 points depuis 2010 (3). Le trouble est plus prévalent chez les femmes (13%), avec une augmentation de 2,7 points depuis 2010

et les moins de 45 ans (11,5%). Ce sont particulièrement les 35-44 ans qui supportent l'augmentation de la prévalence (+4,4 points) (Fig. 3).

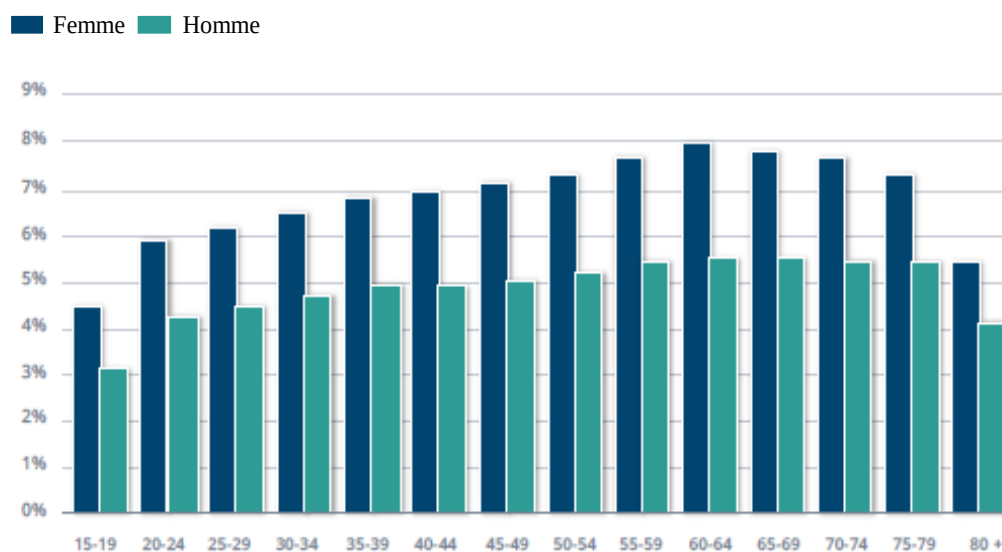


Figure 3. Prévalence mondiale des troubles dépressifs, par âge et par sexe (%). (Adapté de Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)

Chiffres Clés

- **Prévalence mondiale des troubles dépressifs en 2016 : 3627 cas pour 100.000 habitants**
- **Proportion de la population mondiale souffrant de dépression en 2015 : 4,4 %**
- **Troubles dépressifs plus fréquent chez les femmes (5,1%) que chez les hommes (3,6%)**
- **Prévalence en 2017 en France de 9,8 %**

1. Coûts

Les répercussions économiques des troubles dépressifs sont importantes, ce qui devrait en faire, comme les autres maladies mentales, une priorité de recherche mondiale (42). En Europe, parmi les différentes maladies cérébrales, l'étude de Olesen et coll. (5) a montré que les troubles de l'humeur représentent la maladie avec le coût total le plus important (Fig. 4) avec une majorité des dépenses pour les coûts indirects suivi des coûts directs médicaux puis des coûts directs non médicaux.

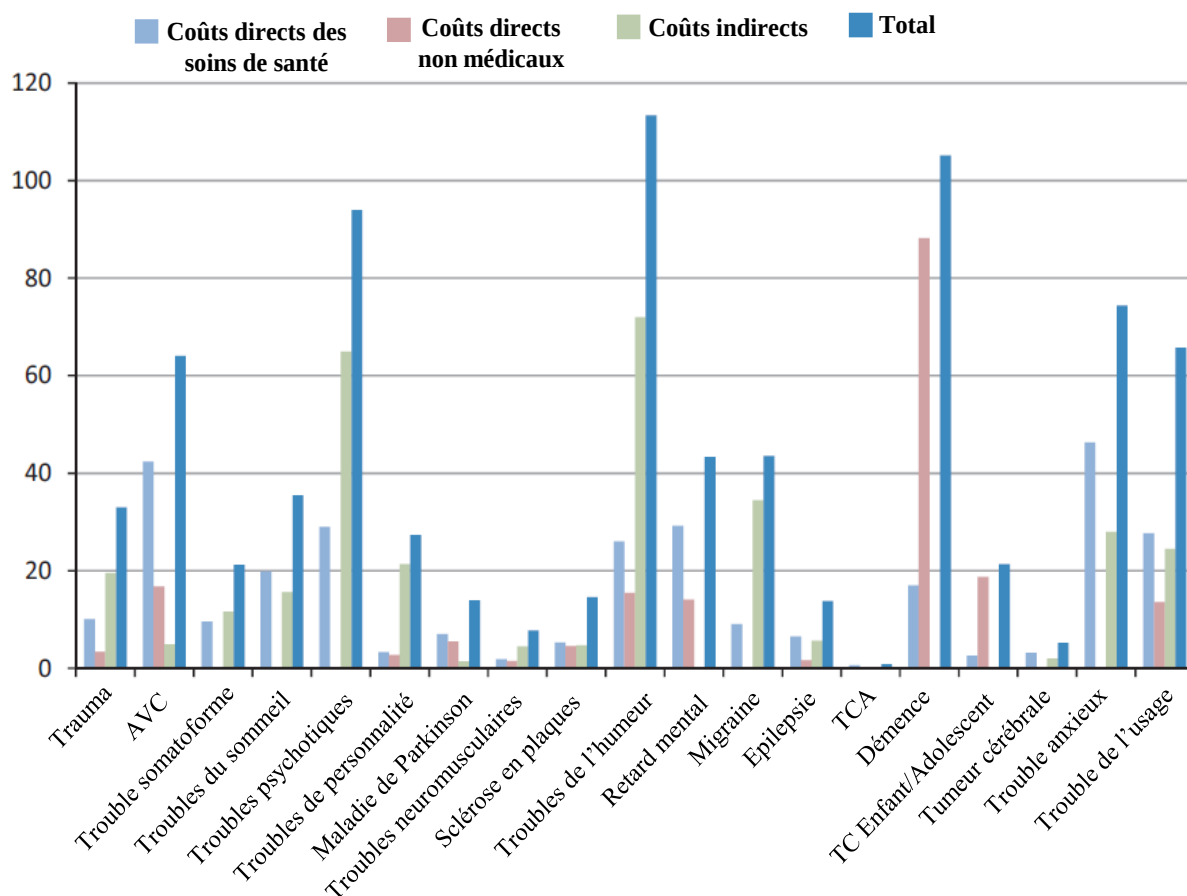


Figure 4. Coût absolu et type de coût de 19 troubles du cerveau en Europe (milliards €PPP 2010) (note : les types de coûts n'ont pas pu être estimés pour tous les troubles). (Adapté de Olesen J et coll., 2012, (5))

Dans cette étude, les auteurs rapportent que le coût total pour l'EDC représente 91 914 millions d'euros avec 24 156 millions pour les coûts directs médicaux, 13 762 millions pour les coûts directs non médicaux et 53 996 millions pour les coûts indirects (5).

Aux Etats-Unis, le coût économique de l'EDC a été estimé à 44 milliards de Dollars en 2000 (43) alors qu'en Angleterre, il est estimé à 7,5 milliards de Livres Sterling en 2007 (44).

Chiffres Clés

Coût relatif à l'EDC en Europe en 2010

- coût total : 91 914 millions d'euros
- coût directs médicaux : 24 156 millions d'euros
- coût directs non médicaux : 13 762 millions d'euros
- coût indirects : 53 996 millions

2. Années de vie corrigée de l'incapacité

La dépression est classée comme une cause importante d'invalidité à travers le monde. Divers indices sont utilisés pour évaluer l'impact des maladies sur la santé. Parmi ces indices, les *années de vie corrigée de l'incapacité (AVCI)* permet d'évaluer le coût des maladies en mesurant l'espérance de vie en bonne santé, c'est-à-dire en soustrayant à l'espérance de vie le nombre d'années « perdues » à cause de la maladie, du handicap ou d'une mort précoce. Cet indice combine deux autres indices les *années potentielles de vie perdues prématurément (APVP)* correspondant à la mortalité prématurée et l'invalidité mesurée, les *années vécues avec une incapacité (AVI)*.

Les troubles mentaux et les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives étaient la principale cause mondiale de la part des comorbidités non fatales, mesurées par les années vécues avec une incapacité. En 2010, ils représentaient 22,9 % de la part non fatale totale. Les troubles dépressifs représentaient la plus grande partie des AVI en rapport aux troubles mentaux et aux troubles liés à l'utilisation de substances avec 42,5% des AVI. Ensuite, suivent les troubles anxieux avec 15,3% des AVI puis les troubles liés à l'utilisation de drogues et enfin, la schizophrénie avec respectivement 9,4% et 7,4% des AVI (Fig. 5 ; (4)).

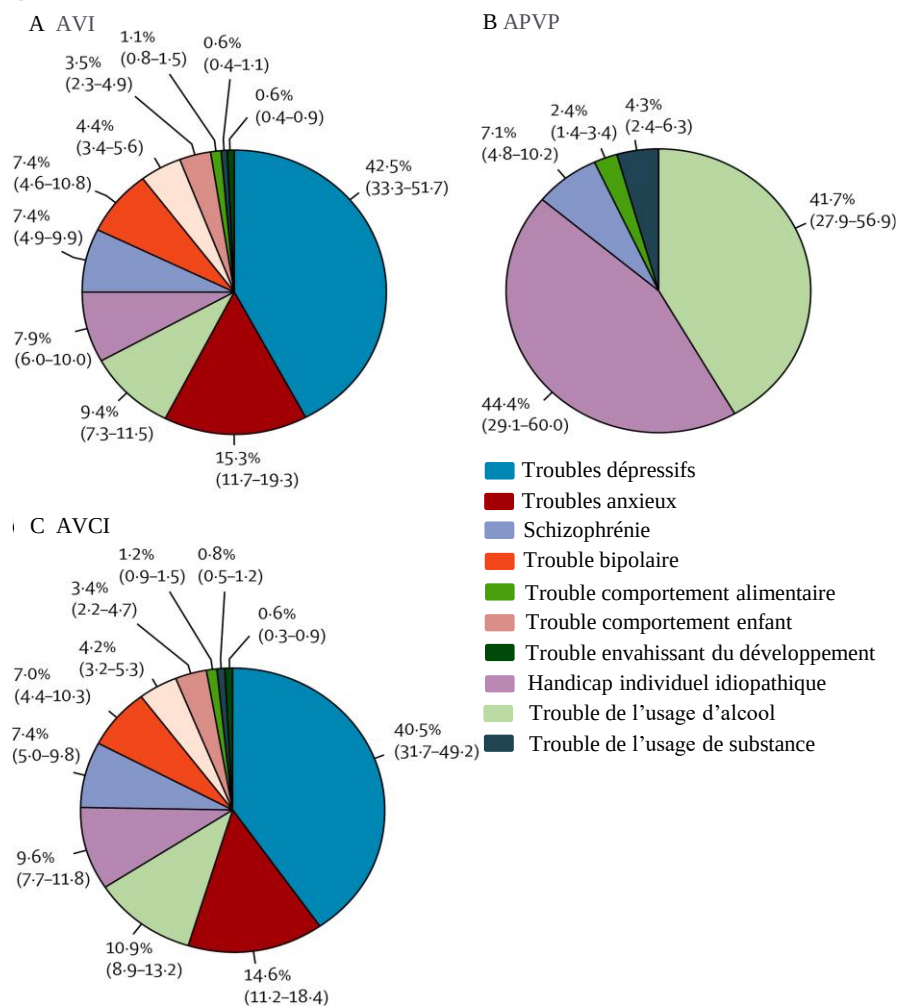


Figure 5. Proportion d'AVI (A), d'APVP (B) et d'AVCI (C) attribuable à chaque groupe de troubles mentaux et de troubles liés à l'utilisation de substances en 2010. Les données sont exprimées en % (95% UI). AVI = années vécues avec une incapacité APVP = *années potentielles de vie perdues prématurément* AVCI = années de vie corrigée de l'incapacité. (Adapté de Whitteford et coll. (2013, (4))

Chiffres Clés

Les troubles dépressifs représentent

- 42,5% des années vécues avec une incapacité parmi les troubles mentaux

3. Morbidité et mortalité

Il est bien établi que l'épisode dépressif caractérisé est significativement associé à de nombreux troubles physiques chroniques, notamment l'arthrite, l'asthme, le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension, les troubles respiratoires chroniques et diverses douleurs chroniques (45). Bien que la plupart des données documentant ces associations proviennent d'échantillons cliniques, des données similaires existent dans les enquêtes épidémiologiques communautaires. Ces associations ont une importance considérable pour la santé individuelle et publique et peuvent être considérées comme représentant les coûts de l'EDC d'au moins deux façons. Premièrement, dans la mesure où l'EDC est un facteur de risque causal, il entraîne une augmentation de la prévalence des troubles physiques. Cependant, dans quelle mesure l'EDC est impliqué dans l'apparition de ces pathologies ne sont pas claires. Nous savons toutefois grâce à des méta-analyses d'études longitudinales, que l'EDC est un facteur prédictif constant de la première apparition ultérieure d'une maladie coronarienne, d'un accident vasculaire cérébral, d'un diabète, d'une crise cardiaque et de certains types de cancer. Un certain nombre de mécanismes biologiquement plausibles ont été proposés pour expliquer les associations prospectives des troubles dépressifs caractérisés (46). Deuxièmement, l'EDC est souvent associé à une évolution plus défavorable du trouble physique (47) peut-être en raison de la non-adhésion aux régimes de traitement (48). Sur la base de ces considérations, il n'est pas surprenant qu'il soit associé à un risque élevé de décès précoce (49).

Chiffres Clés

Troubles dépressifs :

- coût total : 91 914 millions d'euros**
- coût directs médicaux : 24 156 millions d'euros**
- coût directs non médicaux : 13 762 millions d'euros**
- coût indirects : 53 996 millions**

D. Critères diagnostiques et évaluations

1. Critères diagnostiques

Le DSM, depuis sa 3^{ème} version en 1980, et la CIM depuis sa 10^{ème} révision (et bientôt 11^{ème}¹) proposent l'utilisation de critères diagnostiques pour les troubles mentaux avec une section pour les troubles de l'humeur, dont les troubles dépressifs font partie. Parmi les troubles dépressifs, les deux troubles les plus fréquemment rencontrés sont le trouble dépressif persistant (dysthymie) et l'épisode dépressif caractérisé. La définition de la dépression en tant que trouble est basée sur des symptômes formant un syndrome et causant une déficience fonctionnelle.

Les Critères principaux d'un EDC selon le DSM-V sont les suivants (9, cf. Fig. 6) :

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

N.B : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque, tous les jours, signalée par la personne (par exemple, se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (par exemple, pleure). (N.B. : Eventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent).

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel excédant 5% en un mois) ou diminution de l'appétit presque tous les jours. (N.B. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue)

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

¹ La CIM 11 a été publiée par l'OMS en janvier 2018 et adoptée lors de l'*Assemblée mondiale de la santé* en 2019. Elle entrera en vigueur le 1^{er} Janvier 2022. Pour l'instant, elle n'est pas encore traduite en français.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres)
 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale
- D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

Les deux principaux systèmes de diagnostic classificatoires (le DSM et la CIM) reposent sur l'identification d'un certain nombre de symptômes clés. Il est à noter qu'aucun de ces symptômes n'est pathognomonique de la dépression et qu'ils sont présents dans d'autres maladies psychiatriques et médicales. Par conséquent, la définition de la dépression en tant que trouble est basée sur des symptômes formant un syndrome et entraînant une altération fonctionnelle.

Certains symptômes sont plus spécifiques d'un trouble dépressif, comme l'anhédonie (diminution de la capacité à éprouver du plaisir), la variation diurne (c'est-à-dire que les symptômes de la dépression sont pires à certaines périodes d'éveil) et la culpabilité accrue d'être malade. D'autres symptômes, tels

que les symptômes neurovégétatifs, notamment la fatigue, la perte d'appétit ou de poids et l'insomnie, sont très fréquents dans d'autres maladies.

Les deux taxonomies, le DSM et la CIM, sont largement utilisées pour diagnostiquer l'EDC en milieu hospitalier et en ambulatoire, mais pour la recherche, le DSM est le système de classification prédominant. En plus des listes proposées par le DSM et de la CIM, la sévérité de la dépression caractérisée peut être quantifiée à l'aide d'échelles d'évaluation. Par conséquent, des outils de dépistage ont été développés pour aider à identifier la dépression dans divers contextes cliniques. Certains, qui reposent sur l'auto-évaluation, peuvent être utilisés dans une salle d'attente ou en ligne. Cependant, plusieurs limites au dépistage doivent être prises en compte. L'une de ces limites est l'absence de hiérarchie entre les différents symptômes qui couvrent plusieurs domaines (émotionnel, cognitif et neurovégétatif), et il n'est pas clair quels symptômes, le cas échéant, méritent une priorité ou une plus grande pondération. Les seuls symptômes auxquels on accorde une certaine primauté sont ceux qui sont désignés comme fondamentaux, tandis que les autres ont une importance égale (figure 6). En pratique, cette absence de hiérarchisation signifie que des présentations cliniques très différentes peuvent être qualifiées de syndrome dépressif, de gravité apparemment équivalente, même si la signification clinique de ces différentes présentations peut varier considérablement.

Dans le DSM-V, les EDC sont séparés des troubles bipolaires, avec la distinction clé que les symptômes maniaques ne se produisent que dans les troubles bipolaires. L'EDC est la principale forme de dépression et se caractérise par des épisodes dépressifs récurrents.

Le diagnostic peut être posé après un seul épisode de dépression, qui a duré deux semaines ou plus. Si les épisodes dépressifs ne s'amendent pas et durent pendant de longues périodes, ce schéma est décrit comme une dépression chronique. Si les symptômes dépressifs sont présents (la plupart des jours) pendant au moins 2 ans sans aucune période de rémission de plus de 2 mois, on parle de trouble dépressif persistant ou de dysthymie.

Il est essentiel de noter que l'EDC est différent des sentiments typiques de tristesse. Pour que l'on puisse parler d'EDC, un individu doit présenter cinq symptômes spécifiés ou plus (figure 6) presque tous les jours pendant une période de 2 semaines, et les symptômes sont clairement différents du fonctionnement général antérieur de l'individu.

De plus, pour le diagnostic d'un épisode dépressif, l'humeur dépressive ou l'anhédonie doivent être présentes. Lorsque des symptômes dépressifs sont présents, mais qu'ils sont insuffisants en nombre ou en gravité pour être considérés comme un syndrome, on les appelle parfois des symptômes dépressifs sans seuil. Ils sont importants car ils peuvent servir d'indicateurs précoces d'un épisode dépressif caractérisé. Les symptômes de la dépression peuvent être largement regroupés en symptômes émotionnels, neurovégétatifs et cognitifs, mais comme ils sont également fréquents dans d'autres troubles psychiatriques et maladies médicales, la détection d'un syndrome dépressif peut être difficile. Certains symptômes dépressifs, tels que la diminution de la concentration et l'agitation psychomotrice, sont similaires à ceux de la manie, et donc, lors de la formulation d'un diagnostic de dépression, la possibilité d'un trouble bipolaire émergent doit être prise en considération. En même temps, il est important de s'assurer que les symptômes de la dépression ne peuvent pas être expliqués par un autre diagnostic psychiatrique, tel qu'un trouble anxieux, une schizophrénie, une maladie médicale ou les effets secondaires d'un médicament. L'anxiété est fréquente dans le contexte de la dépression, et près des deux tiers des personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé présentent une anxiété clinique. Les symptômes d'anxiété apparaissent souvent un an ou deux ans avant l'apparition de la dépression majeure et, avec l'âge, deviennent une caractéristique plus prononcée des EDCs. Par conséquent, l'anxiété peut se manifester à la fois comme une comorbidité et comme une caractéristique prédominante de l'EDC, parfois appelée dépression anxieuse et décrite dans le DSM-V comme un spécificateur de détresse anxieuse. Il convient de noter que les symptômes dépressifs se chevauchent considérablement avec ceux du deuil, mais si les symptômes de la dépression sont graves et persistent bien au-delà de la période aiguë du deuil, il s'agit bien d'un diagnostic distinct de l'EDC. Par ailleurs, un diagnostic de trouble de l'adaptation doit être envisagé lorsque les symptômes ne représentent pas un état de deuil typique mais

sont apparus en réponse à un facteur de stress identifiable (dans les 3 mois suivant l'apparition du facteur de stress), ou lorsque les symptômes produisent une détresse disproportionnée qui entraîne une déficience fonctionnelle mais ne remplissent pas les critères d'un EDC. Ce diagnostic peut s'accompagner soit d'une humeur dépressive, soit d'une anxiété, soit des deux. Il est important de noter que les facteurs de stress sont communs à l'EDC et au trouble de l'adaptation et qu'ils ne sont donc pas utiles pour distinguer ces diagnostics. Les principales différences sont la sévérité et les critères de diagnostic d'un EDC.

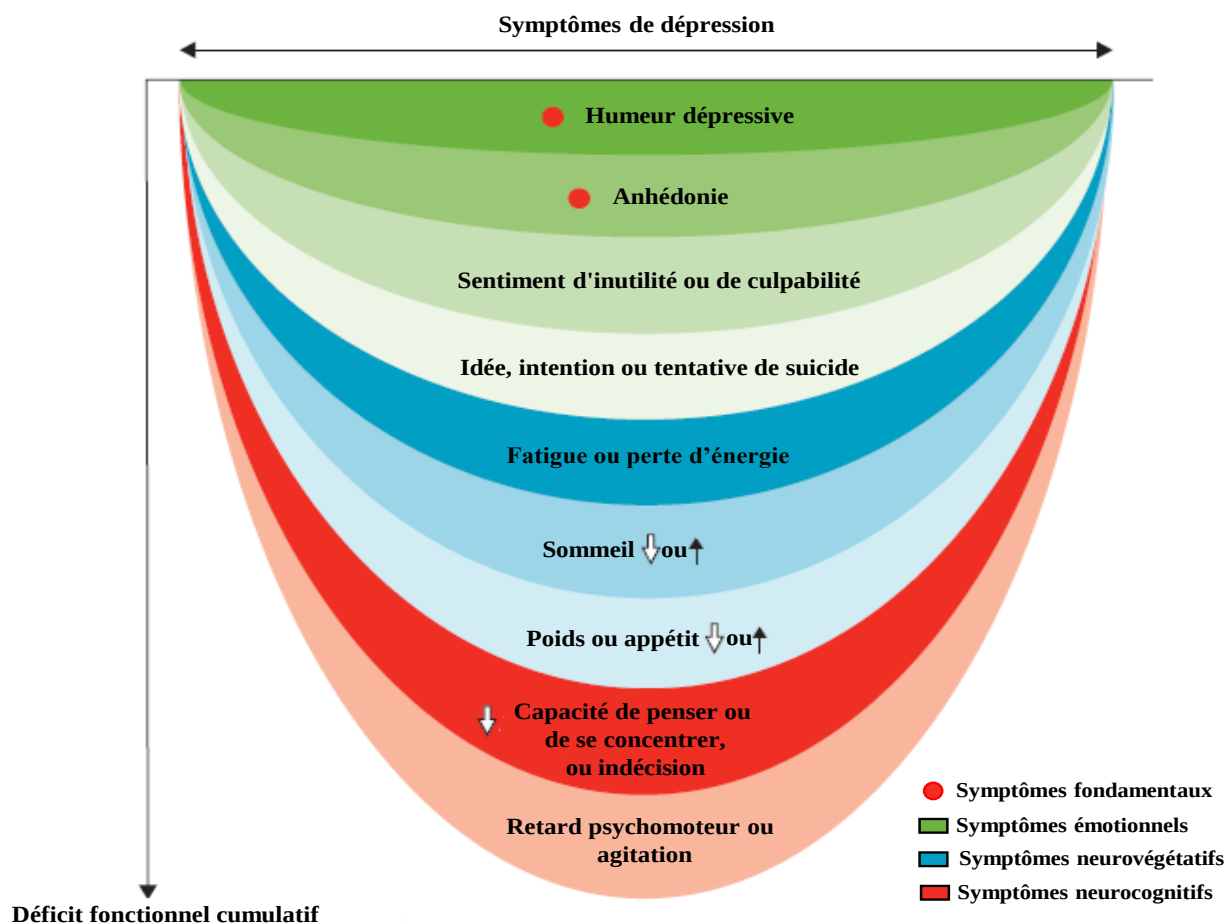


Figure 6. Définition de l'épisode dépressif caractérisé.

Symptômes clés du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)-5 pour l'EDC. Pour un diagnostic de trouble dépressif majeur, la personne doit présenter cinq ou plus de l'un des symptômes presque tous les jours pendant une même période de deux semaines, à condition qu'au moins l'un de ces symptômes soit fondamental. Les symptômes cliniques de l'EDC s'accompagnent généralement d'une gêne fonctionnelle. Plus le nombre et la gravité des symptômes (par opposition aux symptômes particuliers) sont élevés, plus la probabilité de la déficience fonctionnelle qu'ils sont susceptibles de conférer est grande. Les symptômes de la dépression peuvent être regroupés en domaines émotionnel, neurovégétatif et neurocognitif. Il est important de noter que le sommeil, le poids et l'appétit sont généralement diminués en cas de dépression, mais qu'ils peuvent aussi être augmentés, et que les idées, les intentions ou les tentatives de suicide doivent être documentés chaque fois que l'on soupçonne une dépression. (Adapté de Mahli et coll., 2018 (14))

2. Formes cliniques

a. Généralités

En pratique, il est utile de définir le caractère de chaque épisode dépressif, en particulier la période actuelle ou la plus récente de la maladie. Cette définition est obtenue par l'utilisation de spécifications, qui définissent le schéma de la maladie, ses caractéristiques cliniques (signes et symptômes), sa sévérité, le moment de son apparition et son éventuelle rémission (figure 7). Certaines des caractéristiques cliniques génèrent des sous-types possibles de l'EDC.

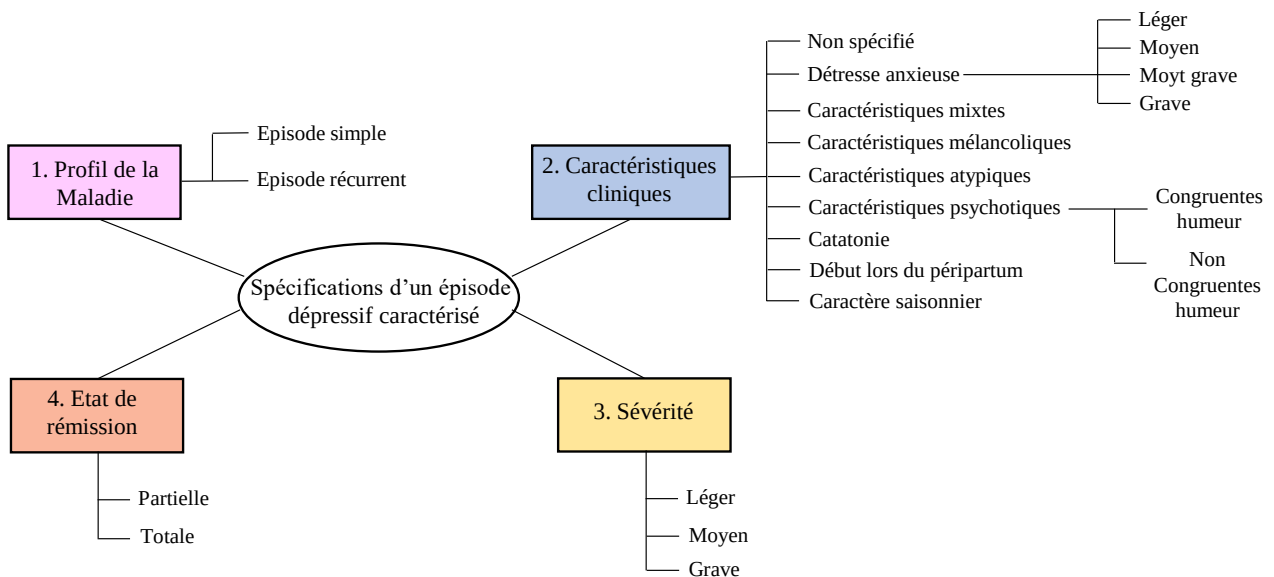


Figure 7. Spécifications d'un épisode dépressif caractérisé (Adapté de Mahli et coll., 2018 (4)).

Les épisodes de dépression majeure peuvent être décrits de manière plus approfondie par des spécifications (décrits dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5) qui fournissent des informations supplémentaires sur le schéma de la maladie et ses caractéristiques cliniques. Les spécifications peuvent également indiquer la gravité de l'épisode, le moment où il s'est manifesté pour la première fois (apparition) et s'il s'agit d'un épisode de dépression majeure et s'il s'est résorbé (état de rémission). Par exemple, dans la pratique clinique, un épisode typique de dépression peut être décrit comme une récurrence d'une dépression modérément sévère avec des caractéristiques mélancoliques et qui a partiellement régressé en réponse au traitement initial.

Comme indiqué sur la figure 7, qui résume le schéma de diagnostic d'un épisode dépressif, ce dernier doit être caractérisé au mieux à l'aide de spécifications. Ceci a pour but théorique non seulement d'augmenter la spécificité du diagnostic mais aussi de créer des sous-groupes plus homogènes, d'améliorer la prise en charge thérapeutique et les prévisions pronostics.

Dans le DSM-V, on peut retrouver les spécifications suivantes :

- Non spécifié,
- Détresse anxieuse,
- Caractéristiques mixtes,
- Caractéristiques mélancoliques,
- Caractéristiques atypiques,
- Caractéristiques psychotiques,
- Catatonie,
- Début lors du péri-partum,
- Caractère saisonnier.

Nous allons développer trois des spécifications, à savoir : l'épisode dépressif avec caractéristiques mélancoliques, atypiques et psychotiques puisque le profil du dysfonctionnement cognitif des patients avec un EDC, comme nous le verrons plus tard, semble être influencé par chacune des spécifications.

b. Episode dépressif caractérisé avec caractéristiques mélancoliques

D'après la définition du DSM-V (9), l'EDC avec caractéristiques mélancoliques correspond à l'état clinique dans lequel, le patient présente une perte d'intérêt ou de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités ou une absence de réactivité aux stimuli habituellement considérés comme agréables. A cet état d'anhédonie marqué, doit s'associer au moins trois des symptômes suivants :

- Une qualité particulière de l'humeur dépressive (c'est-à-dire l'humeur dépressive est ressentie qualitativement différente du sentiment éprouvé après la mort d'un être cher) ;
- Une dépression régulièrement plus marquée le matin ;
- Un réveil matinal précoce ;
- Une agitation ou un ralentissement psychomoteur marqué ;
- Une anorexie ou une perte de poids marqués ;
- Une culpabilité excessive ou inappropriée.

c. Episode dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques

Cette caractérisation correspond d'emblée à un épisode dépressif sévère. Les patients avec un tel épisode présentent donc des idées délirantes ou des hallucinations (9). Le plus fréquemment, le contenu des idées délirantes et des hallucinations concorde avec les thèmes dépressifs. Il s'agit de thèmes de culpabilité, de punition méritée ou de nihilisme ou encore de ruine, de maladie. Quant à elles, les hallucinations sont habituellement rares et centrées sur des idées délirantes de ruine ou de péché. Devant un tel tableau clinique il sera caractérisé d'EDC avec *caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur*.

Au contraire, lorsque le contenu des idées délirantes ou des hallucinations n'implique pas les thèmes cités ci-dessus ou bien s'il est un mélange de thèmes incongruents et congruents à l'humeur, on parle de *caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur*. En ce qui concerne les thèmes non congruents à l'humeur, il peut s'agir d'idées délirantes de persécution et d'idées délirantes d'influence.

d. Episode dépressif caractérisé avec caractéristiques atypiques

Un patient pour lequel ce diagnostic sera retenu, présentera, la plupart des jours au cours de l'épisode actuel ou le plus récent d'un EDC ou d'un trouble dépressif persistant, des caractéristiques atypiques. Ces dernières se caractérisent par une réactivité de l'humeur, c'est-à-dire que les événements réels ou potentiels permettent une amélioration de l'humeur. A cette caractéristique doit s'associer au moins deux des symptômes des quatre symptômes suivants :

- Prise de poids ou augmentation de l'appétit significative ;
- Hypersomnie ;
- Membres « en plomb » (c'est-à-dire une sensation de lourdeur, dans les bras et les jambes);
- La sensibilité au rejet des relations est un trait durable (c'est-à-dire qu'elle n'est pas limitée aux épisodes de trouble thymique) qui induit une altération significative du fonctionnement social ou professionnel.

Le diagnostic de la dépression est un diagnostic clinique mais certaines échelles d'évaluation (auto-évaluation ou hétéroévaluation) peuvent constituer une aide précieuse lors du diagnostic et surtout permettre d'apprécier la sévérité du tableau clinique et de faciliter le suivi de l'évolution de l'épisode dépressif au long cours en évaluant les potentielles modifications symptomatiques lors de la prise en charge thérapeutique quel que soit sa modalité (médicamenteuse, psychothérapeutiques...). Certaines de ces échelles, celles les plus utilisées en cliniques et surtout en recherche, vont être développées.

3. Echelles d'évaluations

a. Échelle d'autoévaluation

Inventaire de symptomatologie dépressive auto rapporté (IDS-C, IDS-SR et QIDS)

Dans sa version longue, l'inventaire de symptomatologie dépressive dans sa version anglaise dénommée "Inventory of Depressive Symptomatology" (IDS) (50, 51) est composé de 30 items contre seize dans sa version courte, QIDS pour Quick Inventory of Depressive Symptomatology en anglais (52). Cette échelle peut être utilisée à la fois en auto évaluation par le patient et par le clinicien en hétéro évaluation (53). Les items qui composent ces différentes échelles s'appuient sur les critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé du DSM. Elle constitue par conséquent une aide au diagnostic mais aussi et surtout, une évaluation de la sévérité des symptômes présents au cours des sept derniers jours. Pour chaque item, l'évaluation se fait par une cotation entre 0 et 3 pour laquelle 0 correspond à l'absence du symptôme au cours des sept derniers jours. Dans ce contexte, étant donné que pour l'IDS seuls 28 items sur les 30 sont cotés, le score total se situe entre 0 et 84 et de 0 à 27 en ce qui concerne la QIDS. Pour déterminer la sévérité, cinq catégories sont définies. Pour la version à 30 items, un score entre 0 et 13 correspond à une absence d'épisode dépressif, entre 14 et 25 on peut parler d'épisode dépressif léger, entre 26 et 38 l'épisode dépressif est considéré comme modéré et sévère entre 39 et 48. Enfin, si le score est de 49 à 84, le patient présente un épisode dépressif très sévère. Pour la version à 16 items, les classes sont les suivantes : 0-5, 6-10, 11-15, 16-20 et 21-27. Enfin, en ce qui concerne les qualités psychométriques, l'ensemble des différentes versions a montré une bonne validité, sensibilité et fidélité.

Inventaire de dépression de Beck

L'inventaire de dépression de Beck (BDI, 54) est l'une des mesures d'auto-évaluation (subjective) de la symptomatologie dépressive les plus utilisées dans diverses populations de patients et de non patients. Le BDI original a été développé en tant qu'échelle d'évaluation clinique et publié par Beck et ses collègues en 1961, révisé en tant qu'instrument d'auto-évaluation en 1971, et révisé à nouveau (BDI-II) afin que son contenu symptomatique reflète davantage les critères du DSM-IV (55). Bien qu'il soit toujours composé de 21 items, contrairement à son prédécesseur, le BDI-II contient quatre nouveaux symptômes, à savoir l'agitation, l'inutilité, les difficultés de concentration et la perte d'énergie, et pose désormais des questions sur l'augmentation du sommeil et de l'appétit, et non plus seulement sur sa diminution. De plus, la durée sur laquelle les symptômes doivent être rapportés pour le BDI-II est de deux semaines. Des versions abrégées ont été construites tout d'abord à treize (56), puis à onze items (57). Chaque item se décline en quatre modalités qui correspondent à quatre degrés d'intensité croissante d'un symptôme, de 0 à 3. Pour le BDI-II avec ses 21 items, le score total peut aller de 0 à 63. Les scores obtenus peuvent se répartir en quatre seuils correspondant aux différents niveaux de dépression, à savoir de 5 à 9 pour une humeur normale, de 10 à 18 pour une dépression de faible à sévère, de 19 à 29 pour une dépression modérée à sévère et de 30 à 63 pour une dépression sévère. Lorsque le score est inférieur à 4 ce qui correspond à un score inférieur à la norme, il est possible qu'il signifie que le patient soit dans un déni de sa pathologie ou un remplissage non valide. A l'inverse, un score supérieur à 40 signifie qu'il s'agit d'un patient présentant une dépression particulièrement sévère mais qu'il peut avoir majoré des symptômes et que dans ce contexte, il est possible que le patient puisse présenter un trouble de personnalité de type histrionique ou état-limite par exemple (58). Elle a de bonnes qualités psychométriques (59) et permet une bonne discrimination entre les sujets présentant un épisode dépressif et ceux n'en ayant pas (60).

Plus particulièrement, le BDI-II possède de solides propriétés psychométriques. On a constaté qu'il se compose de deux facteurs, à savoir les symptômes cognitifs (par exemple, le pessimisme, la culpabilité, les pensées suicidaires) et les symptômes somatiques-affectifs (par exemple, la tristesse, la

perte de plaisir, les pleurs, l'agitation). Des comparaisons entre le BDI et le BDI-II suggèrent que le BDI-II est un instrument plus solide en termes de structure factorielle (61). Le BDI-II a également été validé dans un contexte de soins primaires (62), ainsi qu'auprès d'un échantillon de femmes afro-américaines vivant dans le sud du pays (63). L'utilisation du BDI-II en tant que mesure en ligne a montré que les propriétés psychométriques de l'évaluation n'étaient pas perdues dans l'approche basée sur Internet par rapport à la méthode en personne (64).

D'autres échelles d'auto-évaluation peuvent être utilisées comme par exemple "l'Inventaire de dépression majeure" développée par l'OMS qui s'appuie sur les dix critères de diagnostic de la CIM-10 (65), l'échelle de dépression du centre pour les études épidémiologiques (Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)) a été mise au point par les chercheurs de centre épidémiologique du National Institute of Mental Health pour réaliser des études épidémiologiques de la symptomatologie dépressive en population générale (66) ou encore la "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS) qui a été créée afin de détecter la présence d'une symptomatologie anxieuse et dépressive chez des patients hospitalisés pour une affection médicale (67).

Tableau 1. Exemples d'échelles d'évaluations dans la dépression (Adapté de Pull. Pull, Charles. « 12. Critères diagnostiques qualitatifs d'un épisode dépressif », Frank Bellivier éd., *Actualités sur les maladies dépressives*. Lavoisier, 2018, pp. 131-140.

Echelles d'auto-évaluation		
Nom	Caractéristiques	Spécificités
<i>Inventaire de symptomatologie dépressive auto rapporté (IDC-S)</i>	Trente items cotés de 0 à 3 selon la gravité de symptômes Score total de 0 à 84 Score de 0 à 13 : absence de dépression 14 à 25 : dépression légère; 26 à 38 : dépression modérée 39 à 48 : dépression sévère et supérieur à 48: très sévère	Bonnes qualités psychométriques Existe en version courte Utilisée en recherche et en clinique
<i>Inventaire de dépression de Beck (BDI)</i>	Vingt et un items cotés de 0 à 3 selon la gravité des symptômes Score total de 0 à 63 Score de 5 à 9 : absence de dépression 10 à 18 : dépression faible à modérée 19 à 29 : dépression modérée à sévère et supérieur à 29 : sévère	Bonnes qualités psychométriques L'une des plus utilisée à la fois en recherche et en clinique
Echelles d'hétéro-évaluation		
Nom	Caractéristiques	Spécificités
<i>Echelle de dépression d'Hamilton (HDRS ou HAM-D)</i>	Dix sept items cotés de 0 à 4 selon la fréquence et l'intensité des symptômes Score total : de 0 à 54 Score inférieur à 7 : absence de dépression 8 à 15: dépression mineure et supérieur à 16 : sévère	Très utilisée malgré des critiques quant à ses propriétés psychométriques L'attention du clinicien doit se porter à la fois sur la sévérité et la fréquence des symptômes
<i>Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS)</i>	Dix items cotés de 0 à 6 selon la gravité des symptômes Score totale de 0 à 60 Score inférieur à 6 : absence de dépression 7 à 19 : dépression légère ; 20 à 34 : dépression moyenne score supérieur à 35 : dépression sévère	Très bonnes qualités psychométriques Facile à utiliser Evalue le changement

b. Echelle d'hétéroévaluation

Ces échelles sont cotées par un clinicien à la fin d'un entretien clinique semi-directif.

Echelle d'évaluation de Hamilton pour la dépression

L'échelle d'évaluation de Hamilton pour la dépression (Hamilton Depression Rating Scale ou HDRS ou HAMilton Depression HAM-D; 69) a été conçue à l'origine pour mesurer les changements d'intensité de la symptomatologie dépressive lors des essais cliniques d'antidépresseurs. Historiquement, l'HDRS est l'échelle d'évaluation de la dépression la plus utilisée par les cliniciens et est souvent considérée comme le gold standard. L'HDRS original comprend 21 items (60), alors que dans la version définitive seulement 17 items sont notés (70). Il faut environ 20 minutes pour le remplir, sur la base des informations recueillies lors d'un entretien semi-structuré. La cotation de chaque item est réalisée par le clinicien en fonction de la gravité du symptôme, soit de 0 à 2 avec 0 pour symptôme absent, 1 pour symptôme douteux et 2 pour symptôme manifeste ou de 0 à 4 pour symptôme absent, douteux, léger, moyen ou important. Le score obtenu peut varier de 0 à 52 et 3 seuils sont retenus. Lorsque le score est inférieur à 7, on peut considérer que la personne ne présente pas (plus) de dépression ; s'il est compris entre 8 et 15, le patient présente une dépression mineure et elle est considérée comme sévère pour un score supérieur à 16.

Même si cette échelle est très populaire, certains auteurs ont identifié des problèmes concernant la fiabilité et la validité de l'HDRS (71). De plus, sur la base d'une évaluation de 70 études publiées à la suite d'une révision majeure de Hedlung et Viewig (1979, 72), Bagby et coll. (2004) ont exprimé de sérieuses inquiétudes quant au statut de l'HDRS en tant que Gold standard en se basant sur ses propriétés psychométriques majeures : la fiabilité et la validité (73). Par ailleurs, les faibles corrélations entre le HDRS et le Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID ; 74) ont été considérées comme problématiques. Ces différents auteurs ont même suggéré qu'une révision substantielle ou un rejet complet de l'HDRS devrait être envisagé sur la base d'une définition contemporaine de la dépression.

Malgré cette controverse, l'HDRS reste un instrument populaire et est utilisé auprès de diverses populations. Les défenseurs de l'instrument affirment que l'HDRS ne devrait pas être comparée aux critères du DSM car les deux mesures ont des objectifs différents : alors que l'HDRS évalue la gravité de la dépression chez les patients dépressifs, le DSM définit un diagnostic de dépression (75). En outre, il a été souligné que son utilisation à grande échelle et à long terme peut assurer une continuité dans la méthodologie d'évaluation, ce qui permet de comparer des décennies d'études (76). Enfin, une méta-analyse récente menée par Trajkovic et coll. (2011) et basée sur 409 articles, a examiné la cohérence interne, la fiabilité inter-juges et la fiabilité test-retest. La HDRS dans cette étude présente une bonne cohérence interne (77). De plus, cette analyse a montré que la fiabilité inter-juges a augmenté au fil des ans, comme le démontre une revue chronologique de la littérature.

Montgomery-Asberg depression rating scale

La "Montgomery-Asberg Depression Rating Scale" (MADRS, 78) est extraite de la CPRS (Comprehensive Psychiatric Rating Scale) qui évalue un vaste registre sémiologique. Elle a été élaborée pour être sensible au changement, permettant ainsi d'évaluer les effets de la prise en charge thérapeutique et permet d'apprécier la sévérité de la symptomatologie dépressive. Dix items composent cette échelle, dont les degrés de gravité vont de 0 à 6 avec quatre degrés clairement définis (0, 2, 4, 6) et trois intermédiaire (1, 3, 5). Par conséquent, le score global peut varier entre 0 et 60. Les scores seuils sont au nombre de quatre : entre 0 et 6, on considère que le patient ne présente pas de dépression ; entre 7 et 19 on considère qu'il présente une dépression légère, entre 20 et 34, on parle de dépression moyenne et de dépression sévère quand le score est supérieur à 34. La MADRS est courte et facile à utiliser.

Elle constitue un bon indice de gravité globale de la dépression avec de bonnes qualités psychométriques, notamment une très bonne normalité de la distribution des notes globales, une cohérence interne excellente, un très bon coefficient interne d'homogénéité et une bonne concordance inter-juge (79). Enfin, l'analyse en composante principale révèle un seul facteur général avec lequel les différents items sont bien corrélés.

Il existe d'autres échelles d'évaluations qui peuvent être utilisées pour évaluer la dépression dans des populations spécifiques. On peut citer la "Calgary Depression Scale" (CDS) qui est un outil simple, rapide et fiable pour l'évaluation de la dépression chez des sujets présentant une schizophrénie (80) ou encore la "Mini-geriatric Depression Scale" (GDS) ayant pour objectif le dépistage des sujets âgés, que ce soit en institution, en service d'urgence ou en médecine de ville (81).

E. Aspects neurobiologiques de la dépression

1. Généralités

Depuis l'antiquité, des spéculations ont été faites sur la base biologique de la dépression. Ce n'est toutefois qu'au cours des 70 dernières années que l'on dispose de la méthodologie nécessaire pour étudier directement les altérations du fonctionnement du cerveau associées à la dépression. Dès 1946, Jean Delay supposait dans son livre *Les dérèglements de l'humeur* une origine organique à la dépression (82). Ce qui a émergé de ces années de recherche a été un processus évolutif, répondant à certaines questions et ouvrant de nouvelles lignes de recherche plus sophistiquées. Il est certain que les conditions hétérogènes aujourd'hui regroupées sous le concept de "dépression clinique" sont des troubles bio-psycho-sociaux, dont la causalité est multifactorielle et qu'à l'heure actuelle les mécanismes physiopathologiques en cause restent en grande partie inconnus.

Avec l'apparition de l'hypothèse monoaminergique dans les années 50 proposant un hypofonctionnement des voies monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine) dans la dépression, le monde scientifique pensait avoir trouvé une origine à la dépression. La découverte et les effets thérapeutiques d'abord des inhibiteurs de monoamine oxydase et des antidépresseurs tricycliques puis des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine venaient renforcer cette hypothèse tout en mettant l'accent sur un rôle prépondérant de la sérotonine. Cependant, étant donné, comme nous le verrons dans la partie sur la thérapeutique, l'efficacité partielle des antidépresseurs malgré l'élargissement des cibles réceptorielles monoaminergiques et les nombreuses controverses sur ces molécules, de nouvelles hypothèses alternatives ont été avancées dans la littérature. Ces nouvelles hypothèses ont bien souvent

donné naissance au développement de molécules avec l'espoir d'obtenir de meilleurs résultats cliniques, soit en les utilisant seules soit en add-on d'un antidépresseur. Après avoir présenté rapidement l'hypothèse monoaminergique, nous dirons quelques mots de ces différentes hypothèses, dont l'hypothèse génétique, l'hypothèse environnementale, l'hypothèse neuro-endocrinienne, l'hypothèse neuro-inflammatoire, l'hypothèse neurotrophique, l'implication de la voie glutamatergique et enfin nous finirons par une hypothèse plus récente avec l'importance de l'intestin.

Les aspects neurobiologiques de la dépression sont loin d'être la priorité de ce manuscrit, les lecteurs intéressés par cette problématique sont invités à lire d'excellentes revues de la littérature (83, 84, 85). Cependant, étant donné que le développement de nouvelles cibles thérapeutiques découle la plupart du temps de la compréhension des mécanismes pathophysiologiques, il paraît important d'aborder succinctement les différentes hypothèses étiologiques de la dépression.

2. Hypothèse Monoaminergique

Les études sur la neurobiologie et la pharmacologie de la dépression ont débuté dans les années 1950, à la suite de trois événements qui ont conduit à la formulation de l'hypothèse dite monoaminergique. Le premier de ces événements a été le développement de l'iproniazide pour le traitement de la tuberculose et l'observation d'une amélioration de l'humeur chez les tuberculeux présentant une dépression (86). La deuxième fut l'apparition de l'imipramine, un médicament d'abord développé comme antipsychotique, structurellement apparenté à la chlorpromazine et qui produisait un effet antidépresseur (87). Le troisième événement émane des études réalisées lors du développement de la réserpine, un médicament antihypertenseur, qui semblait provoquer l'apparition de symptômes dépressifs chez les patients (88), un effet qui a été antagonisé par l'imipramine (89). Étant donné que ces composés modifient la biodisponibilité des catécholamines, l'hypothèse dite catécholaminergique de la dépression a été postulée pour la première fois (90). Cette hypothèse proposait qu'au moins certains types de dépression pouvaient être associés à une diminution des niveaux de noradrénaline et de dopamine dans la fente synaptique. En effet, les données d'autres études sur les métabolites périphériques et centraux de la noradrénaline, malgré quelques résultats contradictoires, ont été considérées comme

soutenant cette hypothèse (91). Cependant, le rôle de la sérotonine (5-HT) dans la réponse antidépresseur a été mis en évidence peu de temps après (92), entraînant la théorie "monoaminergique de la dépression", plus largement acceptée, qui postulait que l'origine étiologique de la dépression est un déficit de la neurotransmission monoaminergique (noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique). Cette hypothèse s'appuyait sur le mécanisme d'action des médicaments qui augmentent la biodisponibilité de ces monoamines et elle a représenté une avancée majeure dans la conception de nouveaux médicaments antidépresseurs. La sérotonine, la noradrénaline et la dopamine sont donc trois neurotransmetteurs importants qui sont localisés dans des régions cérébrales bien précises, impliquées dans le traitement des émotions ainsi que dans les domaines cognitifs et qui peuvent présenter des altérations structurelles et/ou fonctionnelles identifiées dans certaines régions cérébrales (93, 94, 95, 96, 97). Bien que la relation entre l'altération de la structure et de la fonction du cerveau et les symptômes de l'EDC demeure un domaine de recherche actif, les données suggèrent de plus en plus que les principaux symptômes de la dépression peuvent être cartographiés dans ces régions du cerveau et dans d'autres et que ces trois neurotransmetteurs peuvent être mis en relation avec ces critères (fig. 8 ; 98, 99, 100, 101).

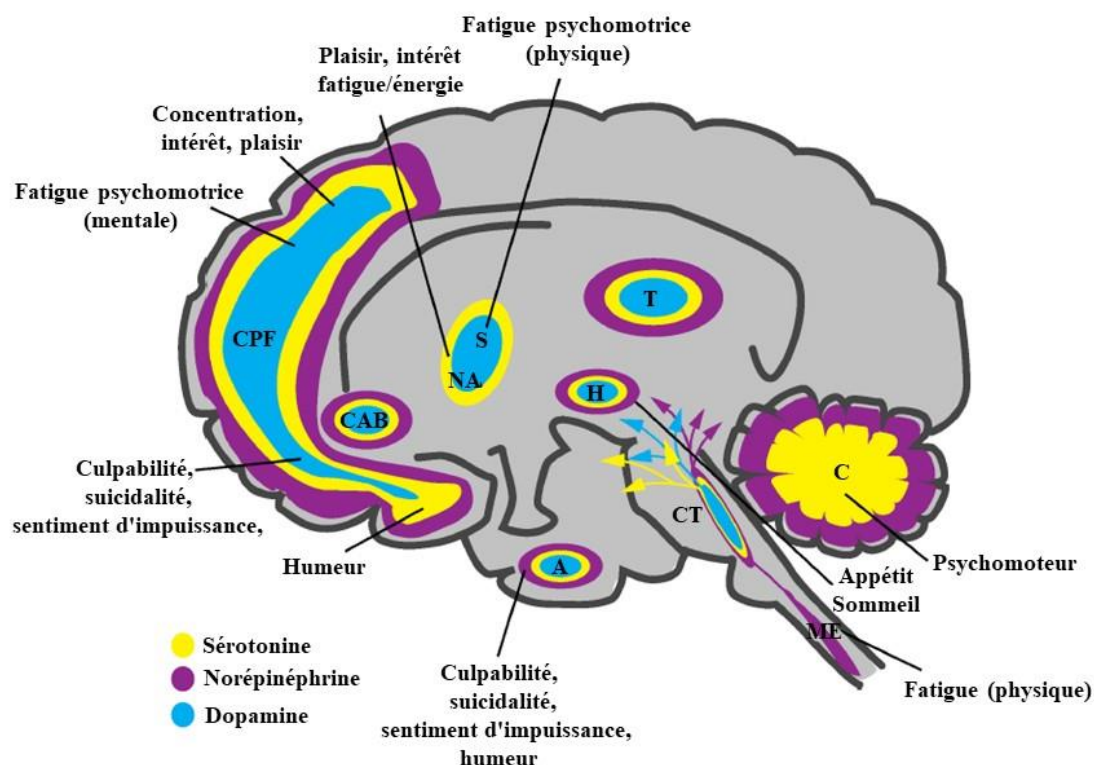


Figure 8. Neurotransmetteurs et leurs circuits cérébraux hypothétiquement défectueux dans les régions associées aux symptômes diagnostiques de la dépression. (Adapté de Saltiel et Silvershein, 2015, (101)). Abréviations : A, Amygdale ; CAB, cerveau antérieur basal ; C, cervelet ; H, hypothalamus ; ME, moelle épinière ; NA, noyau accumbens ; NT, centre des neurotransmetteurs ; CPF, cortex préfrontal ; S, striatum, T, thalamus.

3. Génétiques

Il est bien établi que l'EDC peut se concentrer dans les familles, suggérant une composante génétique (102). Dans ce contexte, la littérature rapporte que les personnes apparentées au premier degré de patients atteints d'un épisode dépressif présentent un risque trois fois plus élevé de présenter un épisode dépressif et l'hérédité de ce trouble a été quantifiée à environ 35 % (103). De plus, un chevauchement génétique entre l'épisode dépressif et d'autres troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie et le trouble bipolaire, a été identifié (104). Cependant, la recherche d'effets génétiques principaux dans l'épisode dépressif n'a jusqu'à présent pas révélé de résultats significatifs cohérents ou répétés (105), comme l'indique une analyse à grande échelle de diverses GWAS qui comprenait 9 240 cas et 9 519 témoins (106). Des études de taille similaire portant sur d'autres affections psychiatriques telles que la schizophrénie, dont l'hérédité est plus élevée que celle de l'épisode dépressif, ont impliqué

de manière convaincante au moins certains loci génétiques ; pour la schizophrénie, 108 loci indépendants significatifs à l'échelle du génome ont été mis en évidence (107).

Le risque de développer un épisode dépressif est hautement polygénique et implique de nombreux gènes ayant de faibles effets, ce qui, associé à l'hétérogénéité des phénotypes de l'EDC, nécessite un nombre très élevé de patients pour trouver des associations significatives (108). Une récente étude d'association pangénomique chez des patients chinois, dans laquelle une approche phénotypique plus homogène (dépression récurrente nécessitant des soins ambulatoires) a été appliquée, a pu confirmer deux loci génétiques significatifs à l'échelle du génome (109). De plus, 15 loci génétiques significatifs à l'échelle du génome ont été associés à un risque de dépression chez 75 607 patients et 231 747 témoins d'origine européenne (110). Enfin, certaines études récentes portant sur plus de 100 000 sujets ont également mis en évidence plusieurs loci significatifs à l'échelle du génome pour le neuroticisme, un phénotype fortement corrélé à l'EDC (111,112).

4. Facteurs environnementaux

Les premières études épidémiologiques se sont concentrées sur les événements stressants qui sont temporellement liés aux épisodes dépressifs, généralement dans l'année précédant l'apparition du trouble. Dans ce cadre, les principaux événements documentés (tels que la perte d'emploi, l'insécurité financière, les problèmes de santé chroniques ou mettant la vie en danger, l'exposition à la violence, la séparation et le deuil) se produisent le plus souvent à l'âge adulte. Cependant, des données plus récentes ont mis l'accent sur l'exposition à des événements survenus dans l'enfance comme antécédents d'un épisode dépressif apparaissant plus tard dans la vie. Ces événements comprennent les abus physiques et sexuels, la négligence psychologique, l'exposition à la violence domestique ou la séparation précoce des parents à la suite d'un décès ou d'une séparation, avec des preuves claires d'une relation dose-réponse entre le nombre et la gravité des événements de vie défavorables et le risque, la gravité et la chronicité de l'épisode dépressif. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est au centre du modèle neurobiologique global qui cherche à expliquer les conséquences durables des traumatismes précoces. De nombreuses études animales ont montré que le stress en début de vie entraîne une augmentation

persistante de l'activité des circuits neuronaux contenant la corticolibérine ou corticotropin-releasing-hormone en anglais (CRH). Cette constatation est étayée par des études cliniques montrant que les personnes qui ont été victimes d'abus sexuels ou physiques dans leur enfance présentent, à l'âge adulte, une activité nettement accrue de l'axe HPA lorsqu'elles sont exposées à des facteurs de stress psychosociaux standardisés ou à la suite de tests endocriniens qui tentent de supprimer l'activité de l'axe HPA. En effet, la fonction des récepteurs aux glucocorticoïdes est réduite chez ces personnes (ce que l'on appelle la résistance aux glucocorticoïdes), une constatation qui est étayée par le fait que ces personnes présentent également une activation accrue du système inflammatoire, qui est sous le contrôle physiologique inhibiteur du cortisol. En effet, la résistance aux glucocorticoïdes, l'hyperactivité de l'axe HPA et l'inflammation accrue sont toutes évidentes dans l'épisode dépressif (fig. 9, 102).

De plus, il a été démontré que le stress in utero augmente le risque de dépression majeure plus tard dans la vie. Ce domaine de recherche nouveau mais en plein essor apporte des preuves supplémentaires de l'origine neurodéveloppementale de l'épisode dépressif et des effets durables des agressions environnementales dès les premiers stades de la vie. Au total, des décennies de recherche ont conduit à la conclusion inexorable que le stress en début de vie, sous diverses formes, joue un rôle indéniable dans la vulnérabilité, le développement, l'évolution et le résultat du traitement de la dépression. Notre compréhension des effets de ce stress en début dans les domaines du système endocrinien, de l'épigénétique, de l'inflammation, des interactions gène-environnement, de la neuroanatomie et des systèmes de neurotransmetteurs a fait de très nombreux progrès (113 pour revue).

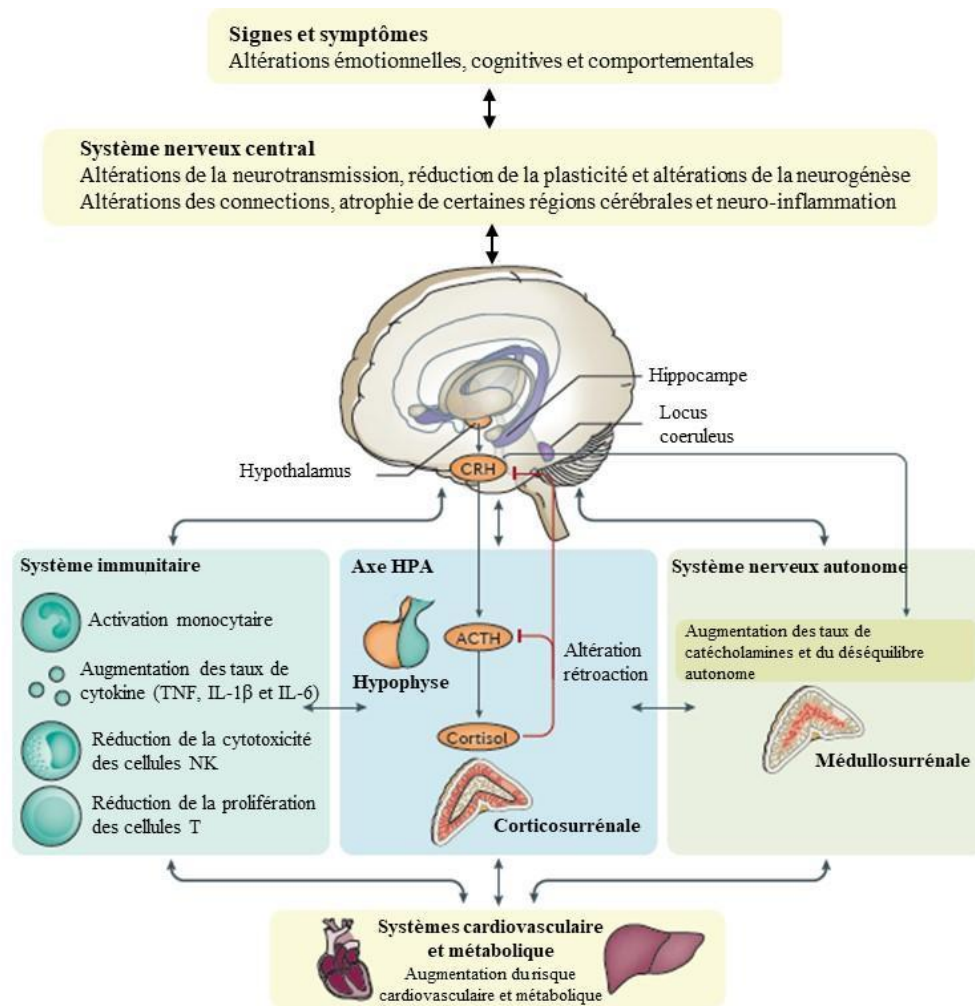


Figure 9. Systèmes biologiques impliqués dans la physiopathologie de l'épisode dépressif caractérisé. Les études cliniques sur le trouble dépressif majeur et des modèles animaux pertinents ont permis d'identifier des caractéristiques physiopathologiques au sein du système nerveux central, ainsi que dans les principaux systèmes de réponse au stress, tels que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), le système nerveux autonome et le système immunitaire. Dans le système nerveux central, on constate une altération de la neurotransmission et une réduction de la plasticité. Ces phénomènes pourraient être à l'origine de changements fonctionnels dans les circuits cérébraux concernés (par exemple, les réseaux de contrôle cognitif et de sensibilité affective), de la réduction des volumes cérébraux régionaux (par exemple, dans l'hippocampe) et de la neuroinflammation, comme le confirment les études de neuroimagerie. Au-delà du système nerveux central, l'hyperactivité chronique altère la régulation par rétroaction de l'axe HPA, qui est l'une des caractéristiques biologiques les plus régulièrement rapportées de la dépression. Au sein du système immunitaire, de nombreuses études soutiennent que les niveaux de cytokines circulantes augmentent ainsi qu'une activation chronique des cellules immunitaires innées telles que les monocytes. Cependant, d'autres aspects de l'immunité semblent être altérés, comme en témoigne la réduction de la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles (NK) et de la capacité de prolifération des lymphocytes T. Lorsqu'il devient chronique, l'hyperactivité de l'axe HPA et l'inflammation pourraient converger avec des altérations du système nerveux autonome pour contribuer à la physiopathogénie du système nerveux central ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires et métaboliques, qui coexistent souvent avec l'EDC. ACTH, adrénocorticotrophine ; CRH, hormone de libération de la corticotrophine ; TNF, facteur de nécrose tumorale. (Adapté de Otte et coll., 2016, (102)).

5. Interaction gènes - environnement

L'absence de résultats cohérents et répétés dans les études d'association à l'échelle du génome pour l'EDC peut s'expliquer, au moins en partie, par le fait que les variants génétiques pertinents ne confèrent un risque accru qu'en présence d'une exposition à des facteurs de stress et à d'autres circonstances environnementales défavorables - ce qu'on appelle l'interaction gène-environnement (G×E). Cependant, bien que plusieurs gènes candidats potentiels, tels que le transporteur de sérotonine sodium-dépendant (SLC6A4), le récepteur 1 de la CRH (CRHR1) et le gène codant pour la peptidyl-prolyl cis-trans isomérase (FKBP5), aient été identifiés, des différences dans les moments et le type de circonstances environnementales défavorables ont entravé la réplification des résultats de gènes candidats uniques (102).

6. Epigénétique

Il est intéressant de noter que des études portant sur les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les interactions G×E ont montré qu'elles pourraient impliquer une régulation épigénétique (114). Par exemple, une déméthylation de l'ADN, spécifique de l'allèle, et dépendante du stress, d'un polymorphisme dans les éléments de réponse aux glucocorticoïdes de FKBP5 a été observée (115). Cette interaction entraîne une augmentation de l'expression de FKBP5 en réponse au stress, ce qui entraîne à son tour une résistance aux récepteurs des glucocorticoïdes (116). De plus, plusieurs études ont montré des changements épigénétiques cohérents dans le cerveau de modèles animaux de dépression ainsi que dans des échantillons de cerveau post-mortem de patients avec un épisode dépressif, en particulier des victimes de suicide qui ont été exposées à des événements traumatiques au début de leur vie (117). Les études initiales fondées sur des hypothèses ont examiné les gènes impliqués dans la réponse au stress, mais des études d'association pangénomique (genome wide association studies en anglais) non biaisées plus récentes ont mis en évidence des modifications épigénétiques dans des gènes qui n'ont souvent aucun lien avec les candidats établis, impliquant ainsi d'autres mécanismes physiopathologiques, tels que l'adhésion cellulaires et la plasticité cellulaire (115). Une revue récente de la littérature dont l'intérêt était le stress, l'épigénétique et la dépression a sélectionné 17 études (118). Ils ont identifié neuf gènes dont

les modifications épigénétiques associées au stress étaient corrélées avec la dépression. Parmi les changements épigénétiques, ceux dans la signalisation aux glucocorticoïdes (par exemple, NR3C1, FKBP5), dans la signalisation sérotonergique (par exemple, SLC6A4) et les neurotrophines (par exemple, BDNF) semblent être les cibles thérapeutiques les plus prometteuses pour les recherches futures.

Cependant, l'enthousiasme pour la recherche épigénétique sur l'épisode dépressif est encore limité par la faible ampleur des changements épigénétiques décrits (souvent <10%), surtout en comparaison avec d'autres troubles médicaux, comme le cancer.

7. Hypothèse neuro-endocrinienne : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

De nombreuses études ont fermement établi que l'exposition au stress est un facteur de risque majeur pour le développement de troubles liés au stress tels que la dépression majeure (119). La réponse physiologique au stress est un mécanisme essentiel et physiologiquement adaptatif (120). Cependant, une exposition prolongée et excessive au stress peut provoquer une inadaptation et conduire à la maladie chez les individus vulnérables (120). Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien chez de nombreux patients avec un EDC est indiqué par la sécrétion accrue de CRH, d'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH pour adreno corticotropic hormone en anglais) et de cortisol (121). Les mesures les plus sensibles de la fonction et de la régulation de l'axe HPA sont les tests de réactivité, en particulier le test combiné dexaméthasone (Dex)-CRH : l'application de Dex en fin de soirée est suivie de l'application de CRH l'après-midi suivant. Ce test a révélé à plusieurs reprises une réponse accrue de l'ACTH et du cortisol chez les patients déprimés (122, 123) ce qui est interprété comme une altération de l'action négative du GR sur l'ACTH dans l'hypophyse (121). La persistance du dysfonctionnement de la réactivité de l'axe HPA s'est avérée être un biomarqueur de risque pour la rechute de la dépression (123, 124). Cependant, ce phénomène n'a pas encore progressé pour être utilisé en routine clinique. Cela pourrait être dû au fait que la fonction de l'axe HPA n'est pas identique chez tous les patients avec une dépression mais également d'autres maladies psychiatriques, telles que le syndrome de stress post-traumatique (125). Par exemple, une récente méta-analyse a suggéré que différents sous-types

psychopathologiques de dépression majeure étaient liés à différents types de réactivité de l'axe HPA : les patients dépressifs atteints de mélancolie ont tendance à présenter une hypercortisolémie, tandis que les patients atteints de dépression atypique présentent une activité réduite de l'axe HPA (126). En outre, des différences dans l'activité de l'axe HPA ont été observées chez les patients souffrant de dépression unipolaire par rapport à ceux souffrant de dépression bipolaire (122, 127). Le déséquilibre de l'axe HPA a été expliqué par une altération des fonctions moléculaires de ses régulateurs, en particulier des récepteurs au CRH (CRH-R) et du récepteur aux glucocorticoïdes (GR), ce qui a donné lieu à l'hypothèse des récepteurs corticostéroïdes de la dépression (121). Cette dernière hypothèse a été confirmée par une étude qui a appliqué différentes concentrations de Dex dans le test combiné Dex-CRH et qui a montré que des concentrations plus élevées sont nécessaires chez les patients pour provoquer une suppression comparable de l'ACTH et du cortisol chez les patients déprimés et chez les témoins sains (128). Ce résultat indique une diminution de l'affinité de liaison aux hormones du GR dans les troubles dépressifs. Les effets des antidépresseurs pourraient résulter d'effets sur la fonction du GR (116, 129) L'hypothèse des récepteurs aux corticostéroïdes de la dépression a également conduit à des études visant à examiner les mécanismes potentiels susceptibles d'expliquer l'altération de l'activité du GR chez les patients. Des études se sont donc intéressées à caractériser la protéine de liaison du FK506 (FKBP 51) à la fois comme un inhibiteur puissant (130) et une cible privilégiée du GR (131), ainsi que son inclusion comme candidat dans la première étude d'association de gènes dans la dépression (132). Les paramètres de l'axe HPA influencent également de nombreux autres paramètres liés à la physiopathologie de la dépression, tels que la neurotransmission monoaminergique, la plasticité synaptique, la structure dendritique et l'activité des neuropeptides (133). De plus, le dérèglement de l'axe HPA chez les patients avec une dépression a été lié à la fonction immunitaire et aux maladies liées au vieillissement (133, 134). Malgré les nombreuses données précliniques et cliniques d'une dysrégulation de l'axe HPA dans les troubles mentaux liés au stress, comme l'épisode dépressif, aucun médicament qui cible des composants spécifiques de l'axe HPA n'a pu être développé jusqu'à une mise sur le marché. De plus, aucun test n'est utilisé de manière systématique dans le cadre clinique pour identifier les patients présentant un

dysfonctionnement mesurable de l'axe HPA. En fait, il est prouvé que tous les patients déprimés ne présentent pas d'altérations de l'axe HPA et que, par conséquent, tous ne tirent pas profit d'un traitement très spécifique, ciblant uniquement les composants de l'axe HPA. La question de cibler ces composants pour traiter les patients avec un épisode dépressif reste donc une question qui continue à animer les débats scientifiques (136)

8. Hypothèse neuro-inflammatoire

L'hypothèse de l'immuno-inflammation a attiré beaucoup d'attention, suggérant que les interactions entre les voies inflammatoires, les circuits neuronaux et les neurotransmetteurs sont impliqués dans la pathogenèse et les processus physiopathologiques de la dépression. Les premières données ont montré que les patients atteints de maladies auto-immunes ou infectieuses sont plus susceptibles de développer une dépression que la population générale (137). En outre, les personnes non dépressives peuvent présenter des symptômes dépressifs après un traitement par des cytokines ou des inducteurs de cytokines, alors que les antidépresseurs soulagent ces symptômes (138). Il existe une interaction complexe entre les systèmes immunitaires périphérique et central. Des données antérieures suggèrent que l'inflammation/infection périphérique pouvait se propager au système nerveux central d'une manière ou d'une autre et provoquer une réponse neuro-immune (138) : (1) Certaines cytokines produites lors de la réponse immunitaire périphérique, comme l'IL-6 et l'IL-1 b, peuvent s'infiltrer dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). (2) Les cytokines qui pénètrent dans le système nerveux central agissent directement sur les astrocytes, les petites cellules stromales et les neurones. (3) Certaines cellules immunitaires périphériques peuvent traverser la BHE grâce à des transporteurs spécifiques, comme les monocytes. (4) Les cytokines et les chimiokines présentes dans la circulation activent le système nerveux central en régulant les récepteurs de surface des astrocytes et des cellules endothéliales au niveau de la barrière hémato encéphalique. (5) En tant que voie intermédiaire, la réponse immunitaire inflammatoire transmet les signaux de danger périphériques au cerveau, amplifie les signaux et provoque un phénotype externe du comportement dépressif associé au stress/traumatisme/infection. (6) Les cytokines et les chimiokines peuvent agir directement sur les

neurones, modifier leur plasticité et favoriser un comportement de type dépressif. Les patients souffrant de dépression présentent la caractéristique principale de la réponse immuno-inflammatoire, c'est-à-dire des concentrations accrues de cytokines pro-inflammatoires et de leurs récepteurs, de chimiokines et de molécules d'adhésion solubles dans le sang périphérique et le liquide céphalorachidien (139, 140, 141). Les marqueurs de la réponse immuno-inflammatoire périphérique modifient non seulement l'état d'activation immunitaire dans le cerveau qui affecte le comportement, mais peuvent également être utilisés comme indice d'évaluation ou indice biologique du traitement antidépresseur (142, 143). Li et coll. (2013) ont montré que le niveau de TNF- α chez les patients souffrant de dépression avant le traitement était plus élevé que chez les témoins sains (144). Après un traitement à la venlafaxine, le taux de TNF- α chez les patients présentant une dépression a diminué de manière significative (144). Une méta-analyse récente portant sur 1 517 patients a révélé que les antidépresseurs réduisaient de manière significative les taux périphériques d'IL-6, de TNF- α , d'IL-10 et de CCL-2, ce qui suggère que les antidépresseurs réduisent les marqueurs des facteurs inflammatoires périphériques (146, 147). Récemment, Syed et coll. (2018) ont également confirmé que les patients non traités avec une dépression présentaient des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires, des niveaux accrus de cytokines anti-inflammatoires après un traitement antidépresseur, tandis que des niveaux plus importants de cytokines pro-inflammatoires ont été trouvés chez les non-répondants (143). De plus, une étude récente a montré que la microglie contribue à la plasticité neuronale et à l'interaction neuro-immune qui sont impliquées dans la physiopathologie de la dépression (147). Lorsque la microglie activée favorise l'inflammation, notamment la production excessive de facteurs pro-inflammatoires et de cytotoxines dans le système nerveux central, un comportement de type dépressif peut progressivement se développer (147, 148). Cependant, la microglie peut changer de polarisation avec deux types possibles dans des états inflammatoires différents et régulant ainsi l'équilibre des facteurs pro et anti-inflammatoires. Ces deux types sont les microglies M1 et M2 ; la première produit un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires après activation, et le second produit des cytokines anti-inflammatoires. Un déséquilibre

de de la polarisation M1/M2 de la microglie pourrait contribuer à la pathophysiologie de la dépression (149).

9. Hypothèse des neurotrophines

La famille des neurotrophines joue un rôle clé dans la neuroplasticité et la neurogenèse. L'hypothèse neurotrophique de la dépression postule qu'un déficit du support neurotrophique conduit à l'atrophie neuronale, à la réduction de la neurogenèse et à la destruction du support glial, tandis que les antidépresseurs atténuent ou inversent ces processus physiopathologiques (150). Parmi les différentes hypothèses, l'hypothèse la plus largement acceptée implique le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF, brain derived neurotrophin factor)). Cette hypothèse a été émise suite à des travaux montrant que le stress réduit les niveaux de BDNF dans le cerveau des animaux, tandis que les antidépresseurs rétablissent ou atténuent cette réduction (151, 152). Par ailleurs, des facteurs impliqués dans le système du BDNF ont été signalés comme exerçant des effets semblables à ceux des antidépresseurs (153, 154). De plus, des études ont rapporté que le niveau de BDNF est diminué dans le sang périphérique et à l'autopsie chez les patients présentant un épisode dépressif alors que d'autres études ont rapporté que le traitement antidépresseur le normalise (155, 156). Certaines données ont également montré que l'interaction entre le BDNF et le gène de son récepteur est associée à la dépression résistante au traitement (157). Enfin, des études récentes ont rapporté que les patients déprimés ont un niveau plus faible du pro-domaine du BDNF (BDNF propeptide) que les sujets témoins. Celui-ci est situé en présynaptique et favorise la dépression à long terme dans l'hippocampe, ce qui suggère qu'il s'agit d'un régulateur synaptique prometteur (158).

10. Hypothèse glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur libéré par les synapses dans le cerveau ; il est impliqué dans la plasticité synaptique, les processus cognitifs et les processus de récompense et d'émotion. Le stress peut induire une sécrétion présynaptique de glutamate par les neurones et le glutamate se lie fortement aux récepteurs ionotropes du glutamate (iGluRs), y compris les récepteurs du

N-méthyl-D-aspartate (NMDARs) et les récepteurs de l'acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPARs) (159) sur la membrane postsynaptique pour activer les voies de signalisation en aval (160). Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que le système du glutamate est associé à la survenue de la dépression. Les premières études ont montré une augmentation des taux de glutamate dans le sang périphérique, le liquide céphalorachidien et le cerveau des patients avec un EDC (161, 162), ainsi qu'une perturbation des sous-unités NMDAR dans le cerveau (163). Le blocage de la fonction des NMDAR a un effet antidépresseur et protège les neurones hippocampiques des anomalies morphologiques induites par le stress, tandis que les antidépresseurs réduisent la sécrétion de glutamate et les NMDAR (164). Plus important encore, les antagonistes des NMDAR, tels que la kétamine, ont été signalés comme ayant des effets antidépresseurs profonds et rapides à la fois sur les modèles animaux et sur les principaux symptômes des patients dépressifs (165). D'autre part, la kétamine peut également augmenter la voie AMPAR dans les neurones de l'hippocampe en régulant à la hausse la sous-unité 1 du récepteur AMPA du glutamate (166).

11. Hypothèse intestin-cerveau

L'axe microbiote-intestin-cerveau a récemment fait l'objet d'une attention accrue en raison de sa capacité à réguler l'activité cérébrale. De nombreuses études ont montré que l'axe microbiote-intestin-cerveau joue un rôle important dans la régulation de l'humeur, du comportement et de la transmission neuronale dans le cerveau (167, 168). Il est bien établi que la comorbidité de la dépression et des maladies gastro-intestinales est fréquente (169, 170). Certains antidépresseurs peuvent atténuer les symptômes des patients atteints du syndrome du côlon irritable et de troubles de l'alimentation (171). Il a été signalé que les altérations du microbiote intestinal sont associées à des comportements de type dépressif (172, 173) et des modifications au niveau de la fonction cérébrale (174). Les premières études animales ont montré que le stress peut entraîner des modifications à long terme de la diversité et de la composition de la microflore intestinale et s'accompagne d'un comportement dépressif (175, 176). Il est intéressant de noter que certaines preuves indiquent que les rongeurs présentent un comportement dépressif après des transplantations fécales de patients souffrant de dépression (177). D'autre part, certains probiotiques ont

atténué le comportement dépressif dans des modèles animaux (178) et ont eu des effets antidépresseurs sur des patients souffrant de dépression dans plusieurs essais cliniques en double aveugle, contrôlés par placebo (179, 180). Le mécanisme potentiel pourrait être que le microbiote intestinal peut interagir avec le cerveau par le biais de diverses voies ou systèmes, notamment l'axe HPA et les systèmes neuroendocrinien, autonome et neuroimmunitaire (181). Par exemple, des données récentes suggèrent que le microbiote intestinal peut affecter les niveaux de neurotransmetteurs dans l'intestin et le cerveau, notamment la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, le glutamate et l'acide γ amino-butérique (GABA) (182). Par ailleurs, des études récentes ont montré que les modifications du microbiote intestinal peuvent également altérer la barrière intestinale et favoriser des niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires périphériques (183, 184). Bien que les recherches récentes dans ce domaine aient fait des progrès significatifs, davantage d'essais cliniques sont nécessaires pour déterminer si les probiotiques ont un quelconque effet sur le traitement de la dépression et quels sont les mécanismes sous-jacents potentiels.

Il ne fait aucun doute que plusieurs autres systèmes ou voies sont également impliqués dans la physiopathologie de la dépression, tels que le déséquilibre oxydant-antioxydant (185), le dysfonctionnement mitochondrial (186, 187), et les gènes liés au rythme circadien (188), en particulier les interactions entre ces systèmes (par exemple, l'interaction entre l'HPA et le métabolisme mitochondrial (187), et l'interaction réciproque entre le stress oxydatif et l'inflammation (185). La pathogenèse de la dépression est complexe et toutes les hypothèses doivent être intégrées pour prendre en compte les nombreuses interactions entre les différents systèmes et voies afin de pouvoir envisager de nouvelles cibles thérapeutiques.

F. Stades évolutifs de la dépression

1. Généralités

Au cours de ces dernières années, la perception des chercheurs et des cliniciens sur la temporalité des troubles cognitifs a évolué. La dépression qui était initialement considérée comme une maladie aiguë

limitée dans le temps est passée à un statut de pathologie récurrente ou chronique qui pourrait durer toute la vie (189). Il apparaît cependant que l'évolution de la dépression ne peut pas se résumer à ces deux seuls extrêmes car c'est une maladie hétérogène. Il est en effet possible que certains patients présentent des épisodes uniques et brefs sans qu'il n'y ait de nouvel épisode, des périodes aiguës à de nombreuses reprises avec la présence de symptômes résiduels ou encore des épisodes chroniques caractérisés par des fluctuations de la symptomatologie et de la gravité mais qui peuvent persister pendant plusieurs années. Cette multiplicité possible des évolutions rend la prédiction de l'évolution et la prise en charge thérapeutique difficiles obligeant souvent le thérapeute à réadapter ses thérapeutiques. Elle représente également un challenge afin de mieux appréhender l'hétérogénéité étiologique et physiopathologique de la dépression.

Le changement de perspective entre un épisode dépressif à prendre en charge sur le court terme vers une approche sur le long terme a abouti à une nouvelle terminologie pour définir les différentes étapes cliniques observables tout au long de la maladie. C'est ce que nous allons voir dans le point suivant.

2. Temps évolutifs de la dépression

Dans cette partie, nous allons donc discuter différents concepts en lien avec l'évolution de la dépression sur le long terme avec notamment, entre autres, la notion de réponse, de rémission, de guérison, de rechute, de récurrence, et de chronicité.

Lorsqu'une personne présente un nombre suffisant de symptômes pour que les critères diagnostics décrit précédemment soient réunis, on peut parler d'épisode et si cette personne n'a jamais eu d'antécédent dépressif particulier, il s'agit dans ce cas du premier épisode dépressif caractérisé (cf. fig. 10). Lorsqu'un patient commence à avoir une amélioration des symptômes, théoriquement suite à une prise en charge thérapeutique, le terme de **réponse** est alors utilisé. Ce terme prend toute son importance en recherche dans les essais pharmacocliniques afin d'évaluer l'efficacité de la prise en charge thérapeutique ou d'une nouvelle molécule testée. Lors de ces études, l'existence d'une réponse

thérapeutique est évaluée par la réduction des scores mesurés principalement par l'échelle de Hamilton et la MADRS. Pour évoquer la notion de réponse, ce score doit avoir diminué d'au moins 50% après 6 à 8 semaines de traitement antidépresseur. Les patients présentant une réponse partielle sont ceux dont la note totale à l'échelle a diminué de 20 % à 50 % après 6 à 8 semaines de traitement antidépresseur. Lors des études d'efficacité des antidépresseurs, la proportion des sujets présentant une réponse est de 1/3, celle des sujets présentant une réponse partielle de 1/3 et la même proportion pour ceux qui ne répondent pas au traitement (190).

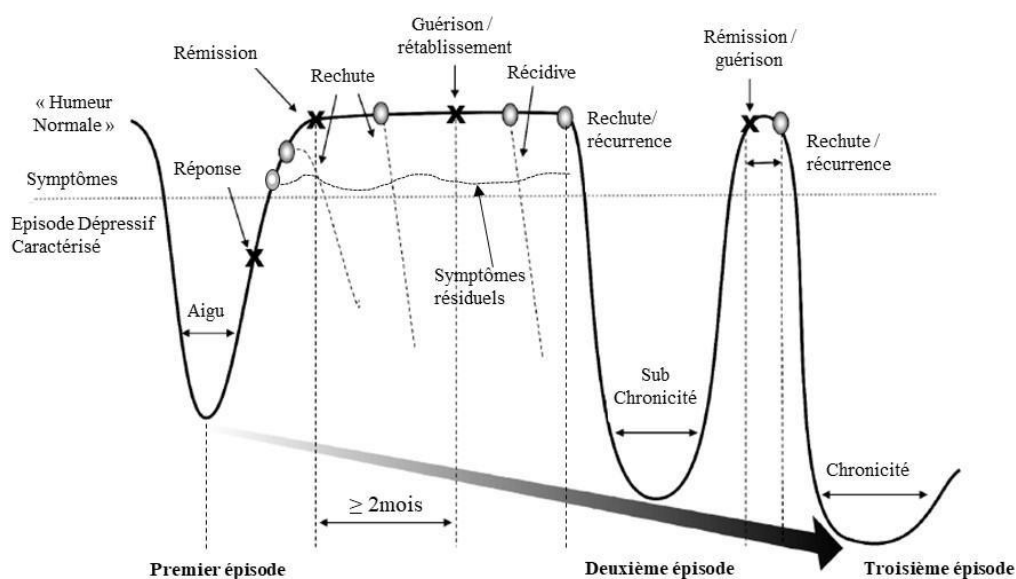


Figure 10. Représentation schématique d'un épisode dépressif caractérisé et des évolutions possibles. Notes : On parle de réponse au traitement lorsqu'il y a une diminution significative des symptômes, généralement défini comme une réduction de 0,50 de la gravité des symptômes. La rémission correspond à la période où les symptômes de l'EDC sont absents ou peu nombreux. En l'absence de biomarqueurs validés, la guérison peut ne pas se distinguer cliniquement de la rémission, mais elle est implicite après une période asymptomatique prolongée (2 mois), à la suite de laquelle la probabilité d'un EDC est réduite. Une rechute est définie comme le retour de l'EDC initial après une rémission, tandis que la récurrence est définie comme le développement d'un nouvel EDC après le début de la guérison. Les rechutes ou les EDC récurrents sont de gravité croissante et de plus longue durée. Les périodes de rémission plus courtes et la réduction de la réponse thérapeutique au fil du temps contribuent à la progression et à la chronicité de la dépression. (Adapté de Frank et coll., 1991, (191)).

La rémission peut être soit partielle soit complète. On va évoquer **une rémission partielle** lorsque les symptômes ne sont plus suffisants en nombre pour pouvoir poser le diagnostic d'EDC mais qu'il persiste entre 2 à 4 symptômes sur les 9 définissant un EDC (191). Elle se définit lors des essais cliniques par une note totale comprise entre 8 et 14 à la version 17 items de l'échelle de dépression de Hamilton.

Dans ce contexte, la proportion de patients se retrouvant en rémission partielle à la suite d'un traitement ayant duré 6 à 8 semaines est comprise entre 25 et 33% des patients. Les symptômes persistants sont nommés symptômes résiduels. Ces symptômes sont très importants à prendre en compte puisqu'ils représentent une péjoration du pronostic du trouble dépressif, ce qui en fait une cible privilégiée lors de la prise en charge des EDC tant sur un plan pharmacologique que psychothérapeutique. La **rémission complète** quant à elle se caractérise par une période d'au moins deux semaines sans symptômes ou avec peu de symptômes (1 à 2 symptômes de faible intensité au maximum) après un épisode de dépression (191). Dans les essais cliniques, cette rémission correspond à une note à l'échelle de Hamilton à 17 items inférieur ou égale 7 ou inférieur le plus souvent à 9 avec l'échelle MADRS. La rémission complète est l'objectif de toute prise en charge thérapeutique d'un EDC car elle permet de prédire un meilleur pronostic du trouble dépressif avec une réduction des rechutes et des récurrences et de passage à la chronicité. Lorsque les symptômes dépressifs apparaissent à nouveau après une amélioration au cours d'un même épisode, on parle de **rechute** ce qui signifie qu'elle ne peut avoir lieu qu'après une rémission et avant la guérison (192). Le **rétablissement ou guérison** fait également référence à une période sans symptôme ou avec peu de symptômes après un épisode de dépression. Les chercheurs divergent sur la durée de cette période, la plupart des définitions allant de 2 à 6 mois. Ils diffèrent également sur le seuil de symptômes requis (par exemple, aucun symptôme, un ou deux symptômes, ou un seuil inférieur au seuil diagnostique). Les critères utilisés pour définir le rétablissement ont des implications importantes pour les taux de chronicité et de récurrence (193). Un nouvel épisode dépressif après une phase de guérison d'un épisode antérieur chez un même patient caractérise ce qu'on appelle une **récurrence**. Le délai entre les deux épisodes doit être selon le DSM au moins de deux mois mais il peut aller jusqu'à plusieurs années (194). Le trouble dépressif récurrent correspond donc à la succession chez un même patient, d'au moins deux épisodes dépressifs caractérisés unipolaires distincts (9). Si un épisode dépressif dure plus de deux ans, il s'agit d'un **épisode dépressif chronique** (9).

Enfin, il est important d'introduire la notion de **dépression résistante** puisqu'elle est utile en clinique. Elle correspond à une réponse insuffisante suite à deux traitements antidépresseurs de classe

différente prescrit à des posologies efficaces (maximales), pendant une durée suffisante pour observer une potentielle réponse soit six semaines et avec une observance de qualité satisfaisante correspondant à une prise d'au moins 80% du traitement prescrit sur la période considérée (195).

3. Évolution naturelle d'un épisode dépressif caractérisé

La durée moyenne d'un EDC est de 20 à 30 semaines dans les échantillons cliniques (196) et non cliniques (197). Plus la durée de l'épisode est longue, plus la probabilité de rétablissement est faible (196). Pour 10 à 20 % des personnes présentant un EDM, l'épisode devient chronique. Dans le cadre de l'étude Collaborative Depression Study (CDS), Keller et coll. (2013) ont suivi un large échantillon clinique pendant 30 ans (196). Ces auteurs montrent d'une manière prospective qu'après 2 ans, 20 % des patients ne s'étaient pas remis de leur premier EDC. Ce pourcentage passe à 12 % après 5 ans, 8% après 10 ans et 6% après 15 ans. Dans le cadre d'un suivi pendant 23 ans d'un échantillon de la population de personnes ayant présenté leur premier EDC, Eaton et ses collègues (2008) ont constaté que 15 % d'entre eux ne s'étaient pas rétablis même après 23 ans d'observation (198). Chez les personnes qui se rétablissent d'un EDC, le risque de récurrence varie considérablement en fonction de la durée du suivi et de la nature de l'échantillon. Au cours de la première année suivant la guérison, 25 à 35 % des patients en psychiatrie et en soins primaires connaissent une récurrence (199, 200). Le CDS a rapporté des taux de récurrence de 40% au suivi de 5 ans ; 60% à 10 ans ; 85% à 20 ans ; et 91% à 30 ans (196). Cependant, les taux de récurrence d'un EDC ne sont que de 40-50% dans le suivi à long terme d'échantillons de la population (198, 201, 202). A chaque récurrence d'un EDC, le risque de nouvelles récurrences augmente. Ainsi, après une première décompensation, plus de 50% des personnes développeront un deuxième épisode dépressif. Après deux épisodes, le taux de rechute augmente à 70% et au-delà de trois épisodes, à 90% (203). Bien que la durée des épisodes soit similaire d'une récurrence à l'autre, l'intervalle entre les épisodes se raccourcit progressivement à chaque récurrence (198, 196). Les intervalles libres sont par conséquent de moins en moins nombreux associés à des épisodes dépressifs présentant une sévérité accrue et de plus en plus difficiles à traiter (199, 205). Les personnes atteintes d'un EDC ont en moyenne cinq à neuf épisodes au

cours de leur vie (206). Par ailleurs, plus de 80% des troubles dépressifs sont des troubles récurrents (203). Enfin, en ce qui concerne la dépression résistante, il est montré que 15% à 20% des EDC peuvent être caractérisés comme résistant au traitement.

4. Notion de staging

Dans le cadre de maladies chroniques, notamment dans des spécialités médicales telles que la pneumologie, la cardiologie ou encore la rhumatologie, la notion de staging ou stadification est un modèle qui est largement utilisé. Ce modèle permet de décrire l'évolution de la maladie en la décomposant en différents stades qui possèdent chacun leurs propres caractéristiques. Généralement le premier stade correspond à un stade de latence ou à risque alors que le dernier définit les stades avancés de la maladie le tout le long d'un continuum (206). Cette stadification peut présenter plusieurs avantages lors d'une prise en charge d'une maladie chronique. Cliniquement, elle sert généralement deux objectifs principaux. Premièrement, en permettant de comprendre la progression d'une maladie et en identifiant des phases distinctes, les maladies peuvent être détectées et traitées plus tôt ; et, deuxièmement, en établissant des stades en fonction des facteurs qui déterminent la progression, des traitements plus ciblés peuvent être développés et administrés (207). En ce qui concerne la dépression, le premier modèle de staging provient des travaux de Fava et coll (1993) qu'ils ont ensuite préciser et affiner et dans lequel la dépression unipolaire est présentée en cinq stades (208). D'autres modèles ont été développés. Celui proposé en 2008 par Hetrick et coll bien qu'assez similaire à celui de Fava introduit de nouveaux paramètres importants avec l'impact cognitif et fonctionnel du trouble (209). Ce modèle décrivant 8 stades de la dépression est le premier à prendre en compte les déficits neurocognitifs. Plus récemment, au modèle de Hetrick, Reneses et coll (2020) propose d'ajouter la notion de résistance au traitement dans la définition des stades cliniques. Même si sur un plan théorique le modèle de staging apparaît être une avancée prometteuse, en se plaçant sous un angle évolutif, par rapport à une simple approche catégorielle, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre exactement ce que nous essayons de stadifier avant d'adapter un modèle de stadification aux troubles psychiatriques et notamment la dépression. Les modèles de stadification doivent refléter la véritable nature et la pathophysiologie d'un

trouble afin de guider les décisions concernant la prise en charge. Etant donné les nombreuses questions concernant l'étiologie et la neurobiologie des troubles dépressifs, les modèles actuels de stadification des troubles dépressifs ne remplissent pas ces objectifs et, en tant que tels, pour le moment du moins.

G. Prise en charge thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé

1. Prise en charge médicamenteuse

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont disponibles depuis plus d'un demi-siècle. Après plus de 30 ans de progrès très lents dans ce domaine, le premier agent de la deuxième génération d'antidépresseurs, la fluoxétine, a été mis sur le marché en 1987. Depuis lors, plus d'une dizaine d'antidépresseurs aux effets biologiques, aux structures chimiques et aux effets secondaires variés ont été mis sur le marché, ce qui représente une petite explosion des options thérapeutiques. Pourtant, il n'existe aucune preuve substantielle que l'un ou l'autre de nos nouveaux agents soit plus efficace (tel que défini par les taux de réponse ou de rémission) que l'imipramine, le prototype original. Au cours des dix dernières années, les deux avancées les plus importantes dans le traitement de la dépression ont été l'utilisation croissante de traitements adjuvants de la dépression, c'est-à-dire de médicaments ajoutés à un antidépresseur inefficace pour en augmenter l'efficacité, et le développement rapide et récent de traitements non pharmacologiques qui correspondent à des techniques de neuromodulation. Outre l'électroconvulsivothérapie (ECT), qui existe depuis plusieurs décennies, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), la stimulation cérébrale profonde (DBS) et d'autres traitements ont donné une orientation très différente au traitement de la dépression.

Action des antidépresseurs

Les mécanismes précis par lesquels les antidépresseurs améliorent l'humeur restent encore partiellement inconnus mais la plupart des antidépresseurs agissent sur la neurotransmission monoaminergique. Par cette action, ils produisent des effets initiaux au sein de la synapse, qui ont ensuite un impact sur les voies de signalisation intracellulaire et de second messenger (211). Ces voies aboutissent à des changements dans l'expression des gènes, la neurogenèse et la plasticité synaptique, et, finalement,

ces changements adaptatifs conduisent à un bénéfice thérapeutique (212). Les effets pharmacologiques des antidépresseurs sont divers et compliqués, et le regroupement des antidépresseurs en classes basées sur leur action pharmacologique principale est trop simpliste, mais il reste utile en pratique, lorsque les effets cliniques des antidépresseurs sont larges et se chevauchent.

Efficacité des antidépresseurs

Les essais s'intéressant à la performance des antidépresseurs ont traditionnellement mis l'accent sur l'efficacité. Dans les contextes cliniques, cette efficacité est généralement évaluée en recherchant une réduction de 50 % des symptômes (213). Certains des premiers antidépresseurs développés, tels que les tricycliques et les IMAO, restent parmi les médicaments les plus efficaces disponibles, mais leur utilisation est minime aujourd'hui (214). Dans la plupart des contextes, et en particulier dans les premières lignes de traitement, ces médicaments ont été remplacés par de nouveaux médicaments aux actions pharmacologiquement plus sélectives et, par conséquent, aux effets secondaires moins importants (215). La HAS dans ses recommandations de bonnes pratiques suggèrent que la mise en place d'un traitement antidépresseur doit être instauré que lorsque la patiente présente un EDC d'intensité modéré, avant la psychothérapie est recommandée.

Ainsi, au cours du dernier quart de siècle, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont devenus la classe de médicaments antidépresseurs de première intention, malgré une efficacité modérée qui peut prendre des semaines avant de produire un bénéfice mesurable. Par ailleurs, même si les effets secondaires sont moins importants que les tricycliques et les IMAO, les effets secondaires engendrés par les ISRS sont parfois importants chez certains patients. Ces effets secondaires, notamment des dysfonctionnements sexuels, une prise de poids, des nausées et des maux de tête, peuvent entraîner une intolérance et un arrêt du traitement chez les patients (216).

Une méta-analyse récente avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'acceptabilité des antidépresseurs dans le traitement aigu de l'épisode dépressif caractérisé (217). Parmi les 21 médicaments, y compris les deux antidépresseurs essentiels recommandés par l'OMS, l'amitriptyline et

la clomipramine, se sont révélés plus efficaces que le placebo. L'amitriptyline et certains médicaments présentant un profil pharmacologique avec une double action (par exemple, la mirtazapine, la duloxétine et la venlafaxine) étant parmi les plus efficaces (cf. fig 11). En termes de tolérance, seuls l'agomélatine et la fluoxétine étaient plus tolérables que le placebo, tandis que la plupart des antidépresseurs étaient à égalité, à l'exception de la clomipramine, qui était plus mal tolérée que le placebo (cf. fig. 11).

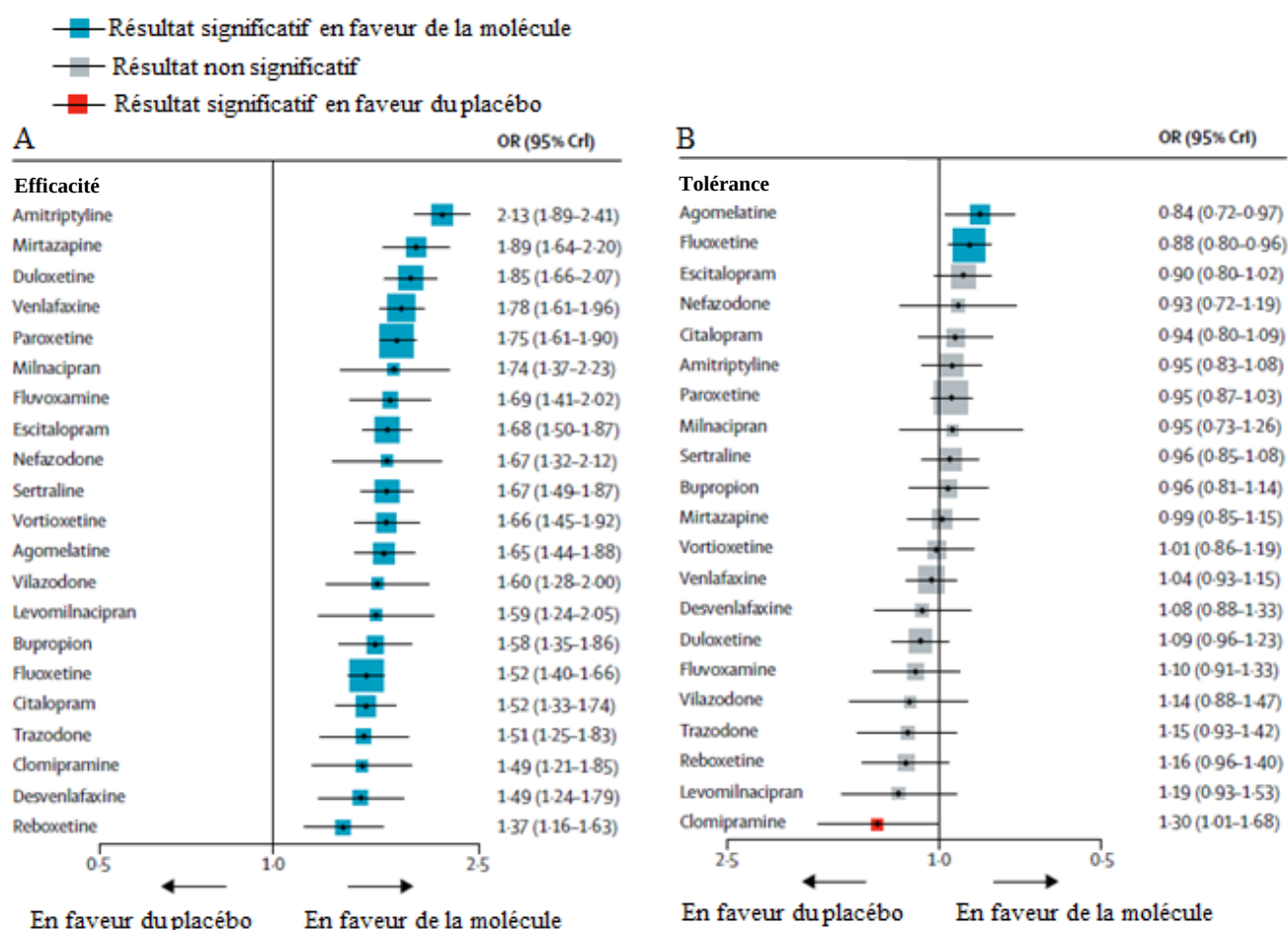


Figure 11. Diagrammes de forest de la méta-analyse de tous les essais pour l'efficacité (A) et la tolérance (B) des antidépresseurs. Les antidépresseurs ont été comparés au placebo, qui était le composé de référence. OR=odds ratio. CrI=intervalle de confiance. (Adapté de Cipriani et al., 2018, (217))

L'étude a également évalué les comparaisons deux à deux, et plusieurs des mêmes médicaments se sont avérés meilleurs que les autres antidépresseurs (par exemple, amitriptyline, mirtazapine, venlafaxine, paroxétine et vortioxétine). Cependant, les analyses de données réalisées ne peuvent pas identifier les effets au niveau individuel, et donc, en pratique, la prescription d'antidépresseurs reste une question de jugement clinique. Cette étude permet de montrer que les antidépresseurs constituent un traitement efficace du trouble dépressif, malgré des réponses placebo élevées. Dans ce contexte, les

médicaments antidépresseurs sont largement utilisés et leur utilisation à long terme est en augmentation. Compte tenu de cette utilisation extensive et des recommandations de nombreuses sociétés savantes pour les utiliser dans les troubles dépressifs, il est important de noter qu'on pourrait donc s'attendre à ce que les antidépresseurs soient universellement considérés comme efficaces. Étonnamment, ce n'est pas le cas et un débat acharné sur leurs avantages et leurs inconvénients se poursuit (218, 219).

C'est pourquoi, au cours des deux dernières décennies, des efforts ont été déployés pour développer des antidépresseurs dont le mécanisme d'action ne soit pas basé sur les monoamines, qui soient dépourvus de certains des effets indésirables de ces médicaments et qui soient capables d'induire des changements cliniques de manière beaucoup plus rapide. Les composés en cours de développement comprennent de nombreuses molécules agissant sur les voies biologiques susceptibles d'être impliquées dans la physiopathologie des troubles dépressifs. Parmi ces molécules on trouve entre autres, des molécules agissant sur le métabolisme du glucose, des modulateurs du système glutamatergique, des agents anti-inflammatoires, des molécules agissant sur le système opioïde, des traitements stimulant la neurogenèse hippocampique, des thérapies antiglucoïdes (voir 220 pour revue). Le degré d'avancement dans le processus de développement est variable en fonction des mécanismes, bien que tous les types de composés aient montré un certain degré de promesse dans le traitement des troubles dépressifs.

2. Prises en charge non médicamenteuse : les psychothérapies

La psychothérapie de l'EDC se présente sous de nombreuses formes différentes, dont les plus courantes sont représentées principalement par les thérapies émotionnelles cognitives et comportementales, les psychothérapies dynamiques, les thérapies systémiques, la thérapie interpersonnelle, la thérapie d'acceptation et d'engagement ou encore la thérapie orientée solution. Pour la HAS, en l'absence de preuve pour la supériorité d'une thérapie, elles peuvent être toutes mise en œuvre. L'OMS recommande quant à elle l'utilisation des thérapies émotionnelles cognitives et comportementales dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés. Ces différentes thérapies reposent sur des modèles conceptuels différents et mettent en œuvre des techniques dont l'orientation et les méthodes varient dans une certaine mesure. Un grand nombre d'essais contrôlés randomisés et de méta-analyses montrent invariablement que la psychothérapie est efficace dans le traitement des troubles dépressifs. Dans ce contexte, aucune différence consistante ou cliniquement significative n'est apparue comme évidente entre les différents types de psychothérapie (221, 222, 223, 224). Cette conclusion peut donner lieu à deux grandes hypothèses pour expliquer l'efficacité des psychothérapies.

La première hypothèse, l'explication non spécifique ou des facteurs communs, soutient que les principaux facteurs engendrant du changement dans la psychothérapie sont principalement ceux qui sont communs à toutes les psychothérapies, tels que l'alliance thérapeutique (une attitude positive, chaleureuse, attentionnée et authentique, (225) et les facteurs du thérapeute (226)). L'approche des facteurs communs suggère que le fait de se concentrer sur la formation et la qualité de leur mise en œuvre pour ces facteurs communs optimisera les résultats du traitement.

En revanche, les partisans de l'explication des facteurs spécifiques soutiennent que des stratégies spécifiques au traitement produisent des changements par le biais de différentes voies, telles que la restructuration cognitive, l'activation comportementale ou l'amélioration du fonctionnement interpersonnel (227). Par conséquent, les comparaisons directes de différents modèles de traitement psychothérapeutique, qui ne sont pas assez puissantes pour détecter des différences de traitement (228), masquent les variables du patient telles que la gravité de la dépression, le dysfonctionnement social et le

dysfonctionnement cognitif, dont il a été démontré qu'elles prédisent de manière différentielle les résultats des différents traitements (229, 230). Dans la mesure où l'hypothèse des facteurs spécifiques est vraie, les résultats du traitement pourraient être optimisés en adaptant des interventions spécifiques aux caractéristiques du patient.

La psychothérapie produit des effets qui sont généralement équivalents à ceux de la pharmacothérapie, bien que les tailles d'effet des essais pharmacologiques et psychothérapeutiques ne puissent pas être facilement comparées en raison de problèmes méthodologiques (par exemple, la procédure de l'aveugle, (231)). Une récente méta-analyse de données sur des patients, portant sur 16 études comparant la psychothérapie individuelle aux traitements antidépresseurs, n'a montré aucune différence significative dans les résultats sur la dépression auto-déclarée ou les taux de réponse ou de rémission (232). De plus, il a été démontré que les effets bénéfiques de la thérapie cognitive persistent pendant au moins un an après le traitement, ce qui est similaire à ce qui est observé pour les patients ayant reçu un antidépresseur, et avec des taux de rechute plus faibles que chez les patients qui arrêtent les traitements (234).

Il existe cependant quelques limitations à l'approche psychothérapeutique. En effet, bien que la psychothérapie soit clairement efficace, de nombreuses personnes rencontrent des obstacles pour y accéder, notamment des contraintes de temps, le manque de services disponibles et le coût (235). Dans ce contexte, il a été démontré à plusieurs reprises que la psychothérapie par téléphone est un moyen efficace de dispenser une psychothérapie (236), produisant des résultats équivalents à la thérapie en face à face et réduisant les arrêts de suivi (237).

3. Prise en charge de la dépression résistante

a. Généralités

Malgré les progrès du traitement et la disponibilité de multiples classes d'antidépresseurs, entre 30 à 50 % des patients présentant un épisode dépressif caractérisé n'obtiennent pas une réponse adéquate

à la première ligne de traitement antidépresseur (16, 17, 237). Dans le cadre d'un essai randomisé, l'étude STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression ; 238, 239) a examiné de nombreuses étapes standardisées de la prise en charge de l'épisode dépressif, à l'aide de médicaments et de thérapie cognitive dans un contexte de soins primaires. L'étude visait à examiner l'objectif le plus significatif sur le plan clinique, c'est-à-dire la rémission. Cette étude a permis de montrer que la rémission cumulée après quatre étapes de traitement n'était encore que de deux tiers (67 %) et que la rémission à chacune des étapes était de 36-8%, 30-6%, 13-7%, et 13 %. Sur un plan économique la dépression résistante constitue un problème majeur puisqu'il est estimé qu'elle représente entre un tiers et la moitié des coûts directs ou indirects de la dépression (240) d'où l'importance de sa prise en charge. Avant de parler d'une dépression résistante il est important d'avoir en tête quelques réflexes. Premièrement, il est important d'éliminer la possibilité que le patient présente un trouble bipolaire de l'humeur, deuxièmement éliminer un tableau dépressif qui pourrait être en lien avec une affection médicale générale ou dû des effets iatrogènes, troisièmement éliminer une inobservance thérapeutique.

b. Prise en charge thérapeutiques

Pharmacologie

Les approches psychopharmacologiques pour la dépression résistante impliquent un traitement médicamenteux à haute dose ou une thérapie combinée. Le traitement à haute dose fait référence à une stratégie psychopharmacologique impliquant l'augmentation considérable (doublement ou triplement) de la dose de l'antidépresseur face à une non-réponse, une stratégie qui a pu améliorer significativement la clinique notamment en cas de réponse partielle. Cette stratégie a été récemment confirmée dans deux méta-analyses portant sur l'utilisation des ISRS (241, 242). En outre, la stratégie de switch consiste à changer le médicament antidépresseur principal pour un autre de la même classe ou d'une classe différente. Dans l'étude STAR*D, cette stratégie a permis d'obtenir une rémission chez un patient sur quatre qui ne répondait pas initialement au citalopram, que ce soit dans la même classe ou dans une classe différente. Cependant son succès chez les patients qui n'ont pas répondu à deux essais d'antidépresseurs est extrêmement modeste, avec seulement un patient sur dix qui obtient une rémission (239).

Une autre approche est celle de la potentialisation, dans laquelle un traitement antidépresseur en cours est associé à des médicaments non antidépresseurs. Les stratégies de potentialisation initialement bien étudiées, comme le lithium ou la l-triiodothyronine (T3) (243), sont devenues un peu moins courantes dans la pratique, tandis que l'augmentation avec des antipsychotiques atypiques, comme la quétiapine ou l'aripiprazole voir l'olanzapine est de plus en plus utilisée (244, 245).

Enfin, le traitement combiné fait généralement référence à la prescription de plus d'un antidépresseur simultanément. L'éventail et le nombre de possibilités de combinaisons ont considérablement augmenté avec l'introduction de nouveaux antidépresseurs. Les deux stratégies de combinaison les mieux étudiées, étudiées dans STAR*D, sont les ISRS ou les ISRN combinés avec le bupropion (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine) qui n'est pas disponible en France ou à la mirtazapine (un antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques) (239).

Depuis octobre 2020, une nouvelle molécule a été autorisée à être utilisée en milieu hospitalier pour traiter la dépression résistante. Il s'agit de la kétamine par injection nasale. Cette molécule, qui est un agent polyvalent principalement utilisé comme anesthésique dissociatif, agit en bloquant le récepteur excitateur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Elle inhibe ainsi le courant des canaux Na^+ et K^+ , empêchant le recaptage de la sérotonine et de la dopamine. Même si les publications ont montré des effets sur la dépression résistante (245, 246) Selon la haute autorité sanitaire française (247), cette molécule associée avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, rend un service médical *“faible chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère, et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.”* Ce n'est donc pas la molécule miracle contre la dépression sévère juge la HAS : *“Dans d'autres situations clinique SPRAVATO (eskétamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.”*

Les techniques de neurostimulation

Le lecteur est invité à lire la revue récente publié (248)

Electroconvulsivothérapie

Dans le cas de l'ECT, une crise est provoquée pendant une courte anesthésie après que le patient ait donné son consentement éclairé. L'ECT est considérée comme le traitement biologique non pharmacologique le plus largement utilisé et le plus efficace pour la dépression résistante (249, 250). Elle est également couramment utilisée lorsqu'une réponse antidépressive rapide est nécessaire, comme dans le cas de personnes très âgées ou de patients hautement suicidaires. Les principaux problèmes de tolérance de l'ECT sont ses effets indésirables sur la cognition, en particulier l'amnésie antérograde et rétrograde. L'ECT unilatérale droite semble être aussi efficace que le traitement bilatéral, bien que le traitement bilatéral puisse conduire à une réponse clinique plus rapide (250). Une autre approche consiste à utiliser des impulsions ultra-brèves (UBP) pour minimiser les effets indésirables cognitifs. Cependant, une revue systématique a montré que l'ECT UBP pourrait avoir une efficacité plus faible et une vitesse de rémission plus lente (251).

Autres techniques de neurostimulation

Les nouveaux traitements des épisodes dépressifs résistants comprennent de nombreuses approches. Nous allons évoquer brièvement la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS en anglais, 252), stimulation magnétique transcrânienne profonde (dTMS), la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS en anglais, 252) et la magnétoconvulsivothérapie (MTS en anglais).

La rTMS standard utilise une bobine en forme de huit pour moduler l'activité neuronale à une profondeur maximale de 1,5 à 2,5 cm du cuir chevelu. Une revue récente de 18 études sur cette technique conclue que pour les patients souffrant de dépression résistante et ayant subi au moins deux échecs de traitement antidépresseur, la rTMS est un traitement raisonnable et efficace (253). Cependant, une méta-analyse a montré que son efficacité est inférieure à celle obtenue avec l'ECT (254). Par opposition à la rTMS standard, la dTMS module l'activité neuronale dans des régions plus profondes du cerveau. Une

revue a conclu que la dTMS chez les patients avec une dépression résistante est efficace en monothérapie et en complément d'une pharmacothérapie (255, 256).

La tDCS applique généralement un faible courant continu par le biais d'électrodes de cuir chevelu recouvrant des zones corticales ciblées (257). Une récente revue systématique et méta-analyse a conclu que les résultats ne préconisent pas l'utilisation de la tDCS dans la dépression résistante (258) alors qu'une autre méta-analyse conclut à efficacité dans le traitement des troubles dépressifs aigus avec une taille d'effet modérée, et une faible efficacité dans la dépression résistante au traitement (259).

La MTS combine des éléments de la rTMS et de l'ECT. Dans la MTS, un appareil de rTMS est utilisé pour provoquer une crise, mais tout comme pour l'ECT, le patient est anesthésié et reçoit un myorelaxant. Une analyse de huit études de la MTS a rapporté des taux de rémission de 30 à 40 % et aucun effet indésirable cognitif significatif (260).

II. Notions de neuropsychologie : les cognitions

A. Généralités

La cognition est un domaine vaste dont il apparaît nécessaire d'en préciser le sens tant ce terme est utilisé par de nombreuses disciplines allant de la biologie à la linguistique, de la psychologie à l'intelligence artificielle ou encore de la philosophie à l'anthropologie mais aussi par de nombreux professionnels dans le milieu médical (neurologue, gériatre, psychiatre, neuropsychologue...).

Sur le plan étymologique le terme cognition est identique à celle du terme connaissance : c'est l'association de deux mots latins, *con* signifiant « avec », et *gnosco*, « connaître », et le latin médiéval définissait la cognition comme l'activité de connaître.

Nous sommes continuellement soumis à de très nombreuses informations et d'origine très variée, certaines vont venir directement de nos sens, d'autres de notre mémoire et d'autres de l'environnement lors de nos relations avec nos pairs. Dans ce contexte, la cognition peut se définir comme l'ensemble des

activités par lesquelles toutes ces informations sont traitées par l'appareil psychique : comment il les reçoit, comment il les sélectionne, comment il les transforme et les organise, comment il construit ainsi des représentations de la réalité et élabore des connaissances (261) et comment il permet de répondre à ces informations. Ce processus de traitement de l'information comprend donc l'acquisition, le stockage, la transformation et la récupération.

La Haute Autorité de Santé de son côté définit les troubles cognitifs comme étant une altération d'une ou plusieurs fonctions cognitives, quel que soit le mécanisme en cause, son origine ou sa réversibilité. Dans ce contexte, un trouble cognitif peut avoir une origine neurologique, psychiatrique, médicamenteuse ou autre. Cette notion de trouble cognitif est donc partagée à la fois par les neurologues et les psychiatres, ce qui nécessite de pouvoir en préciser les concepts et les termes utilisés dans la recherche en psychiatrie.

Cet ensemble hétérogène de processus a fait et fait encore l'objet de nombreuses études en psychologie cognitive notamment dans le cadre des pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, le trouble bipolaire ou encore la dépression. Bien qu'il apparaisse difficile d'établir un consensus entre les différents auteurs, la littérature mentionne trois grands domaines cognitifs qui doivent être explorés afin de pouvoir établir un profil cognitif global d'un individu.

Le premier domaine correspond à la neurocognition encore parfois appelé cognition froid qui se réfère au traitement des informations conscientes ou inconscientes indépendamment d'influence émotionnelle et qui n'a pas d'impact direct en théorie sur les réponses émotionnelles. Elle comprend l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, les gnosies, le langage et les praxies.

Le deuxième domaine correspond à la cognition chaude qui se réfère au traitement d'informations conscientes ou inconscientes présentant une influence émotionnelle et qui est capable de générer des comportements émotionnels.

Enfin le dernier domaine est la métacognition.

Des capacités intactes dans le domaine de la cognition chaude et de la métacognition sont indispensables pour qu'un sujet puisse développer des compétences de cognition sociale.

Nous allons développer dans les paragraphes suivants ces trois domaines cognitifs avant d'en analyser leurs caractéristiques dans la dépression.

B. La neurocognition

La neurocognition ou cognition froide représente un ensemble de processus qui représentent différents aspects de la cognition appelés fonctions cognitives.

1. Les fonctions neurocognitives

a. Les fonctions instrumentales

Celles-ci se composent de différents éléments dont le langage, les gestes et le schéma corporel, les capacités visuo-spatiales ainsi que le calcul. Lorsqu'ils sont perturbés, ces différents éléments provoquent des troubles appelés respectivement aphasie, apraxie gestuelle et asomatognosie, agnosie et acalculie. Ce domaine cognitif ne sera pas plus détaillé non pas qu'il ne représente pas d'intérêt ou d'importance mais surtout parce que l'investigation de possibles perturbations dans les composantes de ce domaine chez des personnes présentant une dépression reste très limitée dans la littérature.

b. La mémoire

La mémoire n'est pas une simple entité, elle se compose des processus mnésiques (ou sous-types de mémoire) qui se définissent en fonction de la durée de stockage de l'information mais également suivant le type d'informations stockées. On distingue donc d'une part la mémoire à court terme avec la mémoire de travail et d'autre part la mémoire à long terme avec la mémoire déclarative comprenant la mémoire sémantique et la mémoire épisodique d'un côté et la mémoire non déclarative comprenant la mémoire procédurale (262, 263). Les deux registres mnésiques de la mémoire à long terme, la mémoire déclarative et non déclarative, gèrent donc des habiletés mnésiques différentes et s'appuient sur des bases neuronales différentes (264). Par ailleurs, de nombreux travaux étudient une forme particulière de mémoire épisodique, la mémoire autobiographique (265, 266).

Mémoire à court terme/mémoire de travail

La mémoire à court terme a été dénommée ainsi jusque les années 70 avant d'être dénommée mémoire de travail. Ces deux termes correspondent au système permettant de stocker temporairement les informations visuelles et/ou auditives. Les informations reçues seront soit intégrées dans la mémoire à long terme soit oubliées. Il permet donc de traiter et de manipuler les informations. Il s'agit également d'un système dans lequel se déroulent les opérations mentales qui interviennent dans de nombreuses activités cognitives comme par exemple le raisonnement, l'inférence, la compréhension du langage ou encore la prise de décision entre autres. Par conséquent, les sujets présentant des troubles de la mémoire de travail ont également des troubles dans beaucoup d'autres activités cognitives qui requièrent des opérations mentales se déroulant dans la mémoire de travail. Classiquement, cette mémoire de travail possède une capacité moyenne limitée de sept items plus ou moins deux ainsi qu'une durée limitée puisque si le matériel enregistré n'est pas répété, il est oublié au bout d'une dizaine de secondes. Typiquement, elle permet de réaliser diverses activités de la vie quotidienne, il s'agit de la mémoire qui est mise en jeu lorsqu'il faut traiter des informations sur un court laps de temps comme retenir un numéro de téléphone le temps de pouvoir l'inscrire, un calcul mental, de faire des liens entre les informations qui nous sont données.

Le modèle de mémoire à court terme le mieux documenté est celui de Baddeley qui comprendrait un système principal (appelé système central exécutif ou administrateur central) et plusieurs systèmes esclaves (267).

La mémoire à long terme

Le traitement d'une information pour qu'elle puisse être traitée par la mémoire à long terme nécessite trois étapes, l'encodage, le stockage et la récupération. L'encodage est responsable de l'apprentissage et la mise en mémoire de l'information qui aboutit à la trace mnésique. Cette étape est influencée par l'utilisation de stratégies mnémotechniques, le niveau d'attention, et certaines variables psychologiques comme la motivation. Pour ne pas être éphémère, l'information doit ensuite être consolidée. Ce processus permet de conserver et de maintenir les informations apprises avec un passage

des informations de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme. Enfin, lorsqu'on souhaite accéder à l'information enregistrée et stockée dans le cerveau, on doit alors la récupérer. Cette étape de récupération des informations en mémoire à long terme repose sur deux catégories de mécanismes, des mécanismes automatiques et des mécanismes de récupération contrôlés. Les mécanismes de récupérations automatiques ont été expérimentalement mis en évidence par les phénomènes d'amorçage. Les mécanismes contrôlés sont quant à eux influencés par plusieurs facteurs importants comme le contexte, la gestion de l'interférence, le traitement de la source et la validité du souvenir.

La mémoire sémantique

Elle correspond à la mémoire du langage, des mots, des idées, des concepts, des connaissances sur le monde ainsi que des connaissances sur soi-même. Elle est donc utile pour acquérir des connaissances générales sur le monde. Elle concerne donc les connaissances acquises (culture générale, vocabulaire...). Elles sont stockées de manière indépendante d'un contexte, donc sans faire référence à un événement particulier de la vie de l'individu.

La mémoire épisodique

Selon Tulving (1972) la mémoire épisodique encode et stocke les informations liées à des événements situés dans le temps, ainsi que les relations temporo-spatiales entre ces événements (268). En 1973, il précise que ce système mnésique est chargé non seulement de la mémorisation d'événements personnellement vécus situés dans leur contexte temporel et spatial d'acquisition, mais aussi du sentiment de reviviscence qui caractérise leur récupération (269). L'individu a alors l'impression d'effectuer un voyage mental dans le temps, de revivre le passé ; il se représente mentalement l'expérience initiale avec les pensées, les sentiments et les perceptions originelles (270, 271). Elle correspond donc aux faits et aux expériences de vie. Elle contient nos souvenirs des événements personnellement vécus : notre expérience personnelle, notre histoire individuelle. La mémoire épisodique peut être rétrospective ou prospective : rétrospective lorsqu'elle permet de se remémorer le souvenir des événements passés ; prospective lorsqu'elle permet de se remémorer les actions futures que l'on doit faire. Certains auteurs y décrivent la mémoire autobiographique. Même si ces deux mémoires s'apparentent fortement l'une à

l'autre, ces deux concepts ne sont toutefois pas superposables. En effet, la mémoire autobiographique ne concerne pas uniquement la mémoire épisodique. Deux composantes sont distinguées au sein de la mémoire autobiographique, une épisodique et l'autre sémantique (272). Ainsi la mémoire autobiographique stocke l'ensemble des informations (composante sémantique) et des souvenirs spécifiques (composante épisodique) d'un individu accumulé depuis son plus jeune âge et qui lui permettent de construire un sentiment d'identité et de continuité (273).

c. L'attention

L'attention intervient dans la reconnaissance des objets comme de nombreuses autres activités cognitives. Une bonne part de notre efficience cognitive découle directement de notre capacité à « faire attention », c'est-à-dire à rester suffisamment concentré sur la tâche en cours. L'attention a été définie de plusieurs manières, chacune des définitions permettant d'aborder un aspect de l'attention (274, 275). Ainsi certains auteurs la voient comme notre capacité à sélectionner une partie des stimuli présents dans notre environnement. D'autres la voient comme une forme d'énergie permettant la concentration mentale. D'autres encore pensent que l'attention est ce qui nous permet un accès conscient au contenu de notre mémoire.

Plus précisément en 1994, Van Zomeren et Brouwer décrivent différentes dimensions de l'attention et introduisent la notion de contrôle attentionnel (276). Il s'agit de la coordination de plusieurs processus pour engager une opération mentale, la synchroniser ou encore l'interrompre. Ce processus est automatique et contrôlé avec une orientation automatique vers des stimuli saillants et une orientation volontaire de l'attention en fonction des buts ou de la difficulté. Ce contrôle s'exerce à deux niveaux : un niveau quantitatif (notion d'intensité de l'attention) et un niveau qualitatif (notion de sélectivité de l'attention). Ce modèle théorique des processus attentionnels contrôlés « intensité/sélectivité » est aujourd'hui le modèle de référence dans la littérature scientifique (fig. 12).

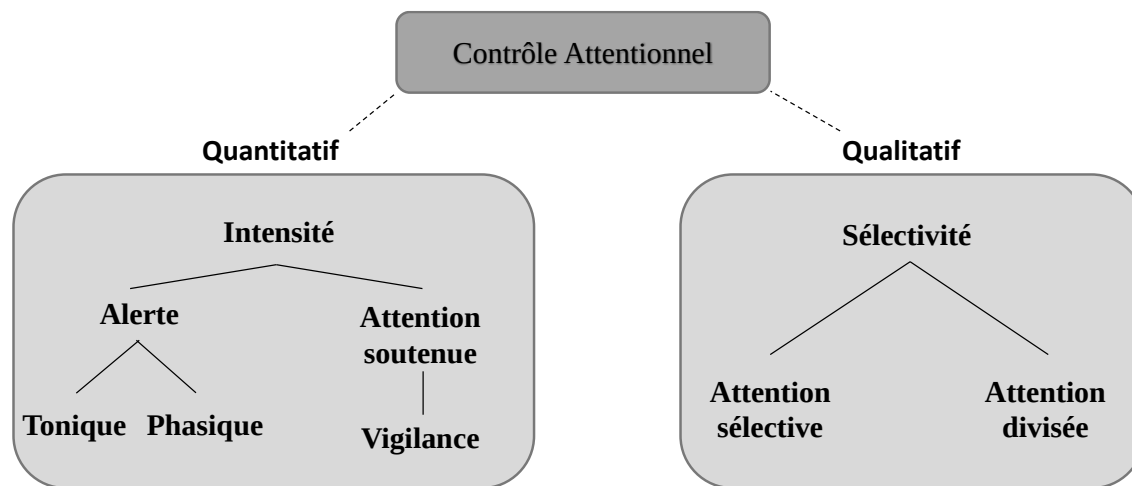


Figure 12 : Représentation schématique du modèle théorique des processus attentionnels contrôlés

Le contrôle quantitatif regroupe plusieurs mécanismes : l'alerte, l'attention soutenue et la vigilance. L'alerte est une mobilisation du niveau d'attention devant un stimulus. On distingue l'alerte phasique de l'alerte tonique en fonction de la durée de mobilisation de l'attention. L'alerte phasique correspond à une préparation attentionnelle brève (durée inférieure à une seconde) alors que l'alerte tonique correspond à une mobilisation de l'attention sur une période plus longue (plus de 15 minutes). L'alerte est mise en jeu pour se préparer à réagir à l'apparition d'un élément comme par exemple lorsque le ciel se noircit indiquant un risque de pluie, un panneau « attention école » ou encore lorsque l'arbitre siffle pour un pénalty. L'attention soutenue est la capacité à maintenir sa concentration dans le temps. Elle intervient dans des situations où le flux d'information est rapide, ce qui nécessite, contrairement à la vigilance, un traitement actif continu de la part du sujet. Elle intervient par exemple lorsqu'on lit un livre, participe à une journée de cours ou lors d'une formation au travail. La vigilance est la capacité à maintenir un niveau suffisant d'efficacité attentionnelle au cours des tâches monotones et de longue durée. C'est la capacité à être « distrait » par les stimuli significatifs. Le contrôle qualitatif regroupe les mécanismes de sélectivité et de partage de l'attention : L'attention sélective est la capacité à sélectionner un élément afin d'en réaliser un traitement approfondi. Elle nécessite d'inhiber les stimuli non pertinents et traiter les stimuli cibles. Elle est utile lors d'une conversation, lorsque l'on travaille, lorsqu'on est en cours. L'attention divisée entraîne une séparation des ressources attentionnelles permettant à traiter

simultanément et de manière efficace plusieurs informations. L'attention divisée est indispensable à la réalisation de tâches complexes (lecture, écriture, conduite automobile, interactions sociales...).

d. Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont souvent considérées comme un concept rassemblant plusieurs fonctions cognitives de haut niveau représentant l'apogée à la fois de l'évolution et du développement mental (277). Elles peuvent être considérées comme le chef d'orchestre de la totalité des autres fonctions cognitives et elles constituent par conséquent un ensemble de processus permettant à l'individu de réguler de façon intentionnelle sa pensée et ses actions afin d'atteindre des buts, ceci lorsque la tâche nouvelle est complexe (278). Elle peut également être décrite comme un système de supervision qui intervient lorsque les schémas routiniers ne peuvent se mettre en place (279), lorsque des habiletés cognitives automatisées ne peuvent suffire (280). Parmi les critères de mise en œuvre des fonctions exécutives (281), on retrouve :

- Les situations nouvelles
- Les situations complexes
- L'adaptation à l'environnement
- La prise de décision
- La coordination de tâches
- La hiérarchisation et la gestion des priorités
- Le monitoring de l'action
- Le contrôle et maintien de l'attention
- La correction d'erreurs

Le terme de fonctions exécutives regroupe différentes activités cognitives (280, 282) :

- la stratégie qui permet d'effectuer le choix du ou des moyens les plus appropriés pour atteindre un but donné ;

- la planification qui permet l'agencement et l'ordonnancement temporel en termes de priorité des différentes étapes nécessaires à la mise en place de la stratégie ;
- le contrôle inhibiteur qui permet la suppression de pensées ou d'actions automatiques inappropriées dans un contexte ou dans l'exécution d'une tâche. Il met en jeu des « mécanismes permettant d'empêcher à des informations non pertinentes de rentrer dans la mémoire de travail (stockage à court terme et manipulation des informations) et de supprimer des informations précédemment pertinentes mais devenues inutiles » (280);
- la flexibilité mentale est nécessaire pour pouvoir adapter son plan d'action en fonction des contingences environnementales.

e. La vitesse de traitement

La vitesse de traitement ou la rapidité de traitement est un des principaux éléments du traitement cognitif. Elle peut être définie comme une habileté cognitive qui correspond au temps que prend une personne pour faire une tâche mentale. C'est la vitesse avec laquelle une personne comprend et réagit face à l'information qu'elle reçoit, que ce soit par voie visuelle (lettres et numéros), auditive (langage) ou le mouvement. La vitesse de traitement est donc le temps que nous prenons entre le moment où nous recevons la stimulation et où nous répondons. Dans ce contexte, la vitesse à laquelle le système nerveux central traite les informations pourrait influencer non seulement la quantité, mais aussi la qualité de la performance cognitive. Ainsi, une exécution plus lente des opérations cognitives aurait pour conséquence la réalisation de traitements moindres et probablement de traitements moins efficaces. Le ralentissement des traitements pourrait donc affecter la performance de deux manières. D'une part, les opérations pertinentes ne pourraient pas toutes être menées à leur terme, et d'autre part, le produit d'un premier traitement ne serait plus accessible lorsqu'un second traitement s'achève.

2. Evaluation des fonctions neurocognitives

L'évaluation des troubles cognitifs est une question importante en clinique. Une étude réalisée sur des psychiatres de 5 pays sur différents continents rapporte que la majorité de ceux ayant répondu

explorent la dysfonction cognitive exclusivement via l'anamnèse du patient (33). Par conséquent, il apparaît important que les psychiatres puissent utiliser des outils adaptés. L'évaluation des fonctions cognitives peut se pratiquer via deux types d'évaluation, l'évaluation objective ou l'évaluation subjective.

a. Evaluations objectives

Généralités

L'évaluation objective des différents domaines cognitifs est réalisée de manière standardisée par divers tests cognitifs (cf tableau 2). Ces tests sont standardisés et étalonnés par rapport aux capacités de sujets sains en prenant en compte divers facteurs comme l'âge, les sexe et le niveau éducationnel. Alors que de plus en plus d'éléments indiquent un lien entre le dysfonctionnement cognitif et les troubles de santé mentale, l'évaluation de la fonction cognitive dans les soins cliniques de routine de ces troubles apparaît de plus en plus importante.

L'hétérogénéité des batteries et des mesures cognitives, ainsi que l'inclusion d'échantillons hétérogènes et de traitements différents, ont contribué à des résultats variables en ce qui concerne le "profil cognitif" du trouble dépressif majeur. En outre, les tests et les batteries disponibles qui mesurent de multiples domaines cognitifs (par exemple, l'attention, les fonctions exécutives, l'apprentissage verbal et la mémoire) n'ont pas été spécifiquement développés ou validés pour la détection des déficits cognitifs dans la population présentant un troubles dépressifs majeurs (284).

Tableau 2 : Tests neurocognitifs les plus utilisés (Adapté de McIntyre RS, Cha D, Soczynska JK. Measurement and evaluation of cognitive function. 2014. In Cognition in major depressive disorder. Oxford Psychiatry Library).

Table x. Tests neurocognitifs communs	
Domaine cognitif	Tests neurocognitifs
Fonction exécutive (formation des concepts, abstraction, flexibilité mentale, planification, attention divisée)	● Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ● Trail Making Test Part B (TMT B) ● Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT) ● Categories Test ● Block Design (Wechsler Adult Intelligence Test Revised (WAIS-R)) ● Picture Completion (WAIS-R) ● Concept Shifting Task (CST) ● Tower of London (TOL; Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)) ● Stockings of Cambridge (SOC; CANTAB) ● Intra-/extra Dimensional Set Shifting (IED; CANTAB) ● Spatial Span (SSP; CANTAB) ● Ruff Figural Fluency Test (RFFT) ● Verbal, Letter, and Category Fluency (TMT B) ● Controlled Oral Word Association Test (COWAT) ● The Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)
Attention et vitesse de traitement	● Digit Symbol Substitution Test (DSST; WAIS-R) ● Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R) ● Continuous Performance Task (CPT) ● Reaction Time (RTI; CANTAB) ● Choice reaction time (CRT; CANTAB) ● Simple Reaction TIME (SRT; CANTAB) ● Trail Making Test Part A (TMT A) ● Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) ● Serial Sevens Subtraction Test (SSST)
Mémoire de travail	● Arithmetic (WAIS-R) ● Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R) ● Delayed Recognition Span Test (DRST) ● Spatial Working Memory (SWM; CANTAB) ● Letter-Number Sequencing (LNS; Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)) ● Logical Memory (WMS-R) ● n-Back Test
Apprentissage et Mémoire verbale	● California Verbal Learning Test (CVLT) ● Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ● Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) ● Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R) ● Logical Memory (WMS-R) ● Verbal Paired Associates (VPA; WMS-R) ● Visual Verbal Learning Test (VVL) ● Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R) ● Luria's verbal learning test (LVLT) ● SSST ● Verbal Recognition Memory Test (VRM; CANTAB)
Apprentissage et Mémoire visuelle	● Visual Reproduction (WMS-R) ● Benton Visual Retention Test (VRT) ● Benton Visual Form Discrimination (VFD) ● Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) ● Kimura's Recurring Figure Test (RFT) ● Visual Verbal Learning Test (VVL) ● Pattern Recognition Memory (PRM; CANTAB) ● Spatial Recognition Memory (SRM; CANTAB) ● Delayed Matching to Sample (DMS; CANTAB) ● Paired Associates Learning (PAL; CANTAB) ● Matching Familiar Figures Test 2D (MFFT-2D)
Batterie cognitive	● CANTAB ● WMS-R ● WAIS-R ● Victoria Symptom Validity Test (VSVT) ● California Computerised Assessment Package (CalCAP) ● Central Nervous System (CNS) Vital Signs ● Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) ● D-KEFS
Performance psychomotrice	● Finger Tapping ● Grooved Pegboard Test ● Purdue Pegboard Test
Prise de décision et Contrôle des réponses	● The Go/No-go Association Task (GNAT; CANTAB) ● Information Sampling Task (IST; CANTAB) ● Cambridge Gambling Task (CGT; CANTAB)

D'autres facteurs méthodologiques susceptibles d'affecter l'interprétation des données disponibles concernent, sans s'y limiter, la comparaison des moyennes de groupe sans stratification pour les dysfonctionnements cognitifs (par exemple, les déficits auto-déclarés ou observables). Par exemple, une définition opérationnelle du dysfonctionnement cognitif pourrait inclure un écart cliniquement significatif (par exemple, un ou deux écarts-types en dessous de la moyenne de la population correspondant à l'âge) dans un ou plusieurs domaines cognitifs (285). Une évaluation non stratifiée peut, par inadvertance, diminuer la "sensibilité de l'essai" et sous-estimer l'amplitude des déficits cognitifs dans des sous-groupes de personnes présentant un EDC. Toutefois, une limite à la stratification des déficits basée sur des mesures objectives est qu'elle empêche potentiellement les personnes présentant des déficits importants (c'est-à-dire un déclin cognitif auto-déclaré mais des performances objectives normales) de bénéficier d'interventions pro-cognitives. L'écart entre le dysfonctionnement cognitif subjectif et objectif peut potentiellement être dû à la réserve cognitive (par exemple l'intelligence, l'éducation, la profession ; (20)). L'identification des facteurs de prédisposition et de protection au déclin cognitif est une priorité de recherche. Pris ensemble, les dangers que représentent les déficits cognitifs sur les résultats fonctionnels chez les personnes d'un EDC incitent à affiner les modèles de maladie et à extrapoler à partir des résultats rapportés chez les individus avec une schizophrénie et de troubles bipolaires. Il est justifié de mettre au point, dans un esprit de consensus, des outils de mesure capables de détecter efficacement le déclin cognitif dans cette population et des batteries d'évaluation des déficits cognitifs pour la recherche descriptive et interventionnelle.

Evaluations objectives chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé

Les études montrent que parmi les instruments utilisés par les psychiatres pour évaluer les troubles cognitifs chez les patients présentant un trouble psychiatrique, seuls quelques-uns étaient réellement appropriés pour les maladies concernées (32, 286) avec par exemple seulement 3 % des tests adaptés pour évaluer la cognition lors d'un épisode dépressif majeur (32) Par conséquent, il apparaît important que les psychiatres puissent utiliser des outils adaptés.

Une grande variété de mesures a été utilisée pour évaluer la cognition chez les patients présentant des troubles dépressifs majeurs. Nous examinerons l'utilisation des mesures informatisées et traditionnelles "papier et crayon" (P et C). Cette partie n'est pas conçue pour être une analyse exhaustive de la littérature mais se limitera des mesures qui ont été incluses dans des méta analyses récentes. Les études auxquelles nous ferons référence sont énumérées dans le tableau 3.

Tableau 3. Etudes Méta-analytiques (Adapté Harrison, 2019, (287)).

Premier auteur	Année	Commentaires
Ahern	2017	Une revue des déficits cognitifs chez les patients en premier épisode.
Lee	2012	Une autre publication rapportant les déficits lors d'un premier épisode
Rock	2014	Une revue des déficits cognitifs révélés par les études utilisant le système CANTAB
Semkovska	2019	Une revue des déficits cognitifs chez des patients en rémission
Snyder	2013	Une méta-analyse des troubles des fonctions exécutives observés chez les patients souffrant d'un EDC

Le tableau 4 résume et décrit les mesures P et C rapportées dans les méta-analyses énumérées. Les tests informatisés utilisés sont décrits dans le tableau 5. Chaque test est classé par ordre alphabétique, avec une colonne de notes et, le cas échéant lorsque disponible, des détails sur la sensibilité de l'intervention pharmacologique, exprimée sous forme de taille de l'effet du traitement.

Tableau 4. Mesures cognitives "crayon et papier" employées dans les études sur la dépression (Adapté de Harrison, 2019, (288)).

Test	Sensibilité
Buschke Selective Reminding	-
California Verbal Learning	-
Category Fluency Test	-
Controlled Oral Word Association Test	-
Digit Span Forward	-
Digit Span Backward	-
Digit Symbol Coding	-
Digit Symbol Substitution Test	0,51
Hopkins Verbal Learning Test	-
Modified Card Sorting Test	-
Rey Auditory Verbal Learning	0,32
Rey Complex Figure	-
Stroop	0,33
Symbol Digit Modalities	-
Trail Making Test Part A	0,29
Trail Making Test Part B	0,31
Visual Reproduction I	-
Visual Reproduction II	-
Wechsler Logical Memory	-
Wisconsin Card Sorting Test	-

Les tests P et C utilisés sont généralement tirés du corpus de la psychologie clinique et sont donc conçus pour identifier les troubles cognitifs, mais pas nécessairement pour mesurer des changements dans les capacités cognitives. L'interprétation des performances d'un individu dépend dans ce contexte de la disponibilité de données normatives permettant de comparer le résultat d'un test individuel avec une population correspondant à l'âge, au niveau d'éducation et au sexe. Les performances sont alors décrites comme un score z ou, plus généralement, comme un percentile, avec écart type (ET) de -1,96 représentant le seuil de déficit manifeste. Souvent, les tests P et C sont disponibles dans un format unique, ce qui peut compromettre leur utilisation comme mesure du changement des capacités cognitives, c'est-à-dire des situations dans lesquelles une évaluation répétée est nécessaire. Cependant, certaines mesures P et C, telles que la batterie répétable pour l'évaluation de l'état neuropsychologique (RBANS, Repeatable

Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), ont été délibérément conçues pour un usage répété, facilité par l'existence de plusieurs versions parallèles de chaque test afin de réduire l'apprentissage de la première exposition ayant un impact sur les performances ultérieures (289).

Bon nombre des systèmes de test informatisés disponibles ont été conçus pour mesurer les changements cognitifs et, grâce à l'accumulation de données normatives, ont également été utilisés pour détecter les déficits. Bien que le contenu de ces systèmes soit assez similaire, il existe une certaine distinction entre eux. Les tests informatisés utilisés sont décrits dans le tableau 5 (290).

Le système CANTAB, par exemple, a été conçu pour contenir des analogues humains de tests précliniques couramment utilisés (291). D'autres, comme le système de CNS Vital Signs, présentent des paradigmes issus à la fois de la neuropsychologie traditionnelle et de la psychologie cognitive (292). Le système informatisé "Cognitive drug research" (293) et les systèmes de Cogstate (294) ont tendance à présenter des tests tirés exclusivement de la psychologie cognitive.

Tableau 5 : Mesures cognitives informatisées utilisées dans les études sur la dépression (Adapté de Harrison, (2019)).

Test	Sensibilité
Détection ¹	0,42 ^a
Identification ¹	0,36 ^a
One back ¹	0,08 ^b
Groton Maze Learning ¹	0,11 ^b
Stockings of Cambridge ²	-
Spatial Working Memory ²	-
Intra/Extra Set Shifting ²	-
Spatial Span ²	-
Delayed Matching to Sample ²	-
Paired Associates Learning ²	-
Pattern Recognition Memory ²	-
Spatial Recognition Memory ²	-
Rapid Visual Information Processing ²	-
Reaction Time ²	-

Les ordinateurs sont bien adaptés à l'évaluation de l'attention. Les tests qui comportent une chronométrie mentale, souvent appelés "tests de temps de réaction", exigent un timing précis de l'émission des stimuli et étudient les réponses des participants. L'utilisation d'appareils numériques modernes permet d'obtenir cette précision. L'évaluation de la mémoire visuelle épisodique est également plus facile à réaliser à l'aide de tests informatisés. Les ordinateurs sont bien adaptés pour fournir efficacement des séquences d'éléments visuels qui doivent être mis en évidence et pour capturer les réponses des participants à l'étude. L'utilisation d'un paradigme de choix forcé dans la phase de reconnaissance des tests de mémoire visuelle permet de saisir non seulement la précision du participant à l'étude, mais aussi la rapidité de la réponse. En revanche, pour des mesures telles que les tests de fluidité verbale, l'évaluation informatisée ne confère actuellement aucun avantage particulier par rapport à l'évaluation P et C assistée par des chronomètres et des dispositifs d'enregistrement. Avec les améliorations de l'apprentissage automatique et de la technologie de la reconnaissance vocale, l'évaluation automatique peut s'avérer utile pour les tâches qui nécessitent des réponses verbales de la part des participants. L'évaluation informatisée et l'évaluation P et C ne doivent pas être considérées comme des possibilités mutuellement exclusives. La fiabilité, la sensibilité et la validité sont les critères selon lesquels les tests doivent être jugés.

La plupart de ces outils sont principalement utilisés lors d'études pour le recrutement de patients appropriés en vue d'une évaluation dans le cadre d'un essai clinique de médicament. Cela pose donc le problème lié au dépistage des troubles cognitifs dans les cas d'EDC lors des consultations. En effet, l'utilisation de mesures appropriées des domaines cognitifs importants facilite le processus de dépistage de la population. Cela est particulièrement important pour la détection de sujets présentant des dysfonctionnements cognitifs. Des études récentes ont montré que les déficits cognitifs ne sont pas systématiquement testés lors des consultations pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé (33, 34, 35). Les évaluations de la cognition sont généralement effectuées lorsqu'une pathologie démentielle sous-jacente est suspectée. Il apparaît donc important de pouvoir évaluer en consultation les fonctions cognitives des patients présentant un épisode dépressif majeur.

Dans ce contexte, divers groupes ont lancé des programmes destinés à sensibiliser à l'importance des questions cognitives dans les troubles dépressifs majeurs. Parmi ceux-ci, la Task Force THINC a cherché à sensibiliser les gens aux problèmes cognitifs liés à la dépression par le biais de programmes éducatifs. Les premiers travaux de ce groupe ont permis d'identifier que, si les déficits fonctionnels et la rémission partielle sont des caractéristiques bien connues de la maladie, ces problèmes n'étaient souvent pas typiquement liés aux déficits cognitifs. Le dialogue avec les cliniciens a révélé une volonté de discuter de ces questions de manière informelle, ainsi que d'évaluer la nature des difficultés cognitives à l'aide d'évaluations subjectives et objectives (35). En réponse à ce besoin exprimé, le groupe de travail a élaboré et précisé une combinaison de mesures objectives et une version succincte en cinq points du questionnaire sur le déficit perçu (295). Les entretiens avec les utilisateurs potentiels ont révélé la nécessité d'une brève évaluation informatisée de dépistage qui puisse être administrée par des personnes qui ne sont pas forcément sensibilisées à la question. La présentation des résultats devait être rudimentaire et disponible en temps réel. En réponse à ces spécifications, la Task Force THINC a conçu une évaluation avec les spécificités suivantes :

1. Brièveté - moins de 15 minutes de temps d'administration.
2. Administration par des non-experts - tests réalisés par le personnel disponible
3. Interprétation simple - compte rendu de base à l'aide d'un système de couleur de type « feux de circulation »
4. Tests par des jeux - utilisation de mesures visuellement engageantes

Les mesures cognitives objectives de THINC-it ont été tirées de paradigmes qui ont déjà montré une sensibilité aux déficits cognitifs et qui permettaient également d'évaluer des changements dans les mesures. Les paradigmes suivants ont été sélectionnés :

1. Test du temps de réaction (Choice Reaction Time)
2. Tâche n-back (One Back Test)

3. Trail making test Test B

4. Test de codage des symboles (Symbol Coding Test)

Au niveau subjectif, il s'agit de 5 questions qui proviennent du questionnaire des déficits perçus (PDQ) qui sera détaillé dans le prochain point. Les questions posées aux participants sont les suivantes :

Au cours des sept derniers jours :

- Combien de fois avez-vous éprouvé des difficultés à organiser les choses ?
- Combien de fois avez-vous éprouvé des difficultés à vous concentrer sur ce que vous étiez en train de lire ?
- Combien de fois avez-vous eu besoin de vérifier la date parce que vous l'aviez oubliée ?
- Combien de fois avez-vous oublié ce dont vous avez parlé après une conversation téléphonique ?
- Combien de fois avez-vous eu l'impression que votre esprit était complètement vide ?

Les participants peuvent répondre, jamais, rarement (une à deux fois), parfois (3 à 5 fois), souvent (une fois par jour environ), très souvent (plus d'une fois par jour).

Les mesures objectives sélectionnées ont été choisies pour évaluer l'attention/la concentration, la mémoire de travail et les fonctions exécutives/la vitesse de traitement. Toutes les mesures du THINC-It ont été validées dans une étude comprenant 100 sujets contrôles afin que les données psychométriques clés puissent être obtenues et communiquées (296). Les objectifs de cette étude étaient d'étudier la fiabilité et la stabilité temporelle des mesures (également connu sous le nom de "test-retest"). Les individus ont été testés après un intervalle d'une semaine pour estimer les corrélations de fiabilité temporelle (fiabilité test-retest). Cet outil digital est disponible sur internet en plusieurs langues pour le téléchargement sur tablette, téléphone portable ou ordinateur (<https://thinc.progress.im/en/content/thinc-it-about>). Les déficits cognitifs mesurés avec cet outil sont associés avec une altération du fonctionnement psychosocial dans les troubles dépressifs (297).

Plus récemment, inspiré par les travaux du groupe de McIntyre, un autre outil a été développé (298). Il s'agit de MyCQ (My Cognition Quotient). Cette batterie de test contrairement à THINK-it est à visée commerciale et fait partie d'un programme d'entraînement cognitif. Le MyCQ a été développé pour évaluer le fonctionnement cognitif de manière rapide et efficace. Il est disponible en ligne (mycognition.com) seulement en langue anglaise et a été conçu pour être auto-administré dans diverses populations de patients (troubles dépressifs, troubles anxieux et troubles psychotiques). Le MyCQ se compose de dix sous-tests qui sont supposés mesurer cinq domaines cognitifs primaires : la vitesse psychomotrice, l'attention, la mémoire épisodique, la mémoire de travail et le fonctionnement exécutif. Dans leur étude de validation, Domen et collaborateur ont comparé les résultats obtenus à ceux obtenus avec des mesures provenant de la batterie CANTAB (298). Les auteurs concluent que le MyCQ semble être un instrument prometteur pour évaluer la cognition en ligne au sein de populations psychiatriques présentant divers troubles dont un épisode dépressif caractérisé. Par ailleurs, il est rentable et facile à administrer ce qui en ferait un bon candidat pour les études cliniques et les évaluations en consultation.

Pour s'affranchir de la nécessité d'utiliser une version numérique qui peut s'avérer compliquées dans certaines populations comme celle des personnes âgées et afin de répondre au besoin d'une évaluation objective et rapide des déficits cognitifs en psychiatrie, Purdon et collaborateurs ont mis au point le Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) (299). L'administration du SCIP nécessite 15 minutes, un crayon, du papier et un chronomètre. Le SCIP est une évaluation objective du fonctionnement cognitif qui évalue les domaines cognitifs suivants : la mémoire à court et long terme, la mémoire de travail, la fluidité verbale et la vitesse psychomotrice. Le SCIP a été validé dans plusieurs langues et il a été démontré qu'il permet de détecter des déficits cognitifs dans les troubles bipolaires et, plus récemment, chez des patients présentant des troubles dépressifs (300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307). Un groupe francophone a récemment validé une version française du SCIP (SCIP-F) dans une cohorte d'étudiants en bonne santé qui a montré que le test a un haut degré de cohérence interne et de fiabilité, et qu'il est corrélé avec des tests neuropsychologiques couramment utilisés pour évaluer les domaines cognitifs similaires (306). Néanmoins, la possibilité d'intégrer le SCIP dans un cadre clinique

de routine restait encore largement inexplorée. Cependant, ce même groupe a récemment fait état de l'utilisation du SCIP en situation clinique chez des patients présentant un épisode dépressif majeur (307). Comme attendu, les patients présentant un épisode dépressif majeur ont obtenu des résultats nettement moins bons que les sujets témoins dans les différentes mesures du SCIP. De plus, ces études confirment que le SCIP peut être utilisé lors de l'évaluation clinique de routine d'un épisode dépressif majeur et que les déficits cognitifs évalués objectivement dans le cadre du SCIP sont associés à la gravité de la maladie ainsi qu'aux dysfonctionnements et troubles cognitifs auto-déclarés dans la vie quotidienne par les patients.

Il apparaît également important de faire un point sur deux tests fréquemment utilisés par les cliniciens, i.e, le mini mental state examination (MMSE) et le Montreal Cognitive assessment test (MOCA). Le MMSE n'apparaît pas être adapté comme test de dépistage des troubles cognitifs associés à la dépression (308) notamment à cause d'un effet plafond (309) et donc l'obtention de faux négatifs lors de la procédure de screening. En ce qui concerne le MOCA, il a été montré qu'il pouvait être considérée comme fiable et valide pour évaluer les performances cognitives globales et spécifiques des patients avec un EDC et qu'il peut être utilisée comme outil de dépistage (310).

b. Evaluations subjectives

Un certain nombre d'outils d'auto-évaluation ont été développés pour évaluer la cognition et les dysfonctionnements cognitifs. Le choix d'une échelle cognitive spécifique dépend d'un certain nombre de facteurs, notamment la psychométrie, la raison de l'utilisation, la population de patients cibles et le contexte.

Généralités

Toute échelle cognitive doit présenter des propriétés psychométriques adéquates, notamment en termes de cohérence, de validité et de fiabilité. D'un point de vue psychométrique, plus le nombre d'éléments sur une échelle est important, plus la précision de la mesure est élevée. D'un point de vue clinique, moins le nombre d'éléments est élevé, plus la contrainte pour les participants est faible.

L'objectif et le contexte de l'évaluation sont souvent nécessaires pour évaluer des domaines individuels de la cognition. Dans le cadre d'essais cliniques, l'échelle doit démontrer la sensibilité au changement et la capacité à détecter les différences cliniquement importantes entre les traitements. Dans les milieux hospitaliers les professionnels de santé sont souvent très occupés, les échelles doivent être brèves, acceptables pour les patients et les cliniciens, et faciles à administrer. Le langage et la lisibilité sont également des considérations importantes dans des contextes où les patients ont des antécédents éducatifs, sociaux et culturels variés.

Les échelles doivent également être adaptées à la population cible. Il existe de nombreuses échelles pour l'évaluation de la cognition, mais la plupart ont été conçues pour être utilisées comme outil de dépistage ou de surveillance de la démence ou pour les populations âgées. Peu d'entre elles ont été validées dans des populations présentant un EDC.

Evaluations subjectives chez les patients avec un épisode dépressif caractérisé

Seules quelques échelles validées sur un plan psychométrique sont détaillées ci-dessous. Ces échelles n'ont pas été validées à ma connaissance en version française.

British Columbia Cognitive Complaints Inventory

L'inventaire des plaintes cognitives de la Colombie-Britannique (British Columbia Cognitive Complaints Inventory (BC-CCI)) est une échelle à six éléments, conçue pour évaluer les déficits perçus chez les patients en ce qui concerne la concentration, la mémoire, la difficulté à exprimer ses pensées, la recherche de mots, le ralentissement de la pensée et la difficulté de résolution de problèmes (311). Chaque élément est évalué sur une échelle de quatre points : 0 = pas du tout, 1 = un peu, 2 = assez, 3 = beaucoup. La période de rappel correspond aux sept derniers jours. Les scores totaux vont de 0 à 18 ; plus le score est élevé, plus les plaintes sont graves. La BC-CCI a été validée dans un échantillon de 62 patients présentant un EDC et de 112 sujets témoins (312). La cohérence interne de la BC-CCI était bonne pour les échantillons de patients (alpha de Cronbach = 0,86) et du groupe témoin (alpha de Cronbach = 0,82). Une analyse en composantes principales a permis de trouver deux facteurs dans l'échantillon déprimé :

un facteur cognitif (concentration, oubli, résolution de problèmes, pensée lente) et un facteur de langage expressif (expression des pensées, recherche de mots). Un seul facteur a été extrait dans l'échantillon du groupe témoin. Comme mesure de la validité convergente, les scores BC-CCI ont été comparés pour chaque catégorie de gravité avec les scores de l'inventaire de dépression de Beck, 2ème édition (BDI-II, 313). Une corrélation modérée et significative entre le score BC-CCI et le score BDI-II dans les échantillons de patients ($r=0,66$, $p<0,01$) et dans le groupe témoin ($r=0,43$, $p<0,01$) a été retrouvée. Sur la base des distributions de la fréquence, quatre groupes de classification et de fourchettes de scores ont été identifiés : globalement normal (0 à 4), plaintes cognitives légères (5 à 8), plaintes cognitives modérées (9 à 14) et plaintes cognitives graves (15 à 18). La figure 13 montre le pourcentage de patients par rapport aux sujets contrôles dans chacune des catégories de sévérité (Figure 13., 314). Plus de 40 % de l'échantillon déprimé présentait des troubles cognitifs modérés ou graves, contre moins de 2 % des volontaires sains.

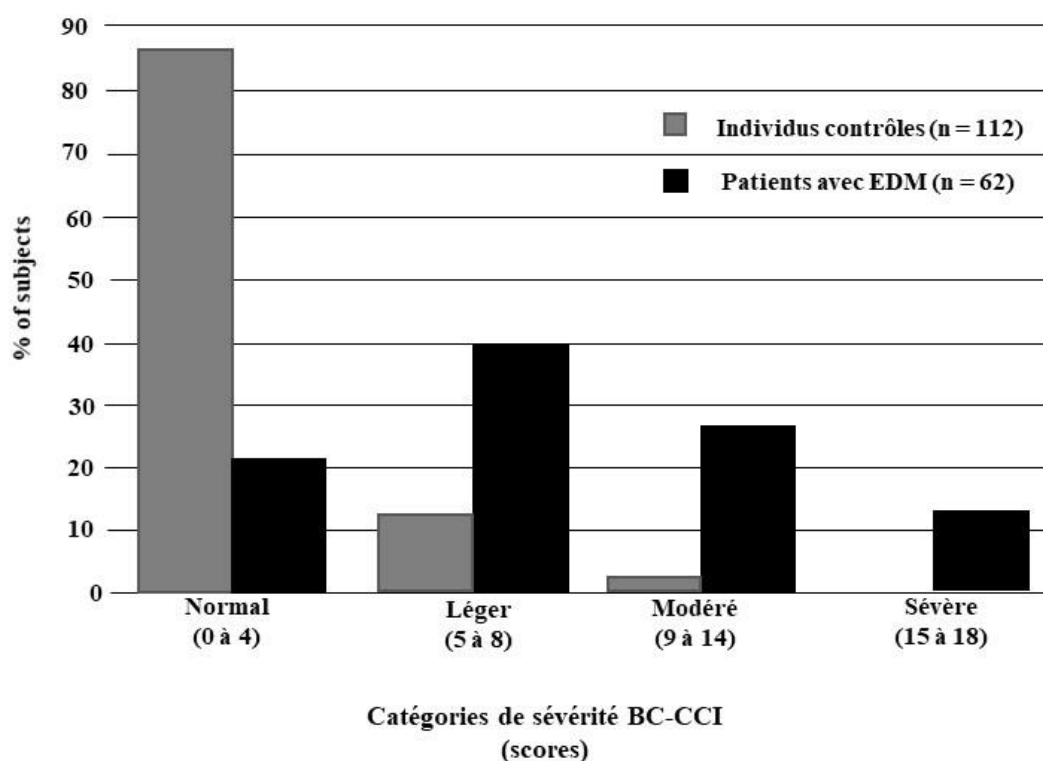


Figure 13 : Pourcentage de sujets dans chaque catégorie de sévérité déterminée avec le BC-CCI. (Adaptée de Lam, 2016)

En résumé, le BC-CCI est un questionnaire simple et bref, avec une bonne cohérence interne et une validité apparente dans un échantillon de patients déprimés et de témoins non déprimés. Il n'a pas encore été évalué à ma connaissance en termes de réactivité ou de sensibilité au changement, ni validé par rapport à d'autres mesures cognitives, qu'elles soient subjectives ou objectives.

Cognitive and Physical Functioning Questionnaire

Le questionnaire sur le fonctionnement cognitif et physique de l'hôpital général du Massachussetts (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ, (315)) est composé de sept items choisis en fonction de l'expérience clinique des enquêteurs. Ces sept éléments sont les suivants : motivation/intérêt/enthousiasme, éveil/alerte, énergie, capacité à se concentrer/maintien de l'attention, capacité à se souvenir/rappeler des informations, capacité à trouver les mots, et vivacité d'esprit, acuité mentale. La période de rappel pour les répondants est le mois écoulé. Chaque élément est évalué sur une échelle de six points : 1 = plus grand que la normale, 2 = normal ; 3 = légèrement diminué, 4 = modérément diminué, 5 = très diminué, et 6 = totalement absent. Les scores totaux vont de 7 (plus grand que la normale) à 36 (grave) ; plus le score est élevé, plus les symptômes cognitifs sont graves. La CPFQ a fait l'objet d'une première série d'études de validation utilisant des données provenant d'échantillons de patients évalués pour d'autres études (315). Dans un échantillon de 150 patients avec un EDC et en rémission totale ou partielle des symptômes après un traitement médicamenteux, la CPFQ a montré une bonne cohérence intrinsèque pour le score total (alpha de Cronbach = 0,90) et une analyse en facteur utilisant l'analyse en composantes principales a trouvé un modèle à facteur unique. Dans un second échantillon de 50 patients présentant un EDC, qui présentaient une réponse inadéquate et des troubles cognitifs résiduels, la CPFQ a également montré une bonne fiabilité test-retest (moyenne de huit jours entre les tests, $r=0,83$, $p<0,001$).

La validité convergente a été évaluée dans ces échantillons en comparant les scores de la CPFQ avec un certain nombre d'autres mesures d'autoévaluation. Le score CPFQ était significativement corrélé

dans le premier échantillon avec des mesures de la somnolence et de la fatigue, et dans le second échantillon avec des mesures de l'amotivation et de l'apathie. Chez 33 sujets du second échantillon, les changements des scores du CPFQ entre le début et la fin du traitement ont été comparés aux changements du Conners Continuous Performance Test (CPT) (316), un test neuropsychologique qui évalue l'attention soutenue et sélective avec une précision évaluée par les erreurs de commission (fausse réponse à un stimulus incorrect) et d'omission (absence de réponse à un stimulus correct). Les scores du CPFQ étaient significativement corrélés aux erreurs de commission sur le CPT ($r=0,33$, $p<0,05$), mais pas aux erreurs d'omission. Enfin, les scores CPFQ de base ont également montré des corrélations modérées et significatives avec les scores HAM-D de 31 points ($r=0,32$, $p=0,02$).

Une validation supplémentaire des scores CPFQ a été réalisée en utilisant les données regroupées de quatre essais cliniques indépendants (avec des tailles d'échantillon allant de 227 à 776 participants) sur les antidépresseurs pour les patients avec un EDC, dont trois étaient des études contrôlées par placebo (317). Bon nombre des résultats ont reproduit les conclusions de la validation précédente. Toutefois, dans ces études, l'analyse factorielle a révélé une structure à deux facteurs (l'un de fatigue/apathie, l'autre de cognition), bien que chaque sous-échelle semble fonctionner de manière similaire au score total. Le CPFQ a également démontré une bonne sensibilité au changement, avec des scores significativement plus élevés dans les groupes traités aux antidépresseurs par rapport au placebo dans deux des trois essais contrôlés par placebo.

En résumé, le CPFQ est un questionnaire bref et bien validé destiné aux patients présentant un EDC. Ses points forts comprennent une corrélation avec le test neuropsychologique (le CPT) et la démonstration de la sensibilité au changement dans le cadre d'un vaste essai clinique sur les épisodes dépressifs caractérisés. Une de ses limites est la notation, puisque le fonctionnement plus grand que la normale de certains éléments peut avoir un impact sur le score total de la déficience. Le CPFQ peut être particulièrement utile lorsque l'on souhaite évaluer à la fois la fatigue subjective et la cognition.

Perceived Deficits Questionnaire

Le questionnaire sur le déficit perçu (Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) (318) est une échelle d'auto-évaluation initialement développée pour évaluer le dysfonctionnement cognitif en tant que composante d'une batterie de qualité de vie pour les patients atteints de sclérose en plaques (319). Le PDQ est composé de 20 éléments dont chacun contribue à quatre sous-échelles : attention/concentration, mémoire rétrospective, mémoire prospective et planification/organisation. La période de rappel est celle des quatre dernières semaines. Chaque élément est noté sur une échelle de cinq points : 0 = jamais, 1 = rarement, 2 = parfois, 3 = souvent, et 4 = presque toujours. Les scores totaux vont de 0 à 80 ; des scores plus élevés indiquent une plus grande perception de la déficience cognitive.

Le PDQ a été inclus dans un essai clinique randomisé multicentrique contrôlé par placebo examinant les effets cognitifs de la vortioxétine, un nouvel antidépresseur doté d'un mécanisme d'action multimodal (320). Les patients atteints d'un trouble dépressif majeur (n=602) ont été randomisés 1:1:1 à 10mg/jour ou 20mg/jour de vortioxétine ou à un placebo et traités pendant huit semaines ; par rapport au placebo, les deux groupes vortioxétine ont connu une amélioration significativement plus importante des scores de dépression entre le début et le post-traitement. Ils ont également montré une amélioration significativement plus importante du PDQ que les groupes placebo, démontrant ainsi une sensibilité au changement.

Le PDQ a récemment été adapté pour être utilisé chez les patients présentant un EDC. Pour le PDQ - Dépression (PDQ-D), la période de rappel a été portée à sept jours et certaines questions ont été modifiées pour être plus pertinentes pour les patients présentant une dépression. Dans une étude qualitative, des groupes de patients présentant un EDC ont constaté que le PDQ-D était facile à comprendre et pertinent pour les expériences des patients en matière de symptômes cognitifs (321). Par ailleurs, une étude a été menée en ligne pour valider le PDQ-D avec des sujets dépressifs (n=421) et non dépressifs (n=434) (322). La cohérence interne du PDQ-D était très bonne pour le score global (alpha de Cronbach = 0,95) et pour chacune des quatre sous-échelles (alpha de Cronbach de 0,81 à 0,89). Une validité convergente a été établie avec des corrélations significatives des scores du PDQ-D avec d'autres

échelles cognitives. Des scores plus élevés sur le PDQ-D ont été associés à de moins bons paramètres psychologiques, notamment en ce qui concerne le fonctionnement au travail et les mesures de la qualité de vie liées à la santé. Par exemple, le score PDQ-D était modérément corrélé avec le score Sheehan Disability Score ($r=0,32$ à $0,53$, $p < 0,001$). Un sous-ensemble de participants déprimés ($n=190$) a été réévalué après six semaines. Le PDQ-D a montré une sensibilité au changement dans cet échantillon, les scores PDQ-D ont en effet été significativement réduits chez les patients présentant une amélioration de la dépression notamment avec une diminution de sa gravité et par ailleurs significativement augmentés chez ceux présentant une aggravation de la dépression. Une étude plus approfondie en utilisant une analyse factorielle a permis d'établir un score global unique pour la déficience cognitive perçue. Plus récemment, Lam et coll, toujours en utilisant une version en ligne, ont confirmé les propriétés psychométriques dans une population américaine et anglaise de sujets déprimés versus non déprimés (323).

Étant donné le score global unique obtenu avec le PDQ-D, une version de dépistage en cinq points (PDQ-D-5) a également été proposée. Le PDQ-5 devrait être utile en milieu clinique comme outil de dépistage et de suivi des dysfonctionnements cognitifs. Cette version a été intégrée et traduite en français dans l'outil THINC-it précédemment décrit.

En résumé, le PDQ-D est une échelle cognitive largement validée qui a montré de bonnes propriétés psychométriques et une bonne réactivité au changement dans des échantillons de sujets déprimés et chez des patients présentant un EDC lors d'essais cliniques. La version en 20 points fournit une évaluation complète du dysfonctionnement cognitif subjectif dans quatre domaines majeurs, et une version de dépistage en cinq points est disponible pour les évaluations cliniques.

Autres échelles d'évaluation cognitive

Parmi les autres échelles, on trouve le COBRA (Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment). Initialement, le COBRA a été développé par le programme sur le trouble bipolaire à l'Hôpital Clinique de Barcelone (324) afin de détecter les principales plaintes cognitives quotidiennes

ressenties par les patients bipolaires. La version finale du COBRA est un instrument d'auto-évaluation en 16 points avec de bonnes propriétés psychométriques (325), qui permet de mesurer les dysfonctionnements cognitifs subjectifs, notamment la fonction exécutive, la vitesse de traitement, la mémoire de travail, l'apprentissage et la mémoire, l'attention/concentration et le tracking mental. La période de rappel est celle des quatre dernières semaines. Chaque élément est noté sur une échelle de quatre points : 0 = jamais, 1 = rarement, 2 = souvent 3 = toujours. Les scores totaux vont de 0 à 48 ; des scores plus élevés indiquent une plus grande perception de la déficience cognitive.

Le COBRA est bien corrélé avec certains aspects du dysfonctionnement cognitif objectif dans les troubles bipolaires (325). Dans une étude de 2016, Ott et coll ont étudié et validé ce test chez des patients présentant une dépression dans laquelle ils montrent une bonne cohérence interne (Cronbach α = 0.92) (326). De plus, il existe une forte corrélation entre les scores totaux obtenus avec le COBRA et les scores composites du CPFQ ($r(152) = 0.84$, $p < 0.01$), indiquant que le COBRA a une validité convergente élevée.

Il existe de nombreuses autres échelles cognitives, mais la plupart n'ont été utilisées qu'en population générale ou pour dépister la démence, et n'ont pas encore été validées chez les patients présentant un EDC. Le questionnaire sur les troubles cognitifs (Cognitive dysfunction questionnaire, CDQ) en est un exemple. Il a été validé dans un échantillon de la population générale (327). On peut également citer l'échelle cognitive fonctionnelle de l'étude des résultats médicaux (Medical Outcomes Study Cognitive Functioning Scale ; MOS-Cog) qui a été utilisée dans les études sur les troubles bipolaires (328), ou encore le Questionnaire de mémoire prospective et rétrospective (Prospective and Retrospective Memory Questionnaire ; PRMQ), dont l'objectif est d'évaluer comme son nom le laisse supposer, la mémoire épisodique prospective et rétrospective (329).

Une autre échelle cognitive intéressante, l'échelle Cognition appliquées-Préoccupations Générales (ACGC, Applied Cognition-General Concerns), est disponible dans le système PROMIS (Patient Reported Outcome Measurement Information System) (330). PROMIS est une initiative de plusieurs

centres de recherche et elle est financée par les Instituts nationaux de la santé des États-Unis pour fournir des évaluations très fiables et valides de la santé déclarées par les patients, y compris le bien-être physique, mental et social. Les échelles sont normalisées et des comparaisons sont disponibles pour de nombreuses maladies chroniques différentes, y compris la dépression. L'ACGC est une auto-évaluation de la cognition comprenant 34 items dans sa version complète, mais des versions plus courtes avec quatre, six et huit items sont disponibles. Un avantage de l'utilisation de l'ACGC et de l'échelle PROMIS est l'utilisation potentielle de tests adaptatifs informatisés (Computerized Adaptive Testing, CAT), dans lesquels les items successifs ne sont présentés que s'ils sont nécessaires pour obtenir un score valide. Une personne présentant des symptômes avec une gravité minimale ne répondra qu'à un nombre minimum d'items, tandis qu'une personne présentant des symptômes plus graves se verra poser des questions supplémentaires, ce qui garantira la validité et la précision des scores sur l'ensemble du spectre de gravité (331). Toutefois, dans une étude qualitative, les personnes avec une dépression ont préféré le PDQ-D à la CCG (321).

Les plaintes cognitives subjectives sont une caractéristique des EDCs et sont suffisamment importantes pour justifier une évaluation clinique minutieuse. La corrélation limitée entre les échelles cognitives subjectives et le test neuropsychologique objectif suggère qu'elles mesurent différents aspects de la cognition. L'auto-évaluation de la cognition peut être confondue avec la gravité de la dépression et les biais cognitifs liés à la dépression, mais elle peut aussi refléter davantage le fonctionnement cognitif réel qu'une batterie de tests neuropsychologiques. Il est également possible que l'évaluation cognitive subjective soit mieux corrélée aux mesures objectives de la "cognition chaude", ou processus cognitif dépendant des émotions, que celles des tests neuropsychologiques traditionnels qui évaluent principalement la "cognition froide". Ce sera une question de recherche importante à laquelle il faudra répondre.

De nombreuses études ont également montré que les symptômes cognitifs subjectifs chez les patients ayant une réponse partielle au traitement peuvent persister même lorsque les patients sont par ailleurs considérés comme étant en rémission de leurs symptômes. Il est donc important de surveiller le

fonctionnement cognitif pendant le traitement d'un EDC pour s'assurer que la cognition revient à la normale et que le fonctionnement psychosocial est rétabli. Il n'existe actuellement aucune échelle cognitive subjective "de référence" dans la prise en charge des troubles dépressifs majeurs, que ce soit pour la recherche ou l'utilisation clinique. Quatre échelles ont été validées psychométriquement dans des populations de troubles dépressifs majeurs : la BC-CCI, la CPFQ, la PDQ-D et la COBRA. Il n'existe encore que des comparaisons limitées de ces échelles avec des tests neuropsychologiques objectifs. Quoiqu'il en soit, des échelles cognitives subjectives brèves et validées sont désormais disponibles, ce qui permet d'inclure des évaluations de la cognition dans la gestion clinique de routine de la dépression. Toutefois il serait nécessaire de pouvoir valider des versions françaises de ces différentes échelles.

c. Évaluations subjectives ou objectives des fonctions neurocognitives

Il existe de nombreuses preuves que les mesures subjectives de la cognition ne sont pas correctement corrélées avec les résultats objectifs des tests neuropsychologiques (332, 333, 334). Cela a été démontré dans la plupart des conditions neuro-psychologiques et psychiatriques, y compris la schizophrénie (335) et les troubles bipolaires (336, 337). De même, plusieurs études impliquant des patients présentant un EDC montrent de faibles corrélations entre les mesures subjectives et objectives du dysfonctionnement cognitif (338, 339, 340, 341). Les plaintes cognitives subjectives des patients atteints d'un EDC dépassent les déficits de leurs tests "objectifs" (338, 342, 343).

En revanche, de nombreuses études ont montré des corrélations modérées mais significatives entre les scores sur les échelles d'évaluation cognitive subjective et les échelles d'évaluation des symptômes de dépression (344, 345, 346). L'analyse des données obtenues lors d'études récentes (347, 348) a montré que les performances cognitives subjectives des patients atteints de troubles de la mémoire étaient significativement corrélées aux symptômes de dépression ($r=0,50$, $p=0,002$), mais pas aux résultats des tests objectifs ($r=-0,33$ à $0,195$, $p>0,05$). Cela suggère que l'auto-perception de la cognition peut être associée à la gravité des symptômes de dépression.

En outre, la divergence entre les mesures subjectives et objectives pourrait être due à une auto-perception négativement biaisée des patients atteints d'un EDC (349) ou à la faible validité écologique des tests neuropsychologiques.

Les tests neuropsychologiques diffèrent à bien des égards des exigences de la vie quotidienne liées à l'auto-déclaration. Les tâches de la vie quotidienne sont beaucoup moins structurées, souvent plus complexes, et aussi plus susceptibles d'être distraites que les tâches d'un test psychométrique (350).

Récemment, une étude rapporte des résultats allant dans le sens de l'hypothèse d'une perception biaisée de soi. Les auteurs ont étudié les performances de mémoire de patients atteints d'épisode dépressif et de sujets témoins dans une situation réelle de la vie quotidienne (351). Les participants devaient acheter 20 articles d'une liste de courses préalablement apprise dans des conditions réalistes dans un vrai supermarché. La performance de mémoire quotidienne des patients avec un épisode dépressif (nombre de produits correctement achetés) ressemblait aux résultats des tests de mémoire standardisés et n'était pas significativement altérée par rapport à des sujets sains. En revanche, leurs auto-évaluations indiquent de graves problèmes de mémoire.

Cela souligne l'hypothèse selon laquelle la sous-estimation des performances cognitives des patients atteints de troubles de la mémoire pourrait être due à des perceptions négatives dépressives de soi.

Cependant, une étude antérieure du même groupe soutenait l'hypothèse de la faible validité écologique. Dans leur étude de 2010, ils avaient administré des paradigmes de listes de mots et des questionnaires liés à la mémoire à des patients atteints d'EDC et à des participants du groupe témoin (342). Afin d'augmenter la validité écologique du paradigme de la liste de mots utilisés, les auteurs ont également administré un paradigme de liste de mots avec des distracteurs neutres et négatifs. Ils ont constaté que les patients avec un EDC avaient des performances normales dans des conditions standards (pas de distracteurs) et avec des distracteurs neutres. En revanche, ils avaient tendance à avoir de moins bonnes performances que les sujets témoins lorsque des distracteurs négatifs étaient présents. Les

résultats de cette étude indiquent que les auto-évaluations des patients avec un EDC peuvent indiquer davantage de problèmes cognitifs que les tests neuropsychologiques, en raison à la fois de leur perception biaisée négative et des problèmes cognitifs qui surviennent principalement dans la vie quotidienne. Toutefois, il est trop tôt pour tirer des conclusions définitives.

Une autre explication possible est que les évaluations subjectives et objectives peuvent mesurer différents aspects de la cognition comme déjà évoqué précédemment. Les tests neuropsychologiques, par définition, sont une évaluation "instantanée" à un moment donné. Ils sont généralement menés dans un environnement contrôlé avec un minimum de stress et de distractions. Ainsi, les résultats d'un test neuropsychologique peuvent ne pas être généralisables à des périodes plus longues ou à des situations stressantes telles que le lieu de travail, où le dysfonctionnement cognitif peut être pire que dans un test. En revanche, une personne qui remplit une échelle subjective évalue ses difficultés cognitives sur une longue période (jours ou semaines) et dans un certain nombre de situations différentes. Les échelles subjectives peuvent également évaluer le changement perçu par rapport à la ligne de base habituelle pour une personne donnée, alors qu'un test objectif ne le peut pas (sauf si un test de base prémorbide a été effectué).

D'autres données suggèrent également que les changements dans l'évaluation subjective de la cognition peuvent avoir des corrélations plus fortes avec les changements dans les tests neuropsychologiques (352). Dans une étude examinant les changements cognitifs dans la sclérose en plaques, il n'y avait pas de corrélations significatives entre les scores sur une échelle cognitive auto-évaluée (la version à cinq éléments du PDQ, ou PDQ-5) et les z-scores composites basés sur des tests neuropsychologiques (une version modifiée de la Brief Repeatable Battery), que ce soit au départ ou après 24 semaines de traitement (353). Cependant, la variation du score PDQ-5 entre le début et le post-traitement était significativement corrélée à l'évolution des performances neuropsychologiques. Cette conclusion a été reproduite dans une analyse secondaire des données d'un essai clinique contrôlé par placebo de huit semaines chez des patients présentant un EDC traités par la vortioxétine (320). Il a été constaté que la variation du score de la version en 20 items du PDQ par rapport à la base à huit semaines

était significativement corrélée avec le score z composite de plusieurs tests neuropsychologiques (Digitat Symbol Substitution Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, Trail making Test, Stroop, Simple Reaction Time Task, Choice Reaction Time Task) (354). Ces résultats suggèrent que, même si les patients ne peuvent pas évaluer avec précision leurs performances cognitives objectives par rapport à leur fonctionnement normal, ils peuvent être mieux à même d'évaluer les changements de leur fonctionnement cognitif objectif au fil du temps. Par conséquent, les échelles cognitives subjectives peuvent être cliniquement utiles, même sans test objectif, pour surveiller les changements cognitifs avec le traitement.

En résumé, l'évaluation neuropsychologique présente de nombreuses limites pour une utilisation clinique de routine, tandis que les évaluations cognitives subjectives peuvent être plus pertinentes dans des situations réelles. Les échelles cognitives auto-évaluées peuvent également évaluer des aspects de la cognition différents de ceux des tests neuropsychologiques. Bien que les patients ne puissent pas évaluer eux-mêmes avec précision leurs performances neuropsychologiques à un moment donné, leurs réponses sur des échelles cognitives subjectives permettent de détecter avec précision les changements dans leurs performances neuropsychologiques. Une évaluation complète du dysfonctionnement cognitif chez un patient peut nécessiter une évaluation cognitive à la fois objective et subjective.

C. La cognition sociale

1. Généralités

La cognition chaude correspond essentiellement à la cognition sociale. Cette dernière, selon Adolphs (2009), fait référence aux traitements psychologiques qui nous permettent de faire des inférences quant à ce qui se passe chez les autres personnes ; les intentions, les sentiments, les pensées (355). Elle permet donc de reconnaître les émotions des autres, de deviner ou d'interpréter leur sentiments, croyances ou idées et d'y répondre de manière appropriée. Elle est l'ensemble des processus qui nous permet de comprendre et de se représenter les autres personnes et groupes sociaux, de réguler nos émotions, d'établir des normes sociales et morales et de coopérer ensemble (356). En bref, la cognition sociale est la somme de processus cognitifs nous permettant de nous adapter à un groupe et à la société (356).

La cognition sociale est un construit multidimensionnel, dont le nombre et la qualité des dimensions diffèrent selon chaque auteur. Ces dimensions ne seraient théoriquement pas cloisonnées, mais se recouperaient (357). Dans le domaine de la neuropsychologie clinique, les dimensions supérieures de la cognition sociales qui sont les plus consensuelles et le plus souvent altérées dans les maladies psychiatriques dont la schizophrénie, sont la théorie de l'esprit-empathie, la reconnaissance des émotions, le style attributionnel et la métacognition.

2. Les fonctions de la cognition sociale

a. La théorie de l'esprit

Le terme de théorie de l'esprit est apparu dans les années 70 lorsque D. Premack et G Woodruff publient leur étude « Does the chimpanzee have a theory of mind » dans laquelle ils postulent que l'aptitude à comprendre les conduites des autres est sous-tendue par une capacité à inférer des états mentaux (358). Il s'agit donc d'une aptitude cognitive qui permet d'imputer une ou plusieurs représentations mentales, par définitions inobservables, aux autres individus. Elle est basée sur le principe de l'attribution ou de l'inférence. Dans ce cadre, les états affectifs ou cognitifs d'autres personnes sont déduits à partir de leurs attitudes, de leurs expressions émotionnelles ou de leurs connaissances supposées de la réalité. La théorie de l'esprit se retrouve sous plusieurs dénominations dans la littérature dont l'empathie sur laquelle nous reviendrons ultérieurement. Finalement, l'objectif de la théorie de l'esprit est de prédire, d'anticiper et d'interpréter le comportement ou l'action de nos pairs dans une situation donnée. Elle est donc primordiale à la régulation des conduites et au fonctionnement le mieux adapté des relations sociales.

La Théorie de l'esprit peut être considérée comme une capacité de métacognition. En effet, on retrouve la notion de méta représentation avec le fait d'avoir conscience et se représenter l'état mental d'une autre personne et par conséquent une représentation d'une représentation. La théorie de l'esprit peut donc être perçue comme un système cognitif.

Actuellement, il est admis dans la littérature qu'il existe une distinction entre la théorie de l'esprit cognitive et celle affective (359, 360). La première correspond à la capacité de se représenter les états épistémiques des autres individus permettant ainsi de comprendre, d'inférer ou de raisonner sur leurs pensées, leurs croyances ou encore leurs intentions mais de façon indépendante par rapport aux émotions. Quant à elle, la théorie de l'esprit affective permet à l'individu de se représenter les états affectifs des autres, à comprendre et déduire leurs émotions et sentiments permettant ainsi d'interpréter la valence et la signification émotionnelle des actions et des intentions des autres dans un contexte social.

Par ailleurs, en fonction du niveau cognitif des représentations, on parle de théorie de l'esprit de 1^{er} ordre ou de 2^e ordre (Fig 14, 361). Les représentations de 1^{er} ordre correspondent à celles que l'on a de l'état mental d'une personne en adoptant sa perspective. Ceci permet de prendre conscience qu'autrui possède des représentations qui peuvent ou non correspondre à la réalité. Les représentations de 2^e ordre correspondent aux représentations mentales qu'une personne a sur les représentations mentales d'une autre personne. Ces représentations nécessitent deux perspectives simultanément.

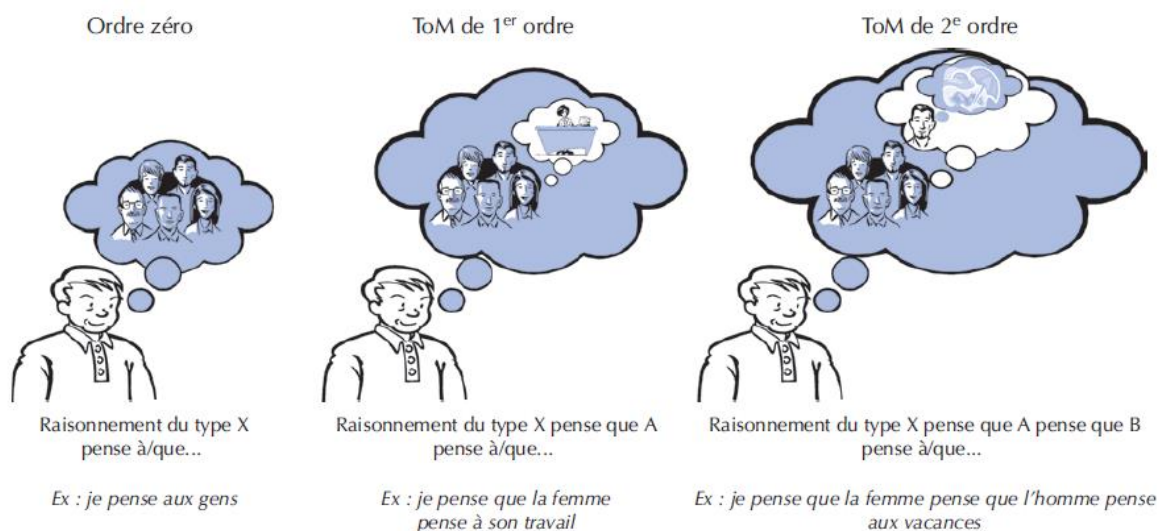


Figure 14. Illustrations des niveaux cognitifs de la théorie de l'esprit. (Tiré de de Duval et coll. 2011 (361)).

Enfin, la théorie de l'esprit est caractérisée par deux mécanismes fonctionnels, le décodage et le raisonnement. L'action combinée de ces deux mécanismes permet d'inférer correctement l'état mental d'une personne. Le décodage des états mentaux affectifs ou cognitifs fait référence à la perception et

l'identification d'informations sociales et d'indices présents dans l'environnement. Il recouvre des processus de détection, d'intégration et de confrontation d'indices issus de sources multimodales et permet de définir la nature de l'état mental.

Pour sa part, le raisonnement implique la compréhension, l'explication et la prédiction des actions et requiert l'accès aux connaissances ou faits concernant, soit le protagoniste, soit les circonstances contextuelles.

Il est important de préciser qu'étant donné le niveau de complexité de la théorie de l'esprit, celle-ci présente des liens avec d'autres systèmes cognitifs dont des fonctions cognitives froides comme les fonctions exécutives ou encore la mémoire épisodique.

b. L'empathie

L'empathie est une notion très proche de la théorie de l'esprit puisqu'il existe même un chevauchement entre ces deux concepts (Fig 15). Elle peut se définir comme la capacité de partager et de comprendre les sentiments des autres. Elle correspond à une fonction fondamentale de l'expérience émotionnelle. Elle a par ailleurs une fonction importante dans les liens sociaux car en favorisant l'attachement, elle permet la communication affective et facilite les comportements prosociaux. Elle peut être divisée en deux composantes, l'« empathie cognitive d'une part » superposable à la théorie de l'esprit affective et l'« empathie affective ». La première permet la représentation mentale des émotions ou sentiments d'autrui alors que le deuxième permet une réponse émotionnelle aux émotions ou sentiments d'autrui. L'empathie affective représente donc la capacité de ressentir ce qu'autrui ressent ou encore de ressentir un sentiment différent en réaction à ce qu'une autre personne ressent.



Figure 15. Représentation schématique du chevauchement de la théorie de l'esprit et de l'empathie. (Tiré de Bertoux, 2016 (356))

c. Reconnaissance des émotions

L'émotion peut être définie comme une expérience psychophysiologique résultant d'une confrontation entre des stimuli internes (pensée, représentation, interprétation) et environnementaux. Elle se traduit par une réaction interne psychologique et génère une réaction externe motrice (e.g. tonus musculaire, tremblements, fuite, etc.) et physiologique (e.g. pâleur, rougissement, augmentation du rythme cardiaque, etc.). Pour Darwin déjà, l'émotion avait fonction d'adaptation, de communication et de rétrorégulation. Les travaux d'Ekman ont permis d'identifier sept émotions dites « canoniques » ou universelles, indépendantes des origines culturelles : la colère, le dégoût, la joie, la neutralité, la peur, la surprise et la tristesse (362). Malgré les débats qui accompagnent cette théorie, la majorité des auteur(e)s s'inspirent aujourd'hui de ces travaux. D'autres travaux permettent de concevoir l'émotion comme une réponse cérébrale à des stimuli récompensant ou punissant. Dans cette optique, les émotions sont donc des renforçateurs qui ont par ailleurs une fonction de communication spécifique. La reconnaissance des émotions serait donc la traduction, par un autre individu, de cette communication.

d. Style attributionnel

Durant ces dernières décennies, les études réalisées en psychologie sociale tendent à montrer que nos comportements vis-à-vis de nos congénères sont dictés par la manière dont nous percevons leurs actions (359). D'une façon similaire, nos choix, nos intérêts et nos comportements futurs sont profondément influencés par nos perceptions de nos propres comportements (364). Cela a pour conséquence que nos interactions avec l'environnement social ne sont pas contrôlées par l'aspect objectif

de la situation mais bien la perception subjective qu'on en a. Cette proposition fondamentale en psychologie sociale est inhérente aux théories de l'attribution. En effet, ces dernières qui appartiennent au secteur de la psychologie sociale communément appelé cognition sociale, s'intéressent à notre perception et à notre compréhension de nous-même et des autres.

L'attribution peut se définir comme une inférence ayant pour but d'expliquer pourquoi un événement a eu lieu ou encore qui essaie de déterminer les dispositions d'une personne (365). La question « pourquoi » peut porter non seulement sur les comportements des autres mais également sur nos propres comportements. L'explication qui en découle devient alors la cause perçue d'un événement ou d'un comportement, ce qui correspond à une attribution. On peut citer un exemple. Imaginons un étudiant qui a échoué à son dernier examen de physiologie et qui se demande quelle en est la raison. La question pourquoi va mener à des attributions qui vont déterminer son comportement subséquent. Dans ce contexte, l'étudiant peut penser que son échec est dû à son manque de « talent » en physiologie et il se pourrait qu'il souhaite ne pas poursuivre ce cours. Cependant, il pourrait également attribuer son échec à une malchance, il continuera alors plus facilement le cours en espérant être plus chanceux la prochaine fois.

Comme nous pouvons l'imaginer, il est possible d'émettre des attributions dans de nombreuses situations. Il est possible toutefois de distinguer trois principaux types d'attribution.

Le premier type de d'attribution, l'attribution causale, porte sur la recherche élaborée des causes d'un événement. Les raisons utilisées afin d'expliquer un succès ou un échec ou encore afin d'expliquer un manque de contrôle sur l'environnement représentent de tels types d'attribution.

Le second type d'attribution, les attributions dispositionnelles correspond au processus de formation d'impression. Il correspond au fait d'émettre des inférences concernant une personne afin de découvrir comme elle est « vraiment ». Si une personne frappe soudainement un individu, on essaiera d'évaluer la situation l'ayant amené à réaliser cet acte afin de découvrir si la personne possède une disposition prédestinant à la violence.

Le dernier type d'attributions porte sur l'attribution de responsabilité. Ce type d'attribution est peut-être le plus difficile à cerner car il revêt au moins trois significations, soit les aspects de responsabilité relative à un effet produit, la responsabilité légale (on peut commettre un acte sans être responsable, comme dans le cas d'autodéfense) et la responsabilité morale (366).

3. Evaluation des cognitions sociales

a. Généralités

Les perturbations de la cognition sociale sont des caractéristiques précoces et saillantes de nombreux troubles neuropsychiatriques, neurodéveloppementaux et neurodégénératifs. Leur évaluation en clinique est donc d'une importance capitale. En effet, l'édition la plus récente du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) de l'Association américaine de psychiatrie a introduit la cognition sociale comme l'une des six composantes essentielles de la fonction neurocognitive, aux côtés de la mémoire et du contrôle exécutif. Les défaillances de la cognition sociale se manifestent le plus souvent par une mauvaise théorie de l'esprit, une empathie affective réduite, une perception sociale altérée ou un comportement social anormal.

Comme nous le détaillerons un peu plus, bien que de nombreuses études sur la fonction cognitive sociale dans la dépression ont été publiées, les résultats apparaissent encore trop contradictoires pour tirer des conclusions et élaborer des modèles. Plusieurs raisons peuvent contribuer à cette constatation. Entre autres, des aspects méthodologiques, tels que l'utilisation de différentes mesures cognitives sociales aux propriétés psychométriques parfois inconnues, contribuent à la disparité dans le domaine. Le tableau 6 donne un aperçu non exhaustif des tests les plus couramment utilisés afin d'évaluer les différents domaines de la cognition sociale. Le subtest de perception sociale ACS de Weschler est particulièrement pertinent pour la recherche clinique car il s'agit de la seule mesure qui contient quinze groupes cliniques comparatifs. Les études futures devraient utiliser des mesures qui, d'une part, répondent à certaines propriétés psychométriques (grands échantillons normatifs, stabilité, fiabilité et validité de la mesure) et envisager des tâches qui utilisent les stimuli multimodaux et les mises en scène dynamiques d'autre part.

b. Les principaux tests de cognition sociales

Sur un plan clinique, il est important de pouvoir évaluer la cognition sociale afin de caractériser et identifier les troubles d'un(e) patient(e), de mettre en place si possible une intervention thérapeutique adaptée et d'évaluer son efficacité. Les cliniciens ont un panel de tests à leur disposition pour explorer la cognition sociale (375, tableau 6). Il faut toutefois noter que tous ces tests ne prennent pas tous en compte dans leur conception, les contraintes inhérentes à l'utilisation d'un test lors d'une évaluation clinique, à savoir le temps limité ainsi que la sensibilité/spécificité des mesures.

Tableau 6. Principaux tests cognitifs utilisés pour évaluer les différents domaines et leur description méthodologique. (Adapté de Henry et coll. et (2016, 375))

Test de cognition social	Description méthodologique
<i>Reconnaissance des affects</i>	
Expressions faciales des émotions : stimuli et tests Facial Expressions of Emotion Stimuli and Tests, <i>FEEST</i>	Les visages de 10 acteurs présentant les six émotions de base (de la série de photographies d'Ekman et Friesen) sont affichés et les participants doivent détecter les émotions. Les photos d'Ekman et Friesen sont une série de photos validées et utilisées pour représenter les émotions faciales. La mesure est considérée comme un instrument discriminant pour la démence fronto-temporale et la dépression.
Tâche de perception des affects Perception of Affect Task, <i>PAT</i>	Mesure grâce à 140 items la capacité à associer des émotions à des stimuli, elle comprend quatre sous-tâches qui demandent au sujet d'associer des stimuli d'émotions verbales ou non verbales à une réponse émotionnelle verbale ou non verbale ; le PAT utilise la série de photographies d'Ekman et Friesen (1978).
Test de reconnaissance émotionnelle de Bell-Lysaker Bell-Lysaker Emotional Recognition Test, <i>BLERT</i>	Tâche audiovisuelle de reconnaissance des affects conçue pour évaluer la capacité d'une personne à distinguer sept états d'affect à partir d'indices faciaux, vocaux et de mouvements de la partie supérieure du corps ; 21 vignettes (le même acteur dans chaque vignette de 10 sec) dans lesquelles un effet est représenté.
Batterie d'Affect de Floride Florida Affect Battery	Batterie de 10 subtests dans trois domaines : prosodie, affect facial, condition multimodale (joie, tristesse, colère, peur comme stimuli émotionnels et condition neutre).
Solutions Cliniques Avancées de Weschler-Subest Perception sociale Weschler Advanced Clinical Solutions-Social Perception Subtest	Batterie de cognition sociale comprenant trois tests de perception de la prosodie de l'affect facial et de perception de l'affect multimodal

Interactions sociales

Niveaux de conscience émotionnel Levels of Emotional Awareness, <i>LEAS</i>	Instrument projectif qui décrit en deux à quatre phrases 20 scènes avec deux personnages. Les sujets décrivent leurs sentiments anticipés et ceux de l'autre personne.
Indice de réactivité interpersonnelle Interpersonal Reactivity Index	Instrument auto-administré comportant quatre échelles : perception de la situation, fantaisie, préoccupation empathique, détresse personnelle. Quelques sous-échelles sont en corrélation avec d'autres mesures de l'empathie (échelle d'empathie de Hogan, empathie émotionnelle de Mehrabian et Epstein).
Gestion des émotions MSCEIT MSCEIT-Managing-Emotions	Mayor-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test-Managing Emotion Branch : une mesure qui prédit les conséquences des pensées, des sentiments et des actions de soi et des autres ; Système de cotation international pour une mesure de la cognition sociale basée sur le consensus.
Inventaire du quotient émotionnel Bar-on Bar-On Emotional Quotient Inventory, <i>EQ-I</i>	Inventaire de 133 items, 13 sous-échelles regroupées en quatre facteurs : intrapersonnel, interpersonnel, adaptabilité et gestion du stress (les facteurs sont fortement corrélés) et deux sous-échelles pour l'humeur générale.

Théorie de l'esprit

Cognition sociale et évaluation des émotions Social Cognition and Emotional Assessment, <i>SEA</i>	Test d'identification des émotions faciales, une tâche d'inversion/extinction, une tâche de contrôle comportemental, un test de théorie de l'esprit et une échelle d'apathie.
EMOTICOM	Batterie de tests qui évalue quatre domaines fondamentaux de la cognition affective : le traitement des émotions, la motivation, l'impulsivité et la cognition sociale. Il contient 17 tâches différentes.
Le test de conscience de l'interférence sociale The Awareness of Social Interference Test	Test de cognition sociale de niveau supérieur avec des extraits de films d'interaction quotidienne. Alors que la partie 1 évalue la reconnaissance des émotions, les parties 2 et 3 évaluent la capacité à détecter les remarques.
Test des histoires étranges Strange stories Test	Test évaluant la compréhension d'une histoire nécessitant l'attribution d'un état mental particulier au personnage principal
Test des faux pas	Test se composant de courtes saynètes écrites qui contiennent ou non une gaffe que le ou la patiente doit identifier et expliquer en comprenant les croyances, les intentions, le contexte et les sentiments des personnages.
Tâches de fausses croyances False-belief Tasks	Tâches parmi les plus répandues pour évaluer la théorie de l'esprit. Elles évaluent l'habileté d'une personne à comprendre qu'une autre personne possède une croyance différente de la leur, et qui est contraire à la réalité.
Les animations Frith-Happé, la tâche de perception sociale, la tâche des triangles animés The Frith-Happé animations, FHA-the social perceptions task, animated triangles task	Animations silencieuses où le participant doit déduire les intentions des triangles et leur relation.
La lecture de l'esprit dans les yeux, tâche révisée The Reading the Mind in the Eyes Task-Revised	Le sujet doit classer l'état émotionnel d'une personne par le biais de la représentation photographique des yeux de cette personne.

Empathie affective

Index de réactivité interpersonnelle Empathic concern	Auto/hétéroquestionnaire évaluant l'intérêt et la préoccupation envers autrui.
Quotient d'empathie Empathy quotient	Auto/hétéroquestionnaire évaluant la capacité à comprendre et à prédire le comportement des autres et la nature des réponses émotionnelles envers autrui.
Test multifacette d'empathie Multifaceted Empathy Test	Test évaluant objectivement les réponses empathiques des personnes face à des photographies émotionnelles.

c. Les questionnaires du style attributionnel

Seligman et ses collègues ont développé l'Attributional Style Questionnaire (ASQ ; 387, 388). L'ASQ est un instrument d'auto-évaluation des attributions causales pour six événements hypothétiques positifs et six négatifs. Les répondants doivent noter la cause principale de chacun des douze événements et évaluer, sur une échelle de sept points, la mesure dans laquelle ils attribuent la cause à des facteurs internes ou externes (par exemple, 7 = totalement dû à moi, 1 = totalement dû à d'autres personnes ou

circonstances), stables ou transitoires (par exemple, 7 = sera toujours présent, 1 = ne sera plus jamais présent), et globaux ou spécifiques (7 = influence toutes les situations de ma vie, 1 = influence uniquement cette situation particulière). Les propriétés psychométriques de l'ASQ ont fait l'objet de nombreuses études. Les études portant sur la cohérence interne, la fiabilité test-retest, l'analyse de la structure factorielle et l'analyse de la validité concurrente et prédictive indiquent que l'ASQ peut fournir une mesure fiable et valide du style attributionnel en tant que vulnérabilité cognitive à la dépression (389, 390). Les résultats du test sont exprimés en score composite, avec un score pour les 6 événements positifs (CoPos), un score pour les 6 événements négatifs (CoNeg), ainsi que le score total (CPCN : CoPos-CoNeg). De plus, une autre étude (391) indique que les meilleurs prédicteurs des symptômes dépressifs sont le CoNeg et le CPCN. Il est actuellement considéré comme le gold standard, de même que sa version modifiée et étendue, le questionnaire sur les styles cognitifs (CSQ, 392).

Le CSQ contient douze scénarios négatifs et douze scénarios positifs, et mesure les trois composantes du facteur de vulnérabilité cognitive mis en évidence par la théorie du désespoir de la dépression, à savoir les attributions causales, les inférences relatives au soi ainsi que les inférences relatives aux conséquences. Les données psychométriques sont plus satisfaisantes en ce qui concerne la consistance interne (α de Cronbach 0.88 à 0.96 pour le score global et de 0.83 à 0.91 pour les trois composantes) (392, 393, 394, 395, 396). Par ailleurs, la fidélité test-retest de l'outil sur une période d'une année est supportée par une corrélation de .80 (397). Enfin, Hankin et coll. 2007 en utilisant une analyse en composante principale montre que les trois composantes de vulnérabilité sortent en un même facteur (398).

Parmi les autres instruments d'auto-évaluation qui ont reçu un peu moins d'attention, on peut citer l'Expanded Attributional Style Questionnaire featuring 24 scenarios (EASQ ; 399) l'Attributional Style Assessment Test (ASAT ; 400), le Balanced Attributional Style Questionnaire (BASQ ; 401), et le Real Events Attributional Style Questionnaire (REASQ ; 402). La plupart d'entre eux sont soit spécifiquement conçus pour des populations d'étudiants, soit présentent des limites psychométriques.

4. Métacognition

a. Définition

La métacognition est un concept scientifique qui fait partie des capacités cognitives sociales d'ordre supérieur. Le terme « métacognition » désigne l'aptitude globale d'un individu à développer une pensée à propos de sa propre pensée. Cette capacité est considérée comme résultant d'un large éventail de facultés, plus ou moins indépendantes, qui permettent à l'individu de se former des représentations de ses propres états mentaux et de ceux d'autrui. Les capacités métacognitives permettent d'élaborer, de concevoir et de réviser des jugements sur ce que l'on croit, sent, rêve, ou craint, dans une série de contextes évoluant rapidement. Cette fonction essentielle permet à l'individu de maintenir une représentation stable de sa personne à travers différentes situations, ce qui constitue la base pour développer un récit autobiographique nuancé.

Le terme de métacognition a été inventé par James H. Flavell dans les années 1970 (367). Il en donna dans son article fondateur, une définition proche de son sens étymologique premier : « Knowledge and cognition about cognitive phenomena » (« connaissance et cognition des phénomènes cognitifs », 367). Pour lui elle se réfère « à la connaissance qu'on a de ses propres processus cognitifs, de leurs produits et de tout ce qui y touche. La métacognition se rapporte entre autres choses à la surveillance active, à la régulation et à l'orchestration de ces processus en fonction des objets cognitifs ou des données sur lesquels ils portent habituellement pour servir un but ou un objectif concret » (367). Il est maintenant généralement défini plus brièvement mais aussi plus largement comme "penser à la pensée". L'étiquette était nouvelle, le concept ne l'était pas. Le récit de Flavell s'est appuyé sur des recherches antérieures sur la "surveillance" (de la mémoire) (368) et sur la "connaissance sur la connaissance" (369). Certains auteurs font remonter le début de recherche sur la métacognition à Vygotsky dans les années 1930 (370). Pour d'autres, le début serait beaucoup plus ancien et pourrait même remonter à la "connaissance de la cognition" de Platon (371).

Elle fut rapidement approfondie par Yussen (1985, 372) par la proposition que la métacognition recouvre un corps de connaissances et de modes de compréhension qui portent sur la cognition elle-

même. La métacognition est cette activité mentale pour laquelle les autres états ou processus mentaux deviennent des objets de réflexion ». Comme le remarquent Leclercq et Poumay (373), cette définition suppose une intentionnalité ou une conscience du sujet, trait renforcé par celle de Gombert :

« Métacognition : domaine qui regroupe (1) les connaissances introspectives conscientes qu'un individu particulier a de ses propres états et processus cognitifs ; (2) les capacités que cet individu a de délibérément contrôler et planifier ses propres processus cognitifs en vue de la réalisation d'un but ou d'un objectif déterminé » (cité par 373). Elle peut encore se définir comme « la connaissance et le contrôle qu'un système cognitif peut avoir de lui-même et de son propre fonctionnement » (374).

La métacognition se définit donc selon deux pôles, déclaratif et procédural : des connaissances métacognitives (ou métaconnaissances) qui portent sur deux types de connaissances et des compétences ou processus de contrôle (367).

b. Evaluation de la métacognition

De nombreuses méthodes sont utilisées afin d'évaluer les composantes métacognitives. Un état de l'art permet de distinguer les mesures auto-rapportées (questionnaires) et les mesures hétéro-rapportées (observations, mise en situation de résolution de problème avec indices de mesure). Certains auteurs associent les deux approches (entretiens, mise en situation de résolution de problème avec indices de mesure et/ou demande de verbalisation). Il convient de noter que l'élaboration d'outils pour mesurer la métacognition s'avère une tâche complexe au regard de la complexité du concept de métacognition et de ses caractéristiques.

On peut distinguer deux types de mesures de la métacognition, celles qui sont indépendantes de la tâche cognitive correspondant à des mesures effectuées à distance de la tâche et celles concourantes de la tâche qui sont réalisées pendant ou juste après la tâche cognitive.

Les mesures indépendantes de la tâche cognitive

L'évaluation peut porter soit sur des processus correspondant sur un plan neuropsychologique au « contenant des pensées » ou sur, d'un point de vue cognitivo-comportemental, le contenu des pensées. Afin de mieux appréhender la distinction entre ces deux concepts, nous pouvons prendre un exemple.

Imaginons qu'une personne lit un texte pour la première fois, le lecteur peut se poser deux grandes catégories de questions : 1) soit sur ses capacités de lecteur (ai-je retenu le principal ?), dans ce cas il s'agit d'opérations mentales qui portent sur des processus de pensée et donc d'autres opérations mentales ; 2) soit des questions sur le texte ou les informations qu'il recueille, cette deuxième catégorie correspond à des questions sur le contenu et non pas sur d'autres activités mentales.

Processus de pensées

Le Beck Insight Cognitive Scale (BICS), ou l'échelle d'insight cognitif de Beck, a été initialement élaborée et validée en anglais dans l'objectif de mesurer les capacités cognitives impliquées dans la conscience du trouble grâce à la capacité des sujets à critiquer et questionner leurs propres croyances (376). Il existe une traduction validée en français de cet auto questionnaire (377). Cet auto questionnaire comprend 15 items, notés de 0 (pas du tout d'accord) à 3 (totalement d'accord) et mesure les processus cognitifs impliqués dans l'évaluation des expériences anormales ou leur mauvaise interprétation selon deux dimensions : 1) une échelle d'auto-réflexivité (self reflectivness) mesurant la capacité d'introspection du sujet, de la reconnaissance de sa faillibilité, et à émettre des hypothèses alternatives, 2) une échelle d'auto-certitude (self certainty) mesurant la présence ou non d'une confiance augmentée du sujet sur ses croyance et ses jugements. On retrouve par exemple les items suivants : la façon que j'ai d'interpréter ce que je vis est sans doute juste, il y a souvent plus qu'une seule explication possible pour expliquer pourquoi les gens agissent comme ils le font. Un score composite d'insight cognitif est obtenu en soustrayant le score self certainty au score self reflectivness. Cette échelle a montré de bonnes caractéristiques psychométriques.

Contenu des pensées

Le Thought Control Questionnaire (TCQ ; 378) est un inventaire d'auto-évaluation de 30 items permettant d'évaluer les stratégies utilisées par les individus pour contrôler les pensées désagréables et indésirables. Chaque item est évalué sur une échelle en quatre points allant de 1 (jamais) à 4 (presque toujours) avec une fourchette de 30 à 120. Cette échelle mesure l'utilisation des cinq stratégies d'adaptation : Distraction, Punition, Inquiétude, Contrôle social et Réappréciation. Le TCQ a démontré

une consistance interne acceptable (alpha de Cronbach de 0,65 à 0,78) et une fiabilité test-retest acceptable sur 6 semaines (r entre 0,67 et 0,83) (378, 379). La structure factorielle a été largement confirmée dans des échantillons cliniques et sains, et l'indépendance des sous-échelles a été démontrée (379, 380).

Cartwright-Hatton et Wells en 1997 ont développé, sur la base de leur modèle S-REF (Self-Regulatory Executive Function), sur lequel nous reviendrons dans un paragraphe, le Metacognitions Questionnaire (MCQ), qui permet de mesurer cinq dimensions de la métacognition impliquées dans le développement et la persistance de troubles psychiques (381). Ils ont ainsi distingué : le manque de confiance cognitive, lié au degré de confiance du sujet en ses propres capacités mnésiques (facteur 1), les croyances positives à propos de l'inquiétude, qui traduisent la propension du sujet à croire que l'inquiétude peut l'aider à mobiliser ses ressources cognitives (facteur 2), la conscience de ses propres pensées, qui décrit la capacité du sujet à se focaliser sur ses processus de pensée et à les contrôler (facteur 3), les croyances négatives sur l'incontrôlabilité de ses pensées et leur danger, qui amènent le sujet à percevoir l'inquiétude comme incontrôlable et dangereuse (facteur 4) et enfin les croyances concernant le besoin de contrôler ses propres pensées, qui font craindre au sujet les conséquences d'une perte de contrôle de ses facultés cognitives (facteur 5). Néanmoins, malgré ses excellentes qualités psychométriques (382), le principal handicap de ce questionnaire est sa longueur (65 items), qui en fait un outil assez lourd à manipuler. C'est pourquoi ces auteurs ont développé le Metacognitions Questionnaire-30 (MCQ-30 ; 383) qui consiste en 30 items dans un inventaire d'auto-évaluation des différences individuelles dans les croyances métacognitives, en retenant pour chaque dimension les six items les plus représentatifs, sur la base de leur poids factoriel. Comme pour la version initiale, les 30 items sont également regroupés au sein des cinq dimensions. Le MCQ-30 a démontré une bonne cohérence interne (coefficient alpha de Cronbach de 0,72 à 0,93) et une et une fiabilité test-retest acceptable sur un intervalle moyen de 34,14 jours (r de .59 à .87), (383).

La Metacognition Assessment Scale - Abbreviated (MAS-A) (384), un exemple de mesure indépendante cette fois basée sur une hétéro-évaluation de la métacognition issue de la Metacognitive

Assessment Scale (385), a été utilisée pour évaluer le raisonnement social et la réflexion. Le MAS-A est une échelle d'évaluation multidimensionnelle qui quantifie les capacités métacognitives telles qu'elles se manifestent dans le récit d'un individu. Chaque échelle est composée d'éléments classés, l'augmentation du score reflétant l'utilisation d'une métacognition de plus en plus complexe. Le MAS-A comporte quatre échelles. La première, l'auto-réflexivité (MAS-A-SR), représente un continuum le long duquel les participants sont capables de comprendre leurs propres états mentaux. Elle va de 0 à 9. La deuxième échelle, la compréhension de l'esprit d'autrui (MAS-A-O) reflète la capacité à se représenter l'esprit d'autrui. L'échelle va de 0 à 7. La troisième échelle, la décentration (MAS-A-D), représente la capacité à décrire les états mentaux et les actions d'autrui indépendamment de son propre point de vue. L'échelle va de 0 à 3. La quatrième et dernière échelle, la maîtrise (MAS-A-M), représente la capacité à gérer intentionnellement la détresse subjective. L'échelle va de 0 à 8. La fiabilité inter-évaluateurs a été évaluée par un évaluateur aveugle et a révélé une fiabilité bonne à excellente pour les différentes échelles (MAS-A-SR, $r = 0.85$; MAS-A-O, $r = 0.60$; MAS-A-D, $r = 0.59$; MAS-A-M, $r = 0.85$).

Le dernier exemple est l'Indiana Psychiatric Illness Interview (IPII) (386) qui a été utilisé pour recueillir un récit à partir duquel la métacognition pouvait être évaluée selon le MAS-A. L'entretien durait généralement de 30 à 40 minutes et était enregistré sur vidéo pour un codage ultérieur. L'entretien est divisé conceptuellement en deux sections : premièrement, il est demandé aux participants de raconter l'histoire de leur vie avec le plus de détails possibles. Ensuite, les patients avec un EDC sont invités à réfléchir à leur maladie mentale actuelle, y compris ce qu'ils pensent en être la cause, comment elle affecte leur travail et leur vie sociale, comment ils pensent que les autres ont été affectés par la maladie et quel rôle ils pensent que la maladie jouera dans leur vie future. Les témoins en bonne santé sont invités à réfléchir à un moment récent (dans les 2 ans) de détresse émotionnelle particulière en offrant des possibilités de réflexion similaires à celles offertes à l'échantillon déprimé.

III. Troubles cognitifs de la dépression

A. Caractéristiques des troubles neurocognitifs de la dépression

1. Phase aigüe de la dépression

Un déficit au niveau mémoire (Cohen's d de -0,41 à -0,50) (403, 404), de l'attention (Cohen's d = -0,65) (405, 406), des fonctions exécutives (Cohen's d -0,34 à -0,54 ; 403, 405, 407) et de la vitesse de traitement (407, 408, 409) ont été rapportés chez des patients avec un épisode dépressif caractérisé par comparaison à des sujets contrôles (410). Le dysfonctionnement cognitif est présent dès le premier épisode dépressif et non pas seulement observé lors de multiples épisodes (411, 412). Dans une méta-analyse récente pour des patients présentant leur premier épisode dépressif, une diminution des performances était évidente en ce qui concerne la vitesse psychomotrice (Hedges' g = 0,48 ; p < 0,001), l'attention (Hedges' g = 0,36 ; p < 0,005), les fonctions exécutives et le switch attentionnel (Hedges' g = 0,22 ; p < 0,05), la fluence verbale (Hedges' g = 0,59 ; p < 0,05) ainsi que la flexibilité cognitive (Hedges' g = 0,53 ; p < 0,001). L'apprentissage et la mémoire verbale (Hedges' g = 0,13 ; p = 0,40) ainsi que la mémoire de travail (Hedges' g = 0,16 ; p = 0,38) ne semblent pas être affectées bien qu'il y ait une hétérogénéité modérée à élevée pour les tailles des effets entre les différentes études (411). Ces résultats ont été confirmés par la revue systématique et la méta analyse publiée par Ahern et Semkovska (2016, 412). Il ressort de leur étude que lors du premier épisode dépressif, les patients présentent un large éventail de troubles dans les différents domaines cognitifs. En général, de faibles dysfonctionnements ont été constatés dans le score composite pour l'attention visuospatiale, auditive et visuelle soutenue, le score composite d'apprentissage verbal, la mémoire verbale différée et les capacités motrices. Des altérations modérées ont été observées dans la vitesse de traitement, l'apprentissage visuel, l'apprentissage de la narration, le raisonnement et les fonctions exécutives (l'inhibition, la flexibilité mentale et la fluence verbale). Enfin, des déficits importants ont été observés dans la dénomination des couleurs de Stroop et la vitesse de lecture des mots ainsi que les erreurs de mémoire de travail visuospatiale (412).

De plus, les déficits de l'attention et des fonctions exécutives n'étaient pas associés à des variables cliniques reflétant la sévérité de la maladie, ce qui suggère qu'ils peuvent fonctionner comme des marqueurs qualifiés de traits, importants pour le premier épisode dépressif caractérisé. En revanche, les déficits de la vitesse psychomotrice, de l'apprentissage visuel et de la mémoire ont été associés à des facteurs cliniques liés à la gravité de la maladie, tels que le statut d'euthymie ou de celui de patient hospitalisé (411).

Par ailleurs, la surgénéralisation de la mémoire biographique est un phénomène également observé chez des individus avec un épisode dépressif caractérisé (Sumner et coll.,2010). De plus, il est rapporté, que les individus avec un EDC qui présentent une surgénéralisation ont une plus grande susceptibilité d'avoir des symptômes dépressifs plus sévères (Sumner et coll.,2010).

Des patients atteints d'un épisode dépressif caractérisé non traité ont également montré des déficits importants dans les quatre domaines cognitifs, la fonction exécutive, la vitesse de traitement, l'attention et la mémoire (414). Dans cette étude, les déficits de la fonction exécutive et de la vitesse de traitement persistent même si d'autres domaines cognitifs et variables cliniques sont pris en compte. La fonction exécutive et la vitesse de traitement étaient en outre prédites par la durée totale de la maladie et la gravité de la dépression, respectivement.

La plupart des études se sont intéressées aux troubles cognitifs chez des patients hospitalisés. Dans une étude publiée en 2019, Schwert et coll ont comparé 103 patients en consultation externe souffrant d'un épisode dépressif récurrent dans une phase aiguë de la maladie avec 103 témoins sains. Ces derniers étaient appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Les deux groupes ont été comparés en utilisant une batterie neuropsychologique couvrant les domaines de la vitesse de traitement, l'attention, la mémoire, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Les résultats indiquent une déficience cognitive modérée à sévère dans les cinq domaines cognitifs évalués chez les patients ambulatoires atteints d'épisode dépressif récurrent (415).

Par ailleurs, malgré les études sur le dysfonctionnement cognitif pendant la phase aiguë de la dépression, il y a un manque de données sur les patients présentant une dépression résistante au traitement. L'objectif de l'étude de Rao et coll (2019) était d'examiner le profil de la fonction cognitive de la dépression résistante au traitement et de comparer le dysfonctionnement cognitif entre les sujets avec une dépression résistante au traitement et ceux souffrant d'un premier épisode dépressif (416). Ils montrent que les patients avec une dépression présentaient un dysfonctionnement global de la fonction cognitive, et ces déficiences étaient plus fréquentes dans le cas de la dépression résistante. Ils suggèrent également qu'un déficit des fonctions exécutives pourrait jouer un rôle important dans la dépression résistante (416).

Au total malgré les différentes études publiées, il est difficile d'établir un profil neurocognitif type car les résultats sont parfois contradictoires, en partie parce que les études recrutent des patients présentant des âges différents avec des caractéristiques cliniques différentes, une évolution de la maladie différente, des schémas médicamenteux différents, des méthodologies différentes et une évaluation soit subjective ou objective des dysfonctions cognitives.

2. Phase de rémission

Certaines altérations cognitives persistent après la rémission clinique, plus particulièrement dans les cas les plus sévères (417). Même si plusieurs études soutiennent l'hypothèse que l'altération cognitive est état dépendant (403, 418, 419), des recherches avec des explorations longitudinales montrent que les fonctions cognitives, telle que la mémoire (420), l'attention (421) et les fonctions exécutives (422, 423) peuvent rester altérées durant la phase de rémission. De plus, quelques déficits cognitifs, comme la mémoire épisodique, persiste sur le long terme (3 ans) en dépit d'une résolution du fonctionnement symptomatique et social (424). La persistance des déficits neurocognitifs est cliniquement significative, car ces déficits ont un impact sur la capacité des patients à atteindre un rétablissement fonctionnel. Dans ce cadre, les déficits cognitifs persistants sont prédictifs du niveau de rétablissement à 6 mois après une hospitalisation pour un EDC, indépendamment de l'humeur et de la stratégie médicamenteuse (425). Dans une revue systématique chez des individus en rémission, Hasselbach et collaborateurs (2011)

montrent, bien que les résultats soient variables entre les études, des performances moindres dans au moins un domaine de l'attention sélective et du maintien attentionnel, de la mémoire, des fonctions exécutives et des fonctions cognitives globales pour 9 des 11 études incluses (426). Globalement, la persistance des déficits cognitifs pendant les périodes d'euthymie sont des résultats répliqués. En 2014, une méta-analyse a indiqué que les déficits de la fonction exécutive et de l'attention persistent au-delà des épisodes aigus de dépression ; entre un tiers et la moitié des patients en rémission sont affectés par ces déficits (410).

Plus récemment, une revue systématique et une méta analyse ont inclus 75 variables cognitives et 11882 patients en rémission d'un EDC versus 8533 sujets contrôles provenant de 252 études (427). Un déficit significatif après la rémission a été observé dans 55 (73%) des 75 variables cognitives. Ces déficits (dans les domaines de la vitesse de traitement, de l'attention sélective visuelle, de la mémoire de travail, de l'apprentissage verbal et du fonctionnement exécutif) étaient généralement de faible (30 [40 %] des 75 variables) ou moyenne (22 [29 %] des variables) ampleur, bien que trois variables de la mémoire à long terme aient montré des déficits importants : $g=-0.81$ [IC 95 % -1.01 à -0.61] pour la mémoire à long terme, $g=-0.88$ [-1.19 à -0.57] pour la mémoire à rappel immédiat, et $g=-0.84$ [-1.18 à -0.50] pour la latence de reconnaissance des formes de la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Cette étude suggère donc que la rémission d'un EDC est associée à un dysfonctionnement cognitif persistant, notamment dans les domaines de la vitesse de traitement, de l'attention visuelle sélective et divisée, et de la mémoire. Les performances de la plupart de ces fonctions s'aggravent après chaque épisode consécutif. Les déficits des fonctions exécutives étaient généralement moins importants que les autres déficits persistants (c'est-à-dire dans la vitesse de traitement, l'attention et la mémoire).

Le lien entre les symptômes cognitifs persistants pendant la phase de rémission et le risque de récurrence est particulièrement important avec une étude montrant que plus de 75% des patients qui présentent des symptômes résiduels récidivent dans les 10 mois après leur rémission. La récurrence n'est

pas sans conséquence sur les performances cognitives puisque par exemple, il est documenté que pour chaque épisode dépressif supplémentaire, la mémoire décline de 2 à 3% à chaque nouvel épisode (428).

Ces troubles cognitifs, couplés avec l'impact fonctionnel de la dépression, crée un cercle vicieux entre la survenue des symptômes, l'incapacité fonctionnelle et la récurrence.

3. Dépression unipolaire versus autres troubles psychiques

Les déficits cognitifs sont de plus en plus reconnus comme un symptôme de certains troubles de la santé mentale. Les patients atteints de schizophrénie (429, 430), de troubles dépressifs (406, 430) et de troubles bipolaires (431, 432, 433) présentent souvent des déficits neuropsychologiques qui affectent le fonctionnement de différents domaines cognitifs. Cependant, existe-t-il des différences dans l'ampleur de l'impact sur la cognition et les différents domaines cognitifs entre ces pathologies. Nous allons rapidement essayer de répondre à ces questions en commençant par explorer les troubles cognitifs dans la dépression unipolaire versus ceux dans la dépression bipolaire puis dans un second temps versus ceux dans la schizophrénie.

a. Dépression bipolaire :

D'un point de vue cognitif, de nombreuses études ont démontré que les patients déprimés présentent un large éventail de déficits cognitifs, tant dans le cas du l'épisode dépressif caractérisé que du trouble bipolaire. Ces déficits ne dépendent pas nécessairement de l'humeur et concernent principalement les domaines de la mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives et du langage.

Cependant, peu d'études ont directement comparé les profils cognitifs des patients atteints de troubles dépressifs à ceux des patients atteints de troubles bipolaires. En outre, ces études ont inclus des patients indépendamment de la phase de la maladie et ont produit des résultats contradictoires, montrant, dans certains cas, des profils d'altération cognitive différents entre les patients unipolaires et bipolaires (en termes d'expression et de sévérité), et des déficits qui se chevauchent dans d'autres cas. Par exemple, dans une étude comparant trois groupes de patients atteints de troubles dépressifs, de trouble bipolaire de type-I et de trouble bipolaire de type-II, Xu et coll. (2012) ont trouvé des schémas similaires de

dysfonctionnement cognitif pendant la dépression aiguë dans les trois groupes, mais ont observé une altération cognitive globalement plus importante dans le trouble bipolaire de type-I par rapport au trouble bipolaire de type-II et aux troubles dépressifs (434). Daniel et coll. (2013) ont confirmé que les patients atteints de troubles dépressifs et de trouble bipolaire de type-I présentaient certains déficits cognitifs liés à la vitesse de traitement de l'information par rapport aux témoins sains, mais ils n'ont pas pu trouver de différence spécifique entre les deux sous-types de troubles de l'humeur (435). De plus, Lee et coll. (2015) ont observé des altérations qui se chevauchent chez les patients bipolaires et unipolaires (436). Enfin, si certains auteurs ont montré un déficit plus important des fonctions exécutives chez les patients bipolaires par rapport aux patients unipolaires, au moins une étude n'a pas montré de différences significatives dans ce domaine (437). Plus récemment, il a été montré d'un point de vue de l'analyse des réseaux, que les troubles de la mémoire jouent un rôle central dans les troubles cognitifs des patients avec une dépression unipolaire, tandis que le dysfonctionnement exécutif semble être plus central dans la dépression bipolaire (436).

Au total, à ce jour, la présence de profils distincts entre la dépression unipolaire et la dépression bipolaire d'un point de vue cognitif est toujours débattue. Dans un contexte clinique, cela permettrait pourtant d'ajouter des éléments utiles au diagnostic différentiel entre ces deux entités nosographiques, qui sont souvent confondues et mal diagnostiquées.

b. Schizophrénie

Alors que de nombreux travaux comparatifs sont disponibles sur les dysfonctionnements cognitifs dans la schizophrénie et le trouble bipolaire (434, 438, 439, 440), la comparaison directe de la schizophrénie et de la dépression majeure unipolaire a reçu beaucoup moins d'attention, et les résultats concernant l'ampleur, les profils spécifiques ou le développement dans le temps sont bien souvent contradictoires. On s'attend généralement à ce que les capacités cognitives des patients atteints de dépression se situent entre celles des sujets sains et celles des patients atteints de schizophrénie (441, 442, 443). Les études transversales qui ont comparé les performances cognitives entre différents troubles psychiatriques, par exemple, la schizophrénie, la dépression, le trouble bipolaire, la dépression

psychotique, le trouble non schizophrénique et le trouble psychotique, rapportent de meilleures performances lors des sous comparaisons chez les patients présentant une dépression unipolaire par rapport à ceux présentant une schizophrénie dans plusieurs domaines (444, 445, 446, 447, 448, 449, 450). Pourtant, en y regardant de plus près, le tableau est moins consistant, et les études se concentrant sur les comparaisons directes entre les deux troubles sont moins fréquentes. Une vaste méta-analyse de Stefanopoulou et coll. (2009) visant à comparer les schémas de fonctionnement cognitif entre les patients présentant une schizophrénie, un trouble bipolaire et un EDC n'a pas pu fournir de résultats détaillés sur les patients schizophrènes par rapport aux patients dépressifs en raison d'un manque de données (451). D'autres auteurs qui ont comparé directement les performances cognitives dans la schizophrénie et la dépression ont trouvé peu ou pas de différences. Moritz et coll. (2001) ont comparé des échantillons de patients avec une schizophrénie, avec une dépression et des sujets témoins sains et n'ont trouvé aucune différence significative entre le groupe des patients présentant une dépression et celui des patients avec une schizophrénie en matière de performance de mémoire verbale (452). Sostaric et Zalar (2011) ont constaté que les patients hospitalisés présentant un EDC présentaient des déficiences significativement plus importantes dans les tâches de « shifting » attentionnel et de mémoire visuelle et n'ont détecté aucune différence dans l'apprentissage verbal, l'attention et la mémoire visuelle entre les groupes (453). Fossati et coll. (1999) n'ont trouvé aucune différence dans divers tests sur le fonctionnement exécutif (454). Dans une étude d'Egeland et coll. (2003), les sujets atteints de schizophrénie et de dépression n'ont pas obtenu des performances significativement différentes dans trois des quatre mesures de l'attention (455).

Ces résultats divergents peuvent s'expliquer en partie par les différents plans expérimentaux utilisée et les limites expérimentales formulées dans bon nombre des études susmentionnées. Plusieurs études ne font pas de distinction claire entre les groupes de diagnostic, car elles ont inclus des échantillons hétérogènes composés de patients présentant divers troubles affectifs ou de patients dépressifs présentant des caractéristiques psychotiques (443, 455, 447; 449, 450, 456, 457, 458). Les résultats de ces dernières études ne peuvent pas être généralisés à la dépression majeure unipolaire, puisque la dépression majeure sans caractéristiques psychotiques s'est révélée qualitativement différente de la dépression avec

caractéristiques psychotiques (459, 460) et que la présence de caractéristiques psychotiques semble être associée à des altérations exacerbées du fonctionnement cognitif (445, 459). D'autres études étaient basées sur des échantillons de petite taille (de 10 à 27 sujets par groupe) (445, 448) ou incluant des patients pris en charge en ambulatoire (446, 450, 455). En outre, les études disponibles varient largement en ce qui concerne la phase de la maladie au cours de laquelle les performances cognitives des sujets ont été évaluées. Or, les troubles cognitifs semblent varier en fonction de la phase de la maladie. Dans les deux troubles, des capacités cognitives réduites sont présentes dans la phase aiguë ainsi qu'après la rémission des symptômes psychiatriques aigus. Des troubles cognitifs ont été observés à tous les stades de la schizophrénie (461, 462). Ils peuvent déjà survenir dans la phase prodromique de la maladie (463) et persistent généralement après la rémission, provoquant une altération durable (430, 461, 462). Dans la dépression, les troubles cognitifs caractérisent la phase aiguë et demeurent malgré l'amélioration clinique (463) et jusqu'à la guérison (406, 410, 412, 464, 465). En général, les études se sont concentrées sur un seul trouble ou sur une seule phase d'un trouble. Les différences entre les troubles au stade aigu ont été étudiées par Franke et coll. (1993). Ils ont comparé des patients schizophrènes en phase aiguë, des patients avec dépression majeure unipolaire non psychotique et des témoins sains et n'ont constaté qu'une différence quantitative minime entre les patients présentant une schizophrénie et les patients présentant une dépression dans les tâches associées au lobe frontal (466). Dans une étude antérieure sur des patients hospitalisés en phase aiguë, le groupe de Neu et coll. (2013) a constaté une performance plus faible dans le groupe des patients avec schizophrénie par rapport à celui avec la dépression unipolaire uniquement dans deux domaines, la fluidité verbale et la mémoire visuelle (467). Par ailleurs, Schaub et coll. (2013) ont montré que les patients dépressifs post-aigus stabilisés obtenaient de meilleures performances sur la mémoire à court terme verbale et visuelle, la fluence verbale, la coordination visuo-motrice, le fonctionnement visuo-verbal et l'attention sélective (443). Ici aussi, dans cinq des domaines testés, aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée, même si le groupe dépressif contenait des sujets présentant des caractéristiques psychotiques.

Plus récemment, le groupe de Neu et coll. (2017) ont réalisé une étude qui compare les performances cognitives de patients hospitalisés traités présentant une schizophrénie et de patients avec un EDC, en évaluant leurs performances à deux reprises : après l'admission à l'hôpital (aiguë) et avant la sortie (post-aiguë) en moyenne sept semaines plus tard. Cette étude suggère que les patients présentant une schizophrénie et un EDC ont montré des performances significativement réduites par rapport aux témoins sains. Lors du suivi, les performances des deux groupes de patients se sont améliorées. Contrairement aux attentes, les patients atteints de schizophrénie ont montré une plus grande amélioration de la mémoire verbale, de la mémoire visuelle et de la vitesse psychomotrice que les patients dépressifs. La fluence verbale s'est présentée comme un candidat possible pour différencier les deux troubles. Le groupe de patient avec une dépression a montré des performances significativement meilleures en matière de fluence verbale par rapport au groupe de patients avec une schizophrénie. De plus, les sujets avec une dépression ont montré une amélioration des performances cognitives dans le temps en ce qui concerne la fluence verbale. Des profils similaires de déficits cognitifs généralisés ont été observés dans les deux groupes de patients lors des évaluations aiguës et post-aiguës, ce qui pourrait indiquer des déficits correspondant à des traits avec des implications fonctionnelles persistantes dans les deux troubles.

Au total, ces différentes études suggèrent qu'une distinction entre les patients présentant une schizophrénie et ceux présentant une dépression sur la base du fonctionnement cognitif semble être moins spécifique que prévu.

4. Facteurs influençant les troubles cognitifs

a. Généralités

Il est important de prendre en compte les divers co-déterminants de la fonction cognitive dans l'EDC qui peuvent avoir des effets médiateurs et/ou modérateurs à côté de la sévérité et de la durée de la maladie. En effet, étant donné que les études disponibles incluent souvent des populations très hétérogènes, ces différents facteurs doivent être pris en compte afin d'analyser au mieux les résultats obtenus et si possible essayer d'ajuster au mieux les critères lors du recrutement des patients. Par exemple, la présence de troubles médicaux et/ou psychiatriques comorbides peut avoir des effets directs

sur les performances et les capacités cognitives (469, 470, 471). En outre, il a été démontré sans être exhaustif que des facteurs tels que l'âge (472), l'âge au début de la dépression (473), le sous-type de trouble dépressif majeur (474), le traitement mis en place (475) et l'adversité dans l'enfance (476, 477) influent sur la performance cognitive des patients présentant un trouble dépressif majeur (Tableau 7).

Tableau 7. Déterminants des déficits cognitifs dans les épisodes dépressifs caractérisés. (Adapté de Zuckerman et coll., 2018 (478))

Age
Age au début de la maladie
Niveau d'instruction
Sévérité de la dépression au départ
Sous-type de dépression
Statut symptomatique (i.e, remission versus non remission)
Comorbidités psychiatriques
Comorbidités médicales
Durée de la pathologie
Fréquence des épisodes
Traitement
Adversité durant l'enfance

Tous les facteurs ne seront pas développés, le lecteur peut se référer à la publication de Zuckerman pour plus d'informations.

b. Age au début de la maladie

L'âge de la première apparition du trouble dépressif majeur peut avoir des implications cliniques et cognitives importantes : une apparition plus précoce des troubles est associée à une évolution plus sévère de la maladie (479). Cette évolution pourrait être due à une exposition plus longue aux effets neurotoxiques connus du trouble dépressif (480). En outre, les patients souffrant d'un EDC à apparition précoce présentent généralement une moins bonne adaptation psychosociale plus tôt dans leur vie (479, 48) et sont plus susceptibles de souffrir de troubles psychiatriques comorbides (482). En revanche, les patients souffrant d'un EDC à apparition tardive sont plus susceptibles d'avoir des comorbidités médicales et de présenter des symptômes psychotiques qui peuvent être moins sensibles aux antidépresseurs (483).

Bien que la grande majorité de la littérature rapporte des déficits cognitifs plus importants (et notamment des dysfonctionnements exécutifs) dans les dépressions à début tardif (484), une méta-analyse récente n'a pas trouvé d'effet direct de l'âge au début de la dépression sur la fonction cognitive (485). Cependant, ces résultats contradictoires peuvent être en partie dus à des critères différents pour définir l'apparition " précoce " par rapport à l'apparition " tardive ", et à l'absence de différenciation entre la dépression à apparition tardive et la dépression à vie tardive (486), en raison notamment d'un manque de consensus clinique pour définir ces sous-groupes.

Par ailleurs, les dysfonctionnements cognitifs semblent être plus prononcés chez les patients âgés présentant un EDC, avec des problèmes de visuoperception, d'apprentissage verbal, de mémoire et de vitesse motrice (472). Ces déficits ne sont pas dus au seul vieillissement et peuvent persister jusqu'à quatre ans en l'absence de traitement antidépresseur efficace. De nombreuses études ont suggéré que les troubles cognitifs observés chez les personnes âgées sont plus un "trait" qu'un "état" et pourraient refléter un dysfonctionnement du lobe temporal causé par une maladie chronique plutôt qu'une démence progressive (486, 487). Néanmoins, les patients âgés souffrant d'un trouble dépressif majeur sont également plus susceptibles de développer une démence, et le dysfonctionnement cognitif associé à la dépression dans de tels cas est potentiellement un prodrome (488).

c. Sévérité

La sévérité de la dépression semble également jouer un rôle important. Les résultats d'une méta-analyse réalisée sur 69 études concluent que la sévérité de la dépression est fortement associée avec les déficits des performances cognitives observées dans le domaine des fonctions exécutives, de la mémoire épisodique et de la vitesse de traitement (407). Cependant Keilp et collaborateurs remettent en question cette association dans leur article de 2018 (489) et critiquent la méta-analyse de McDermott à cause du fait qu'elle inclut à la fois des patients traités et non traités. Une autre étude portant sur des sujets présentant un épisode dépressif ($n = 149$) et des sujets contrôles ($n = 104$) observe que, à la fois le nombre d'épisodes passés et la durée de la maladie sont fortement associés avec une diminution des performances sur l'apprentissage verbal et la vitesse de traitement (490).

d. Sous-type de dépression

Les différents sous-types de dépression, avec caractéristiques mélancoliques, avec caractéristiques psychotiques et avec caractéristiques atypiques semblent avoir des effets spécifiques sur la cognition (459, 464, 474, 491, 492, 493, 494, 497). Les méta-analyses et les analyses de la littérature montrent que les patients avec une dépression mélancolique présentent des performances plus altérées par rapport à des sujets dépressif non mélancolique principalement dans les processus mnésique (mémoire de travail, mémoire verbale et visuelle), l'attention, les fonctions exécutives, plus précisément le raisonnement/la résolution de problème ainsi que la vitesse psychomotrice spécialement quand la charge cognitive augmente (498, 499). En ce qui concerne la dépression avec des caractéristiques psychotiques, elle semble se caractériser par des altérations plus marquées dans l'apprentissage visuel et verbal ainsi que dans le domaine des fonctions cognitives. Pour la dépression avec des caractéristiques atypiques, une seule étude évalue spécifiquement ce sous type de dépression (491). Ils montrent que les patients dépressifs avec des caractéristiques atypiques présentent des performances similaires à ceux avec une composante mélancolique dans la plupart des tâches neuropsychologiques réalisées mais de meilleurs résultats pour les performances relatives à la vitesse de traitement et la fluence verbale. Par ailleurs, après la rémission, les différents sous types étudiés récupèrent des performances en ce qui concerne la mémoire visuo-spatiale et la mémoire de travail verbale identique aux sujets contrôles.

Par ailleurs, Pu et coll (2018) ont montré dans une population de patients présentant une dépression sans caractéristique psychotique qu'il était possible de distinguer trois sous-groupes neurocognitifs distincts (500). Le premier correspond à un sous-groupe avec un déficit léger avec des performances proches de la normale et un dysfonctionnement léger de la vitesse motrice. Le deuxième est un sous-groupe avec un déficit sélectif, qui présente une mémoire de travail et des fonctions exécutives préservées, mais des déficits modérés à sévères de la mémoire verbale, de la vitesse motrice, de la fluidité verbale et de la vitesse de traitement de l'attention/information. Le troisième est un sous-groupe avec dysfonctionnement cognitif global avec des déficits modérés à sévères dans tous les domaines neurocognitifs, comparables aux déficits de la schizophrénie.

e. Co-morbidités médicales

La co-occurrence de comorbidités médicales exerce de fortes influences sur les performances cognitives (501). Des effets importants sont observés de manière plus consistante chez les adultes et les cohortes âgées, car la prévalence des comorbidités médicales générales augmente avec l'âge. Cependant, des preuves de plus en plus nombreuses confirment le rôle médiateur de la pathologie dans la détérioration des performances cognitives, y compris chez les enfants et les adolescents. Par exemple, une pression artérielle élevée chez les enfants a été associée à de moins bonnes performances lors de tests neurocognitifs directs ainsi qu'à des signes de dysfonctionnement exécutif basés sur les évaluations des parents, par rapport à des groupes de comparaison normotendus appariés (502). La dérégulation réciproque des systèmes biologiques pouvant être expliquer la physiopathologie de la dépression et décrit précédemment pourrait expliquer la prévalence élevée de comorbidités médicales dans le trouble dépressif majeur (503), notamment les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique.

En ce qui concerne la prise en charge de la comorbidité du trouble dépressif majeur et du diabète de type 2, les résultats d'une méta-analyse suggèrent que la combinaison d'une pharmacothérapie ou d'une psychothérapie et d'une intervention diététique est la stratégie de traitement la plus bénéfique (504). Des données préliminaires soutiennent l'hypothèse selon laquelle la metformine, un agent antidiabétique, a des effets bénéfiques sur les symptômes dépressifs ainsi que sur la performance de la mémoire sur des personnes avec un trouble dépressif majeur et de diabète de type 2 (505)

Enfin les autres comorbidités métaboliques, telles que l'obésité, ont également été associées à des troubles cognitifs et sont fréquemment observées chez les personnes déprimées. En particulier, des études ont suggéré que l'obésité est corrélée à des déficits significatifs des fonctions exécutives telles que la mémoire de travail, la planification et le contrôle exécutif (469).

B. Conséquences des troubles neurocognitifs la dépression

1. Amplitude des déficits cognitifs observés

Comme déjà mentionné, on estime que l'épisode dépressif caractérisé touche plus de 300 millions de personnes dans le monde et qu'il devrait devenir une cause majeure d'invalidité dans les pays développés (506). La prévalence estimée d'un EDC au cours de la vie est d'environ 16 % et il est devenu la deuxième cause la plus fréquente d'invalidité induite par la maladie dans le monde (506, 507). Alors que les troubles dépressifs sont diagnostiqués et classés sur la base de symptômes affectifs et végétatifs, il est de plus en plus reconnu que le dysfonctionnement cognitif est également une manifestation centrale de la maladie (17, 24, 508). Les critères du DSM V pour un épisode dépressif contiennent des items qui reflètent la présence d'un dysfonctionnement cognitif (American Psychiatric Association, 2013). Tout d'abord, le symptôme " difficulté à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions " se rapporte clairement au dysfonctionnement cognitif vécu par les personnes présentant un EDC. Il est également cohérent avec les plaintes relatives au dysfonctionnement cognitif formulées par ces patients, tant dans la phase symptomatique que lors de la rémission (17, 24). Un deuxième symptôme figurant dans les critères du DSM-V pour l'EDC, " l'agitation ou le retard psychomoteur ", pourrait également être considéré comme reflétant la difficulté des patients à contrôler leurs mouvements de manière précise et ciblée. En plus de ces difficultés de réflexion/de concentration autodéclarées par les patients ou des difficultés cognitives observées par les cliniciens, de nombreuses études ont utilisé des tests neuropsychologiques standardisés pour déterminer la nature et l'ampleur du dysfonctionnement cognitif dans l'EDC (17, 24). Bien que la taille des échantillons dans la plupart des études neuropsychologiques ait été trop faible pour fournir des estimations fiables du dysfonctionnement cognitif dans l'EDC, les analyses intégratives et les méta-analyses de ces différentes études montrent que chez ces patients, les dysfonctionnement sont plus fiables pour les domaines cognitifs de l'attention, de la mémoire épisodique visuelle et de la fonction exécutive, l'ampleur de ces défi étant, par convention, faible à modérée (par exemple, les dysfonctionnements varient de 0,3 à 0,5 (20, 24, 411, 509). Les méta-analyses des données neuropsychologiques suggèrent également que le dysfonctionnement cognitif est présent dès le premier

épisode dépressif ; même chez les adolescents, et reste présent malgré un contrôle optimal des symptômes et même une rémission (20, 510, 511). L'ampleur du dysfonctionnement cognitif semble augmenter avec la chronicité de la maladie, définie par exemple par le nombre d'épisodes dépressifs ou la durée de la maladie (491, 511). Cependant, des études transversales indiquent qu'à des stades spécifiques de la maladie, les niveaux de symptomatologie dépressive et de performance aux tests neuropsychologiques sont associés à des difficultés dans les activités de la vie quotidienne ainsi qu'à de faibles niveaux de productivité au travail (20, 425). Ainsi, lorsqu'elles sont considérées ensemble, les données convergent pour suggérer que le dysfonctionnement cognitif est un symptôme important et omniprésent de la dépression, qu'il est en partie indépendant de la symptomatologie dépressive et qu'il contribue au handicap associé à la maladie.

2. L'importance du dysfonctionnement cognitif dans l'épisode dépressif caractérisé

Les méta-analyses des études neuropsychologiques menées dans le cadre de l'EDC ont révélé que l'ampleur du dysfonctionnement de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire fournit des tailles d'effet d'environ 0,3 à 0,5 (valeurs d de Cohens, par exemple) (407, 411, 509). Bien que les chercheurs en neuropsychologie rapportant des différences statistiquement significatives entre les groupes patients et contrôle à $p < 0,05$ sur un ou plusieurs tests font des hypothèses sur les perturbations des réseaux cérébraux que ces différences reflètent (Purcell et coll., 1997), les données des méta-analyses suggèrent que malgré la présence ou l'absence de signification statistique, en soi, le dysfonctionnement cognitif n'a pas une grande validité prédictive pour le trouble dépressif. Pour illustrer ce point, une taille d'effet de 0,5 indique un chevauchement de 80 % entre les distributions des scores cognitifs dans l'échantillon de personnes atteintes d'un épisode dépressif majeur et l'échantillon des sujets témoins non déprimés (512, 513). En d'autres termes, il y aurait 64 % de chances qu'un patient choisi au hasard dans le groupe des sujets avec un épisode dépressif ait un score inférieur à celui d'une personne choisie au hasard dans le groupe témoin (512). Ceci suggère donc que les personnes atteintes d'un épisode dépressif ne pourraient pas être séparées de façon fiable des témoins sur la base de leur seul trouble cognitif. L'ampleur relativement faible de ce dysfonctionnement est également évidente lorsqu'on la compare à

l'ampleur du dysfonctionnement cognitif observé dans des groupes de patients atteints de démence due à la maladie d'Alzheimer ou de schizophrénie chronique (514, 515). Dans ces deux maladies, on s'accorde à dire que le dysfonctionnement cognitif est important, tant sur le plan clinique que fonctionnel, et que l'amélioration du dysfonctionnement cognitif est une cible importante pour les interventions pharmacologiques. Les données de la figure 16 comparent directement l'ampleur du dysfonctionnement de la performance psychomotrice, de l'attention, de l'apprentissage et de la mémoire de travail dans des groupes larges de patients atteints de maladie d'Alzheimer (516), de schizophrénie chronique (517) et d'épisode dépressif (518).

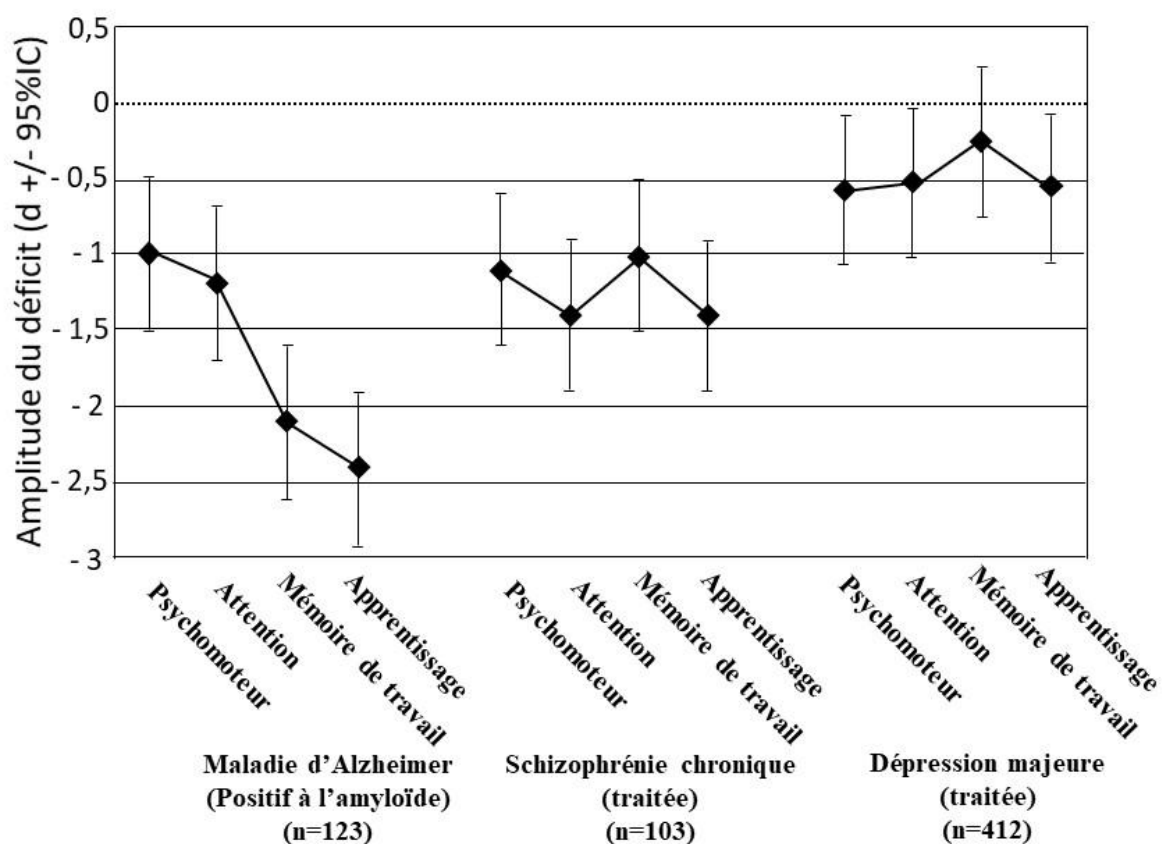


Figure 16. Comparaison de l'ampleur de l'altération de la fonction psychomotrice, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage dans des groupes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de schizophrénie chronique et de trouble dépressif majeur (Adapté de Maruff et Jaeger, 2016 (519)).

Les points pour chaque domaine cognitif reflètent l'ampleur du dysfonctionnement (d de Cohen) par rapport au groupe témoin apparié utilisé dans l'étude, ou pour le groupe des sujets présentant une dépression, par rapport aux données normatives publiées. Les barres d'erreur reflètent l'intervalle de

confiance à 95 % (95 % IC) pour cette estimation de l'ampleur de l'effet. Les données de la figure 16 montrent donc que le dysfonctionnement de la performance psychomotrice, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage est nettement plus important dans la schizophrénie chronique et la maladie d'Alzheimer que dans la dépression. En outre, dans le cas de la dépression, l'ampleur du dysfonctionnement était équivalente dans les différents domaines. La taille de l'effet est donc relativement modeste lorsqu'il est comparé à celui obtenu dans d'autres pathologies comme dans la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie (514, 515). Globalement, comme précisé ci-dessus, les méta-analyses portant sur les études neuropsychologiques conduites chez des patients avec des troubles dépressifs ont trouvé que l'amplitude du dysfonctionnement dans les domaines de l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire fournissent une taille des effets entre 0,3 et 0,5 (valeurs d de Cohen) ce qui correspond à un dysfonctionnement avec un effet oscillant entre faible et moyen (407, 411, 509).

Cependant, il apparaît que ces résultats sur la taille de l'effet sont influencés par de nombreux facteurs. Il existe une certaine hétérogénéité dans le dysfonctionnement cognitif entre les patients, avec certains présentant un dysfonctionnement et d'autres non. En effet, il a été estimé qu'approximativement 60 à 80% des patients avec un épisode d'intensité faible à modéré présentent des performances relativement normales dans des tests neuropsychologiques par comparaison à des individus appariés pour l'âge et l'intelligence (285) alors que ce pourcentage est beaucoup plus faible dans des formes plus sévères. Dans l'étude de Gualtieri et Morgan, les auteurs ont utilisé une méthode qu'ils considèrent comme prudente pour déterminer si un patient pouvait être considéré comme atteint de déficits cognitifs. Pour eux, théoriquement, un score dans un domaine qui est inférieur de plus de deux déviations standard (2 DS) à la moyenne représente un déficit. Dans ce contexte, ils n'ont pas considéré qu'un patient était atteint de troubles cognitifs à moins qu'au moins deux scores de domaine soient inférieurs à un score standard de 70 correspondants à 2DS inférieur à la moyenne (Fig 16, 285).

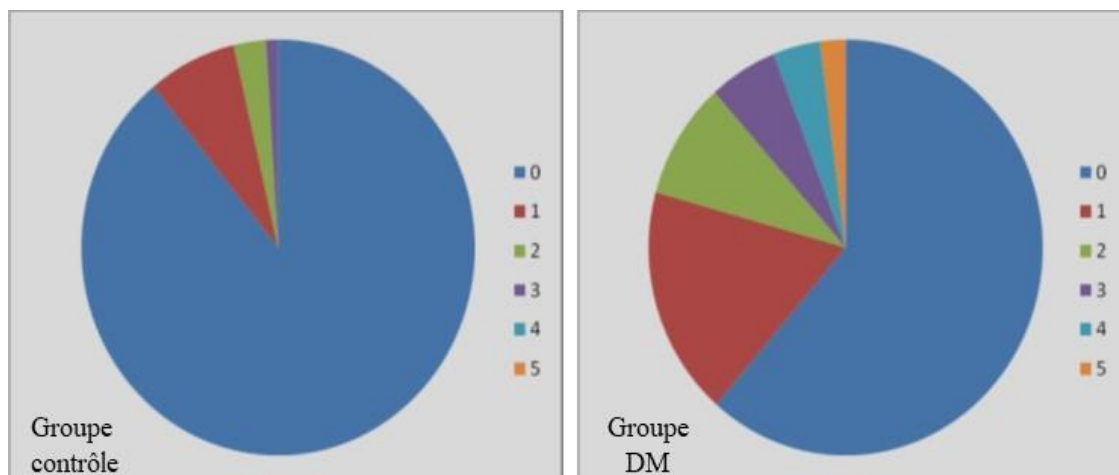


Figure 17. Fréquence des scores de domaine inférieurs à 70 chez les sujets du groupe contrôle et chez les patients avec une dépression majeure. Aucun score de domaine inférieur à 70, en bleu ; un score de domaine inférieur à 70, en rouge. Deux scores de domaine inférieurs à 70, vert. Trois scores de domaine inférieurs à 70, violet. Quatre scores de domaine inférieurs à 70, bleu clair (Adapté de Gualtieri et Morgan, 2008 (285)).

La figure 16 montre qu'en prenant les critères des auteurs pour définir un déficit cognitif, 4% des sujets du contrôle et 21% des patients avec une dépression présentent un score inférieur à 2SD dans plus de deux domaines cognitifs.

Par ailleurs, la proportion de patients présentant un dysfonctionnement cognitif atteint 48% quand on prend en compte les performances obtenues dans deux ou plus des quatre domaines cognitifs utilisés et qu'elles sont inférieures d'au moins une déviation standard par rapport aux individus du groupe contrôle (521). Les déficits cognitifs, lorsqu'ils sont évalués de façon subjective, représentent 85% à 94% des patients durant les épisodes dépressifs et chez 39% à 44% des patients lors de la rémission (522). En ce qui concerne plus particulièrement les fonctions exécutives, elles sont fréquemment rapportées comme étant anormales lors d'un épisode dépressif avec une moyenne de 0,5 à 1 déviation standard en dessous la moyenne de la population (523).

Au total, il apparaît au sein de la littérature qu'il n'y a pas de consensus concernant la définition d'un déficit cognitif au sein des patients présentant un trouble psychiatrique et dans notre cas au sein des sujets présentant un trouble dépressif. Ce manque de consensus rend l'évaluation de l'amplitude de ces déficits compliqué. Cependant, quoiqu'il en soit les méta-analyses des données neuropsychologiques

suggèrent que le dysfonctionnement cognitif est présent dès le premier épisode dépressif ; même chez les adolescents, et reste présent malgré un contrôle optimal des symptômes et même une rémission (509, 510, 511). Par, l'ampleur du dysfonctionnement cognitif semble augmenter avec la chronicité de la maladie, définie par exemple par le nombre d'épisodes dépressifs ou la durée de la maladie (491, 511).

Cependant, il est important de souligner que le dysfonctionnement cognitif est important lorsqu'il est pris en compte pour les personnes atteintes de troubles dépressifs. En effet, dans la section précédente, nous avons examiné la nature et l'ampleur du dysfonctionnement cognitif dans le trouble dépressif, lorsque ce dernier était considéré comme un groupe homogène, ou que les groupes de patients étudiés reflétaient des échantillons aléatoires de la population des personnes atteintes de troubles. Bien que la compréhension de l'ampleur du dysfonctionnement cognitif dans les groupes soit utile pour développer des modèles permettant de mieux appréhender les mécanismes cérébraux sous-tendant les troubles cognitifs des troubles dépressifs ou pour l'étudier dans le contexte d'autres maladies psychiatriques ou neurologiques, elle ne permet généralement pas de comprendre dans quelle mesure le dysfonctionnement cognitif se manifeste cliniquement chez les patients individuels atteints de troubles dépressifs. Dans ce contexte, contrairement aux théories du dysfonctionnement cognitif dérivées de la méta-analyse de domaines cognitifs uniques dans des groupes de patients atteints de troubles dépressifs, les conclusions sur le dysfonctionnement cognitif chez les patients individuels sont basées sur des analyses de la performance dans de multiples tests cognitifs. L'utilisation de plusieurs tests neuropsychologiques pour la classification du dysfonctionnement cognitif augmente également la probabilité de classification faussement positive. Par conséquent, lorsque les performances de batteries de tests sont utilisées pour classer les dysfonctionnements cognitifs de patients individuels, il est important d'ajuster les critères d'anomalie de cette batterie de manière à ce que la sensibilité accrue fournie par la mesure de plusieurs domaines cognitifs soit compensée par la probabilité accrue de classification faussement positive due à l'utilisation de plusieurs tests.

Dans une étude de 2014, le groupe de Maruff et de Jaeger ont mesuré la performance cognitive à l'aide de la batterie brève CogState (CBB) (517) dans un groupe de personnes (n = 117) qui répondaient

aux critères cliniques d'un épisode dépressif majeur et qui avaient un emploi à temps plein ou à temps partiel ou qui étaient étudiant à temps plein ou à temps partiel (tableau 8) (524).

Tableau 8. Altération de la performance au travail chez les patients présentant un EDC, avec dysfonctionnement cognitif, qui étaient employés ou scolarisés au moment de l'évaluation (Adapté de Maruff et Jaeger, 2016 (519)).

Demographie et Clinique	Cognition normale		Dysfunction cognitive		Taille de l'effet
	Moyenne	DS	Moyenne	DS	
n	61		56		
Age	54,3	10,1	52,1	13	0,19
Femme (%)	57		59		
Education (années)	12,9	3,2	13,9	5,4	0,23
MADRS	22,6	7,1	21,8	5,8	0,12
Performance d'activité au travail					
Absentéisme	1,1	3,3	2,8	4,8	0,42
Pourcentage de déficit au travail au cours des 7 derniers jours	19,3	22,3	29,8	24	0,45
Présentéisme	8,1	7,6	8,9	7,3	0,11
Perte de productivité au travail au cours des 7 derniers jours	8,3	7,2	9,1	12	0,09
Pourcentage de déficit dans les activités quotidiennes régulières au cours des 7 derniers jours	26,7	22,2	35,4	21	0,4

Lorsque les données du groupe ont été comparées aux moyennes normatives, l'ampleur du dysfonctionnement dans les domaines cognitifs était, comme prévu, relativement faible (Fig. 18).

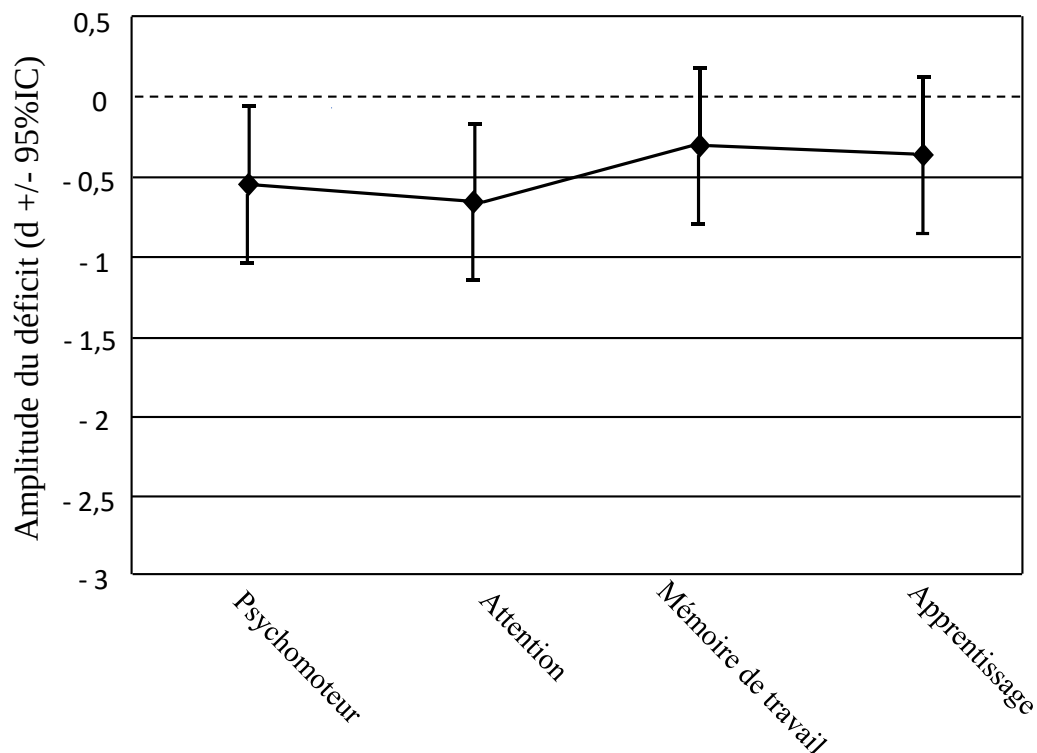


Figure 18. Amplitude de l'altération des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage dans un groupe de personnes employées et présentant un EDC (Adapté de Maruff et Jaeger, 2016 (519)).

Les tailles d'effet de ce dysfonctionnement se situent dans l'intervalle de confiance à 95 % des estimations du dysfonctionnement cognitif pour les mêmes domaines cognitifs dérivés des méta-analyses mentionnées précédemment (407, 411, 525). Dans cette étude, la proportion d'individus présentant un dysfonctionnement cognitif a également été déterminée. Un dysfonctionnement cognitif a été classé chez un individu lorsque la performance à deux ou plusieurs des quatre tests était inférieure -1 unité d'écart-type (ET) à la moyenne des données normatives appariées selon l'âge. Les unités d'écart-type ont été déterminées à partir des données normatives appariées selon l'âge. Cette combinaison des critères de -1 écart-type pour un déficit sur deux tests ou plus d'une batterie de quatre tests a donné un taux d'erreur global de classification faux positif à 5 %.

En utilisant cette méthode de classification, 56 pour cent des individus du groupe présentant un trouble dépressif ont été classés comme ayant un dysfonctionnement cognitif. Lorsque les individus avec

et sans dysfonctionnement cognitif ont été comparés sur des mesures de performance au travail, le groupe avec dysfonctionnement cognitif a montré des niveaux significativement plus élevés d'absentéisme ($d = 0,42$), de perception d'une déficience au travail ($d = 0,45$), et de déficience dans les activités quotidiennes régulières de la vie ($d = 0,40$) (Tableau 8, 519). Ces données concordent avec d'autres observations qui montrent que comme, il sera détaillé ci-après, dans le cas des troubles dépressifs, le dysfonctionnement cognitif est lié à l'altération des performances professionnelles et à l'invalidité (20, 506). Ainsi, malgré les tailles d'effet relativement faibles pour le dysfonctionnement cognitif identifié dans le groupe des troubles dépressifs, les analyses des déficits obtenus aux différents tests cognitifs chez les patients individuels aboutissent à une classification du dysfonctionnement cognitif chez plus de la moitié des patients atteints d'une dépression. De plus, le dysfonctionnement cognitif était associé à des limitations significatives de la participation des individus au travail, à l'école ou à la maison.

En résumé, les différentes données présentées ci-dessus suggèrent donc que lorsque le trouble dépressif est considéré au niveau du groupe, le dysfonctionnement cognitif est (1) d'une ampleur relativement faible, (2) plus fiable dans les domaines de la fonction psychomotrice, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage, des fonctions exécutives et (3) associé à un niveau substantiel et important de perturbation de la participation au travail ou à l'école. Lorsqu'on considère les patients à un niveau individuel, les taux de dysfonctionnement cognitif sont très élevés et les patients avec un EDC ont plus de difficultés à participer efficacement à leur travail, à leur vie familiale ou à leur scolarité.

Par ailleurs, si nous reprenons la figure 18 nous pouvons nous poser la question de savoir pourquoi le dysfonctionnement cognitif dans le trouble dépressif est considéré comme important par les patients et les cliniciens (20) bien que son amplitude réelle puisse être comparativement faible à moyenne. C'est ce que nous allons essayer d'illustrer dans le reste de cette partie.

3. Rôle du dysfonctionnement cognitif dans la dépression

Une explication possible de l'importance du dysfonctionnement cognitif dans la dépression malgré son ampleur relativement faible à moyenne en prenant en compte l'aspect groupal plutôt qu'individuel,

est liée au niveau d'engagement social des personnes atteintes d'un trouble dépressif. Par exemple, la figure 19 montre la proportion d'individus participant aux études sur la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie chronique et le trouble dépressif qui étaient engagés dans un travail à temps plein ou à temps partiel, ou dans des études à temps plein ou à temps partiel (516, 517, 526).

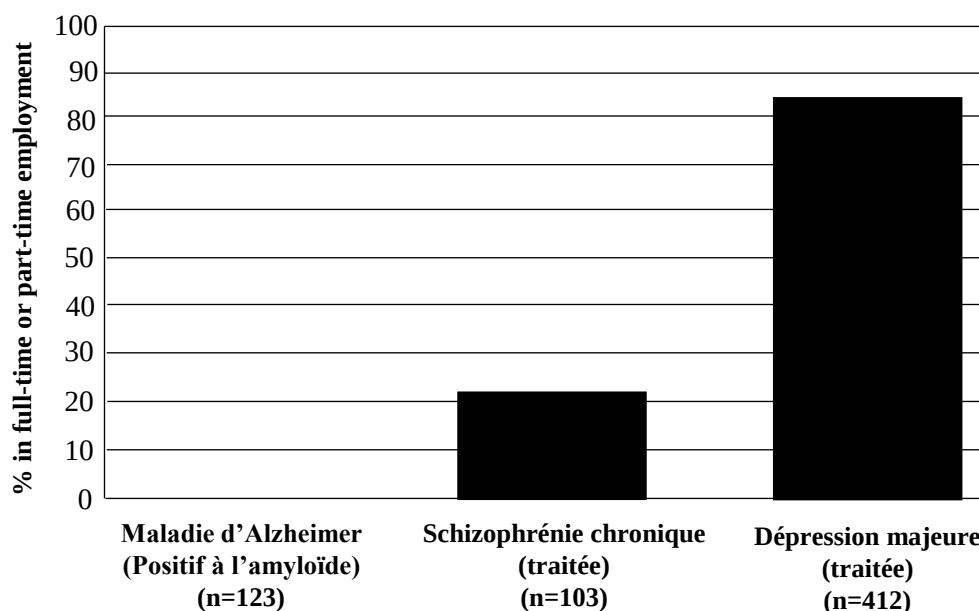


Figure 19. Proportion de l'échantillon de trois études (maladie d'Alzheimer, schizophrénie chronique et EDC) qui a déclaré avoir un emploi à temps plein ou à temps partiel ou avoir suivi des études (Adapté de Maruff et Jaeger, 2016, (519)

Bien qu'il puisse être considéré comme trivial de montrer qu'aucune des personnes du groupe présentant une maladie d'Alzheimer et peu de celles du groupe présentant schizophrénie chronique ne travaillaient ou n'étaient pas employées, les différences dans les taux relatifs de sujets travaillant ou étudiant entre les maladies illustrent un point important. En effet, les personnes dont on sait qu'elles présentent des troubles cognitifs importants ne participent généralement pas au travail ou à l'emploi ; en revanche, un grand nombre de personnes souffrant d'un trouble dépressif poursuivent une activité professionnelle ou éducationnel, bien que leur dysfonctionnement cognitif soit de faible ou moyenne ampleur. Par conséquent dans un tel contexte, des troubles cognitifs même d'ampleur faible à moyenne peuvent avoir des conséquences importantes sur la vie quotidienne ou conduire à une incapacité substantielle. Une façon d'illustrer ce point serait d'examiner comment d'autres types de

dysfonctionnement cognitif de faible ampleur peuvent perturber ou handicaper les activités de la vie quotidienne chez des personnes ne souffrant pas de trouble dépressif, par exemple chez des adultes en bonne santé qui travaillent à temps plein ou partiel.

En Australie, beaucoup de sensibilisation est faite sur l'impact des troubles cognitifs associés à une faible intoxication alcoolique, dans ce contexte il est montré qu'une alcoolémie de 0,05 %, augmentent le risque d'accidents de la route et du travail (527). D'un point de vue psychopharmacologique, chez des adultes en bonne santé, l'antagonisme des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) lié à l'alcool induit une détérioration des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage à un niveau qui interfère avec la capacité d'un individu à conduire une voiture ou à utiliser des machines en toute sécurité (527, 528). Un autre exemple de repère socialement pertinent pour une déficience cognitive importante est celui qui peut survenir avec la fatigue due à une veille prolongée. Par exemple, il est aujourd'hui de plus en plus reconnu que chez les adultes en bonne santé, la conduite de véhicules à moteur ou de machines en état de fatigue (par exemple après 24 heures d'éveil prolongé) augmente le risque d'accident de la route et de décès (529, 530). Dans certaines juridictions, il est devenu illégal pour les conducteurs de poids lourds de conduire pendant de trop longues heures ; en outre, dans de nombreux pays, des campagnes de sécurité publique considérables ont été mises en place pour réduire les accidents de la route liés à la fatigue (531).

La figure 19 montre l'amplitude de l'altération des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage associée à une alcoolémie de 0,05 % et à 24 heures d'éveil prolongé chez des adultes en bonne santé. Les données sont tirées d'études antérieures, bien qu'elles n'aient pas été présentées de cette manière auparavant (532, 533).

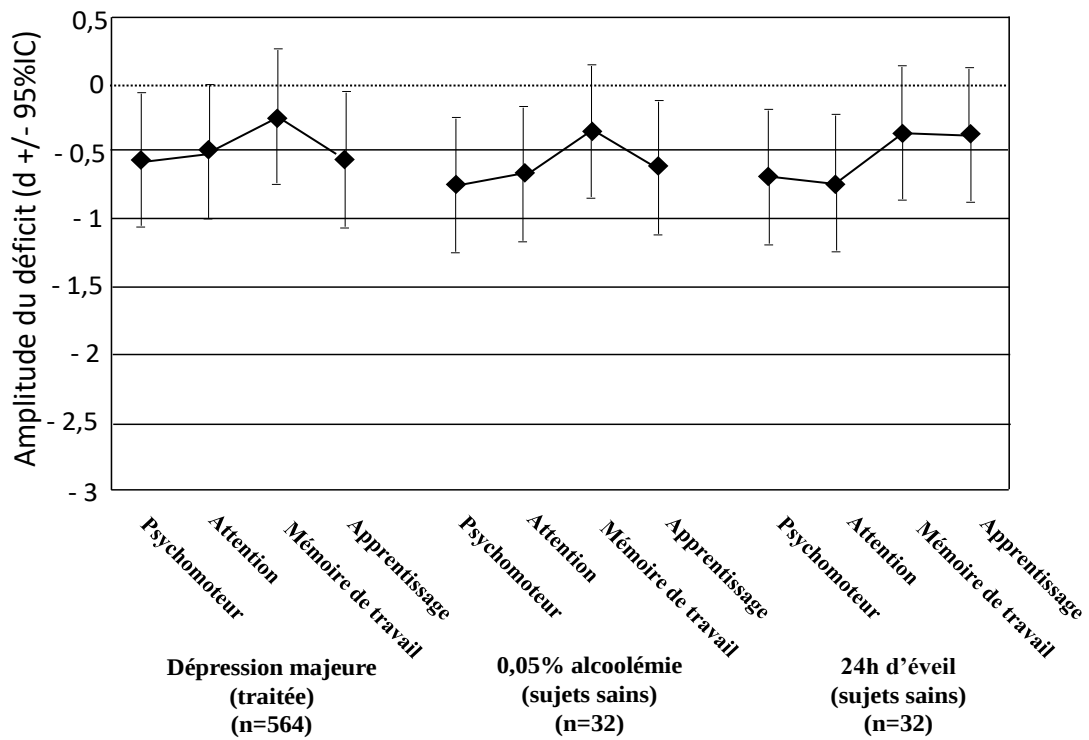


Figure 20. Comparaison de l'ampleur de l'altération des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de l'apprentissage chez des groupes de patients présentant un EDC et chez des adultes en bonne santé ayant subi une faible intoxication alcoolique (concentration d'alcool dans le sang = 0,05%) ou ayant été éveillés pendant 24 heures. Pour chaque groupe, l'ampleur de la déficience est exprimée par rapport à un groupe apparié sain, non intoxiqué et bien reposé (Adapté de Maruff et Jaeger, 2016, (519)).

Les données de la figure 20 montrent que, malgré la reconnaissance dans notre société de l'importance de l'intoxication alcoolique de faible niveau et de la fatigue, l'ampleur du dysfonctionnement cognitif associé à chaque condition n'est, par convention, que de faible à modérée. Les données sur la dépression de la figure 19 sont superposées à la figure 20. La comparaison des tailles d'effet sur la figure 20 montre que le dysfonctionnement cognitif dans le groupe de sujets présentant une dépression est quantitativement et qualitativement similaire à celui associé à un une alcoolémie de 0,05% et à une privation de sommeil de 24 heures. Ainsi, l'ampleur du dysfonctionnement cognitif dans la dépression est similaire à celle qui se produit avec deux repères socialement pertinents pour les résultats cognitifs négatifs.

La conclusion selon laquelle l'ampleur du dysfonctionnement cognitif dans la dépression est similaire à celle associée à des critères que de nombreux pays développés ont reconnu comme étant à la

fois importants et à déconseiller (par exemple, l'utilisation de machines lorsque l'on est privé de sommeil ou sous l'influence d'une alcoolémie supérieur à un certain niveau) appelle quelques réserves importantes. Tout d'abord, le dysfonctionnement cognitif associé à la fois à une intoxication alcoolique de faible niveau et à un état d'éveil prolongé est aigu, transitoire et réversible, alors que le dysfonctionnement cognitif associé à la dépression est chronique et potentiellement fluctuant (17). Ces deux exemples ont été utilisés pour sensibiliser sur la gravité du dysfonctionnement cognitif et non sa chronicité ou sa relation avec la maladie. Deuxièmement, il n'est bien évidemment pas question de soutenir que la biologie du dysfonctionnement cognitif lié à l'alcool ou à la fatigue est la même que celle de la dépression mais plutôt que l'expression du dysfonctionnement cognitif associé à ces deux contextes est quantitativement et qualitativement similaire à celle observée dans le trouble dépressif. Avec ces réserves à l'esprit, ces différents graphiques sont là pour illustrer que le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est important parce que leur amplitude est similaire à celle observée pour une intoxication alcoolique de faible niveau et la fatigue, qui sont tous deux considérés comme importants dans notre société. Dans ce contexte, de nombreuses personnes avec un EDC continuent de travailler, d'aller à l'école et de participer à la vie familiale malgré leur maladie. Le fonctionnement efficace et optimal dans ces environnements exigeants nécessite une fonction cognitive optimale, de sorte que même de faibles niveaux de dysfonctionnement peuvent entraîner une perte d'efficacité substantielle. Par conséquent, l'examen du dysfonctionnement cognitif dans le trouble dépressif par rapport à ces repères socialement pertinents pourrait expliquer pourquoi, dans l'EDC, même un dysfonctionnement cognitif de faible ampleur est associé à un handicap substantiel.

4. Perceptions des patients versus perceptions des psychiatres

Malgré les preuves des dommages inhérents et des effets à long terme des symptômes cognitifs, le traitement du trouble dépressif majeur reste principalement axé sur la gestion des symptômes de l'humeur, une attention limitée étant accordée à la gestion des troubles cognitifs associés. Cependant, outre les symptômes physiques et relatifs à l'humeur lors d'un épisode dépressif majeur, un nombre croissant de preuves a mis en évidence une forte prévalence des symptômes cognitifs ressentis par les

patients présentant un EDC, tant dans la phase aiguë que dans la phase de rémission, ainsi que la nécessité d'identifier et de gérer ces symptômes (510, 522, 534). Néanmoins, seules quelques études ont étudié la manière dont les patients atteints de troubles dépressifs majeurs ressentent les symptômes cognitifs et les conséquences de ces expériences pour leur entourage. Les symptômes et les plaintes d'ordre cognitif sont fréquemment ressentis par les patients avec un EDC. Dans un échantillon clinique de patients avec un EDC, 32 à 57 % ont signalé des problèmes importants de mémoire, de concentration, de recherche de mots, de lenteur d'esprit et de résolution de problèmes (535, Fig. 21).

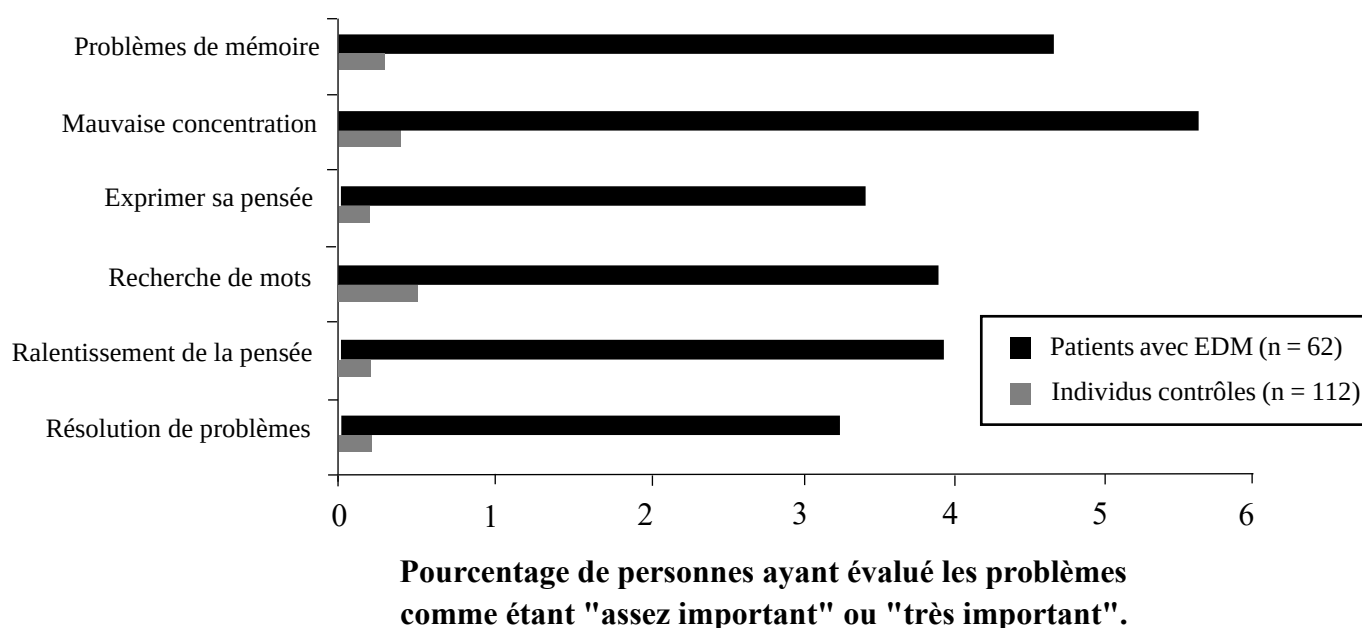


Figure 21. Pourcentage de sujets présentant des troubles cognitifs cliniquement significatifs sur la base du BC-CCI (Adapté de Iverson et Lam, 2013, (312)).

Dans l'étude fondamentale prospective à grande échelle sur trois ans de Conradi et coll., les patients atteints d'un EDC traités en soins primaires souffrent de dysfonctionnement cognitif pendant 85 à 94 % du temps pendant les épisodes dépressifs aigus. De plus, ces patients présentaient des problèmes de cognition dans 60 % des cas en période de rémission, contre 41 % en période de rétablissement et 94% en cas de rechute (Fig. 21, 522).

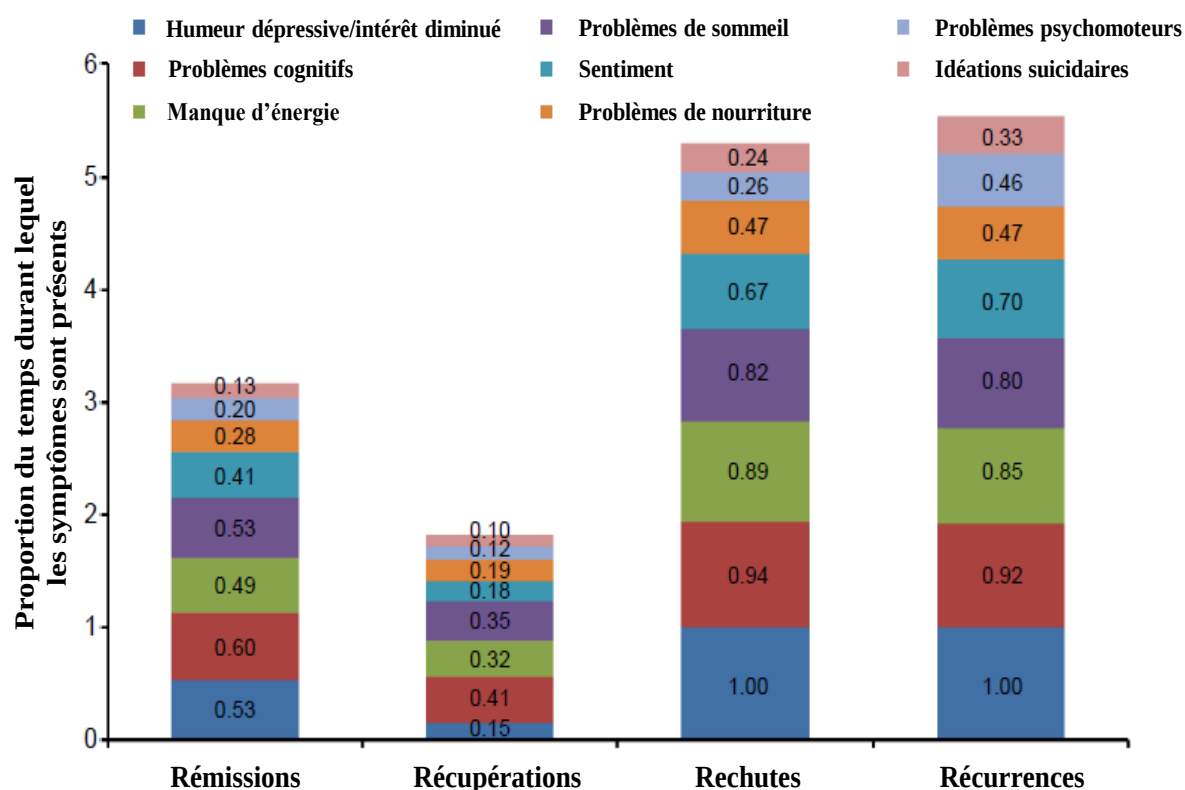


Figure 22. Durée des symptômes pendant les rémissions, les guérisons, les rechutes et les récives. Des patients dépressifs en soins primaires (N=267) ont été suivis pendant des années pour la présence ou l'absence de groupes de symptômes dépressifs semaine par semaine pendant les rémissions, les rétablissements, les rechutes et les récives définis par le DSM-4. La proportion moyenne de temps pendant lequel chaque groupe de symptômes était présent pendant le nombre "n" de phases est indiquée (D'après Conradi et coll., 2019, (522)).

L'une des principales conclusions de l'étude ethnographique IMPACT réalisée dans 5 pays est l'interaction entre les symptômes dépressifs (humeur) et les symptômes cognitifs (535). Dans cette étude, les patients n'associaient généralement pas leurs symptômes cognitifs à leur dépression, bien que ces déficits puissent entraîner une perte de capacité fonctionnelle qui nuit à la vie des patients et puissent avoir des conséquences négatives pour les personnes proches du patient. L'expérience négative des symptômes cognitifs pour le patient (par exemple, se sentir comme un fardeau pour les autres, perdre son emploi) augmentait son stress et diminuait son humeur, ce qui créait alors plus de stress et aggravait les symptômes cognitifs, créant ainsi un cycle destructeur. Cette escalade pouvant conduire à un plus grand désengagement du monde.

Par ailleurs, il semble exister une certaine hétérogénéité dans la perception des symptômes de la dépression, notamment les troubles cognitifs entre les professionnels de santé dont les psychiatres et les patients. En effet, dans une étude récente réalisée par Baune et coll. (2019), les patients rapportent plus fréquemment que les professionnels de santé des symptômes cognitifs, physiques et relatifs à l'humeur dans les phases post-aiguës et de rémission ainsi qu'un impact plus important sur le fonctionnement psychosocial (536). Les patients ont également accordé une grande importance à la prise en charge des troubles du fonctionnement psychosocial dès le début du traitement. De plus, les patients ont indiqué que tous ces symptômes nécessitent un traitement prioritaire et qu'ils ne sont pas traités de façon adéquate pendant les phases aiguë et post-aigue, généralement dans une plus large mesure que les professionnels de santé (536, cf. tableau 9).

Tableau 9. Symptômes évalués par le patient et le prestataire de soins de santé qui doivent être traités par un traitement et ceux qui ne sont pas traités de manière adéquate (Adapté de Baune et coll., 2019 (536)).

Domaine	Phase	Symptômes devant être pris en charge prioritairement par le traitement		Symptômes qui ne sont pas correctement traités	
		Patients, %	Professionnel de santé, %	Patients, %	Professionnel de santé, %
Humeur	Aigue	92*	88	75**	47
	Post-aigue	91**	75	69**	51
	Rémission	83**	64	60**	43
Physique	Aigue	84**	64	72**	36
	Post-aigue	79**	58	66**	39
	Rémission	74**	62	65**	40
Cognition	Aigue	71**	39	55**	33
	Post-aigue	58**	47	49**	32
	Rémission	56	39	40	40

Ces résultats sont confirmés par une étude encore plus récente du même groupe (537). Plus particulièrement, leurs résultats soulignent également l'importance des symptômes cognitifs chez les patients souffrant d'EDC à toutes les phases de la maladie. En effet, chez ces patients, au niveau des différents domaines explorés (humeur, physique et cognition), seuls les symptômes cognitifs se sont avérés significativement associés au fonctionnement psychosocial pendant la phase aiguë. Chez les professionnels de santé, des associations significatives entre l'humeur et les symptômes cognitifs et le

fonctionnement psychosocial ont été observées pendant cette même phase. Des différences dans les associations entre les symptômes individuels de l'EDC et le fonctionnement ont également été observées entre les deux groupes dans les autres phases de la maladie. En effet, le groupe de patients ont associé préférentiellement les symptômes cognitifs au fonctionnement psychosocial tandis que pour les professionnels de santé, ce sont les symptômes physiques de l'EDC qui ont été préférentiellement associés au fonctionnement psychosocial. Ces résultats soulignent en outre la nécessité d'améliorer la communication entre les patients et les professionnels de santé afin de fixer des objectifs de traitement appropriés et de promouvoir le rétablissement symptomatique et fonctionnel en cas de trouble dépressif majeur.

Bien que les professionnels de santé considèrent les symptômes cognitifs de la dépression comme un obstacle à la réinsertion des patients, Ebert et ses collaborateurs suggèrent que l'évaluation et le traitement des symptômes cognitifs ne sont pas une pratique courante chez les patients atteints d'EDC (537). Belgaïed et ses collègues ont fait état de résultats similaires dans leur enquête auprès de psychiatres de six pays (N = 61), dans laquelle 38% des répondants ont indiqué qu'ils n'utilisaient pas systématiquement les informations recueillies lors de l'entretien sur les antécédents du patient pour déterminer le fonctionnement cognitif chez les patients atteints de dépression (538). De plus, la réévaluation psychiatrique du fonctionnement cognitif a eu lieu en moyenne 19 semaines (environ 5 mois) pendant les épisodes de phase aiguë et 45 semaines (environ 11 mois) dans la phase chronique (538). Actuellement, il n'existe pas de vocabulaire uniforme pour décrire les symptômes cognitifs de la dépression, bien que les résultats de cette étude suggèrent que les symptômes cognitifs sont ressentis de la même manière dans un certain nombre de pays qui diffèrent par la langue, l'ethnicité et la culture.

L'évaluation de la cognition est donc un élément important de l'évaluation des EDC. Une question cruciale est donc la perception par les médecins du dysfonctionnement cognitif dans les troubles dépressifs majeurs, dysfonctionnement qui reste aujourd'hui une question peu connue (33). Dans cette étude d'El Hammi, la plupart des 61 psychiatres ayant répondu au questionnaire s'appuient sur des entretiens avec les patients pour réaliser l'évaluation cognitive (83 % en France et environ 60 % aux

États-Unis, en Allemagne, en Australie et à Hong Kong). Les autres ont utilisé un instrument cognitif ou une combinaison d'instruments cognitif et d'entretien sur les antécédents du patient pour l'évaluation. Parmi les personnes utilisant des instruments pour l'évaluation cognitive, seules neuf ont mentionné des instruments appropriés. Les autres ont fait état d'autres mesures cliniques non destinées à l'évaluation cognitive. Cette étude suggère donc que dans l'ensemble, les psychiatres en pratique clinique de routine évaluent les aspects cognitifs dans le cadre d'un EDC. Cependant, il y a un manque de standardisation dans ces évaluations et des idées fausses concernant les tests qui peuvent être utilisés. Dans une autre étude récente (34) portant spécifiquement sur la perception d'un échantillon de psychiatres italiens par rapport à la présence et à la pertinence des symptômes cognitifs chez les patients avec un EDC, il a été montré un écart entre la forte sensibilisation des psychiatres à cette question d'un point de vue théorique d'une part et leurs choix thérapeutiques d'autre part. Dans cette perspective, une récente étude systématique sur les instruments utilisés afin d'évaluer la cognition à l'aide de tests objectifs a montré que parmi les différents articles sélectionnés, 27 instruments ont été utilisés pour évaluer la fonction cognitive dans la schizophrénie, deux instruments dans le trouble dépressif majeur et un seul dans le trouble bipolaire (286).

La perception des objectifs du traitement par les professionnelles de santé s'est traditionnellement concentrée sur l'obtention d'une rémission complète (539) ou sur l'amélioration des symptômes de l'humeur (540), avec pour objectif de supprimer les symptômes de dépression et de réduire le risque d'épisodes dépressifs ultérieurs (539). Les patients, d'autre part, semblent également se concentrer sur leur fonctionnement psychosocial, comme l'amélioration des relations sociales et familiales, l'augmentation des comportements de santé physique, la recherche d'un emploi et l'organisation du foyer qui sont en partie déterminés par le fonctionnement cognitif (536, 537).

5. Impact médical : importance thérapeutique

Comme discuté dans la première partie, même si certains auteurs ont émis des réserves, l'utilisation de médicaments antidépresseurs pour le traitement d'un épisode dépressif d'intensité modéré à sévère est bien établie. Cependant, une grande proportion de personnes avec un EDC ne répond pas au premier

antidépresseur, ce qui nécessite le passage à un autre antidépresseur ou la potentialisation par une seconde molécule (540, 541, 541). Une question importante soulevée dans ce contexte est de savoir pendant combien de temps le traitement avec un antidépresseur particulier doit être poursuivi avant que la prise en charge thérapeutique soit considérée comme inefficace et que la stratégie de traitement doive par conséquent être modifiée. Pouvoir prédire le plus précocement l'inefficacité du traitement antidépresseur permettrait de minimiser l'exposition inutile aux médicaments, d'atténuer la souffrance, de limiter l'utilisation des ressources et d'amorcer plus tôt une adaptation du traitement (543). Par exemple, l'étude International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSPOT-D) visait à identifier les mesures de prétraitement permettant de prédire ou de modérer la réponse au traitement par l'escitalopram, la sertraline ou la venlafaxine chez les patients présentant un EDC (544, 545).

Dans ce contexte, plusieurs études récentes ont suggéré que les changements précoces dans les mesures de la cognition (c'est-à-dire qui se produisent dans les 1 à 2 premières semaines du traitement) sont capables de prédire la réponse au traitement antidépresseur (546, 547, 548, 549). Conformément à ce point de vue, de nombreuses études menées chez des personnes non déprimées et déprimées ont démontré que les antidépresseurs ont des effets bénéfiques précoces sur la cognition, qui précèdent temporellement les améliorations de l'humeur et/ou d'autres domaines de symptômes non cognitifs (546, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556). Cependant, la plupart de ces études évaluant les changements précoces de la cognition en tant que prédicteur de la réponse aux antidépresseurs se sont concentrées sur les changements précoces des cognitions chaudes.

Peu d'études ont examiné la capacité des changements précoces de la cognition froide à prédire les résultats du traitement de l'EDC (547, 557, 558).

Il existe des données assez solides indiquant que les changements précoces de la cognition chaude sont capables de prédire la réponse au traitement de l'EDC (546, 548, 549, 559). D'autres études indiquent qu'un fonctionnement cognitif global moins bon est prédictif de la non-réponse au traitement

(560, 561), mais seules quelques études se sont concentrées sur les déficits cognitifs spécifiques qui sont prédictifs de la réponse au traitement pharmacologique antidépresseur (Fig. 23).

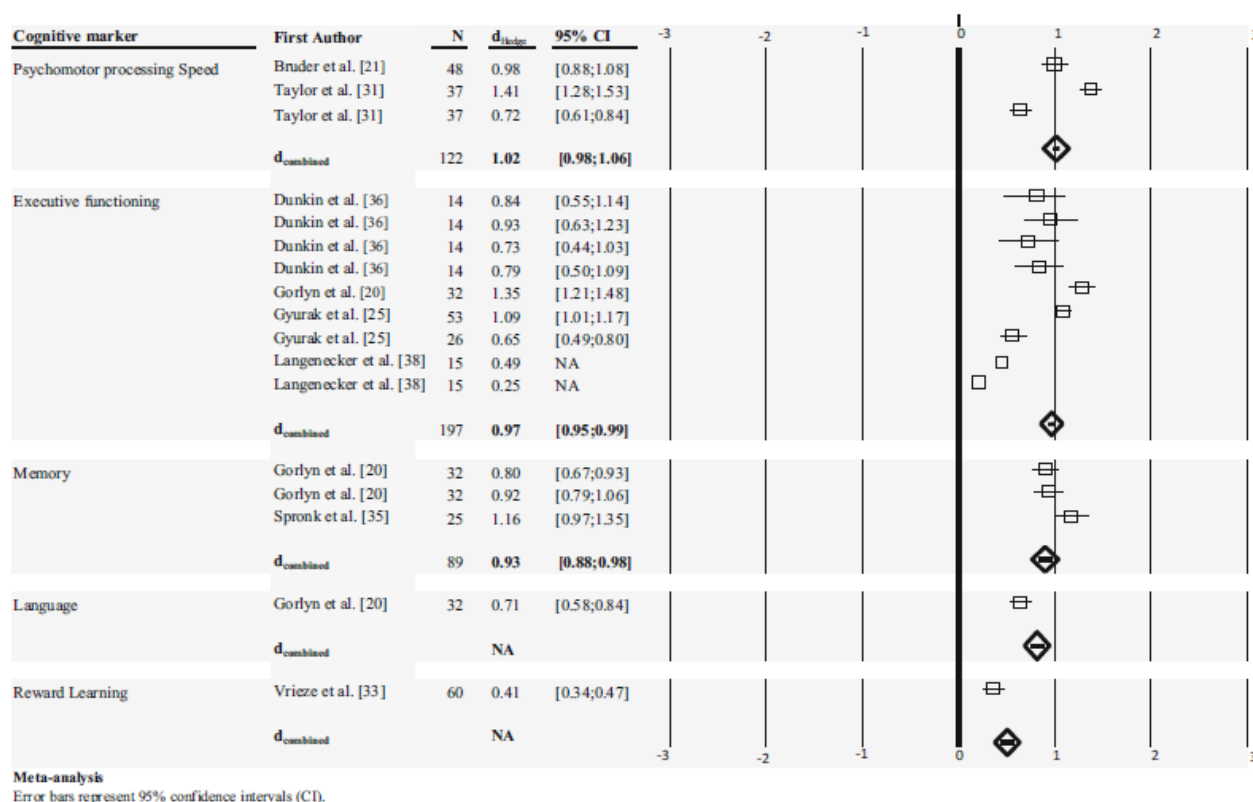


Figure 23. Capacité des marqueurs cognitifs publiés à prédire la réponse aux antidépresseurs dans le trouble dépressif majeur sur la base de leur effet standardisé (donné ou calculé) (Adapté de Voegeli et coll., 2017. Voegli G, Cléry-Melin ML, Ramoz N, Gorwood P. Progress in Elucidating Biomarkers of Antidepressant Pharmacological Treatment Response: A Systematic Review and Meta-analysis of the Last 15 Years. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1967-1986).

Tout d'abord, trois études ont examiné les performances de base des tests neuropsychologiques de la vitesse de traitement mesurée par des tâches de fluidité verbale et de temps de réaction (561, 563). Les résultats suggèrent que le ralentissement psychomoteur avant traitement pourrait prédire la non-réponse au traitement sérotoninergique avec une taille d'effet élevée ($d_{\text{combined}} = 1,022$) (Fig. 23). De plus, en évaluant les variables psychopathologiques, Vrieze et coll. ont identifié non seulement les changements psychomoteurs, mais aussi l'anhédonie comme des dimensions indépendantes et mesurables du fonctionnement du trouble dépressif. La réduction de l'apprentissage de la récompense, une composante comportementale essentielle de l'anhédonie, prédit de manière significative la non-réponse au traitement et la non-rémission (564, 565), avec une petite taille d'effet ($d_{\text{Hedge}} = 0,406$) (Fig.

22). Une taille d'effet élevée ($d_{\text{combiné}} = 0,799$) a été détectée lors du regroupement des études sur les déficits de mémoire (Fig. 23). Parmi les autres fonctions cognitives, la performance de la mémoire avant traitement prédit positivement la diminution des symptômes dépressifs (566), mais pas systématiquement (567). La mémoire de travail est affectée négativement par la réduction de la vitesse de traitement et joue un rôle clé dans les fonctions exécutives (telles que le stockage et la manipulation des informations). Il a été rapporté que les déficits de la mémoire de travail permettent de prédire de manière significative une mauvaise réponse aux inhibiteurs sélectifs de la ISRS (506). Enfin, un groupe de quatre études portant sur les fonctions exécutives a montré la taille d'effet la plus élevée ($d_{\text{combiné}} = 1,02$) (Fig. 23). Une altération des fonctions exécutives prédit de manière significative et indépendante la non-réponse aux ISRS (568), et potentiellement un retard de rémission et un risque accru de rechute (564). Plus récemment, à la suite de leur étude qui cherchait à savoir si des marqueurs cliniques et cognitifs pouvaient prédire la réponse au traitement habituel sur une période de 4 à 6 mois, Dawson et coll. ont pu conclure qu'évaluer les fonctions exécutives chez les patients pourrait aider à identifier ceux qui présentent des faiblesses cognitives et qui risquent de moins bien répondre aux traitements pharmacologiques.

Les différentes études pharmacologiques citées suggèrent donc qu'un meilleur fonctionnement neurocognitif avant le traitement prédit un meilleur résultat de l'antidépresseur. Cependant, cet effet peut être dépendant de la classe, car une moins bonne performance sur certaines mesures de la performance neurocognitive, en particulier les mesures de la vitesse de traitement, semble prédire une meilleure réponse aux antidépresseurs non IRSS, comme le bupropion (561).

Au total, les différents résultats suggèrent que les changements cognitifs précoces peuvent prédire les réponses aux traitements chez des patients souffrant d'une dépression majeure (547 pour revue) que ce soit pour diverses classes d'antidépresseurs (Inhibiteur de recapture de sérotonine, SNRI, NRI, antidépresseur mélatonergique) ou d'autres approches thérapeutiques telles que la stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) mais aussi pour les psychothérapies comme le suggère l'étude de Metts et coll. (2018, 570).

6. Impact fonctionnel

a. Importance sur le fonctionnement professionnel

Le trouble dépressif majeur est une maladie prévalente et invalidante, représentant 8,2 % des années vécues avec un handicap dans le monde (506). Il est bien documenté qu'il est responsable d'altérations significatives de la qualité de vie et de la productivité au travail (571, 572). Le trouble dépressif majeur est associé à la fois à la perte de productivité due à la présence au travail malgré la maladie (présentéisme), et à l'obligation de s'absenter du travail à cause de la maladie (absentéisme), qui dans les cas les plus sévères peut aboutir à une cessation de l'activité (573). Par ailleurs, son impact sur la capacité de travail et la productivité au travail semble plus important que celui d'autres troubles de santé mentale et physique courants (574, 575, 576). Dans ce contexte, la réduction de la productivité au travail représente la majorité des coûts financiers attribués au trouble dépressif (574, 577).

Une étude naturaliste portant sur 947 patients avec un EDC a évalué les résultats fonctionnels à l'aide de l'échelle d'invalidité de Sheehan (SDS, 578) et de l'échelle d'incapacité de productivité au travail (WPAI, 579), et a évalué la cognition à l'aide d'un questionnaire bref d'auto-évaluation, la version à cinq items du Questionnaire des déficits perçus (318). Des scores plus élevés au PDQ, indiquant une plus grande dysfonction cognitive subjective, étaient associés à une plus grande déficience fonctionnelle évaluée à la fois par le SDS et le WPAI (Fig. 24, 580).

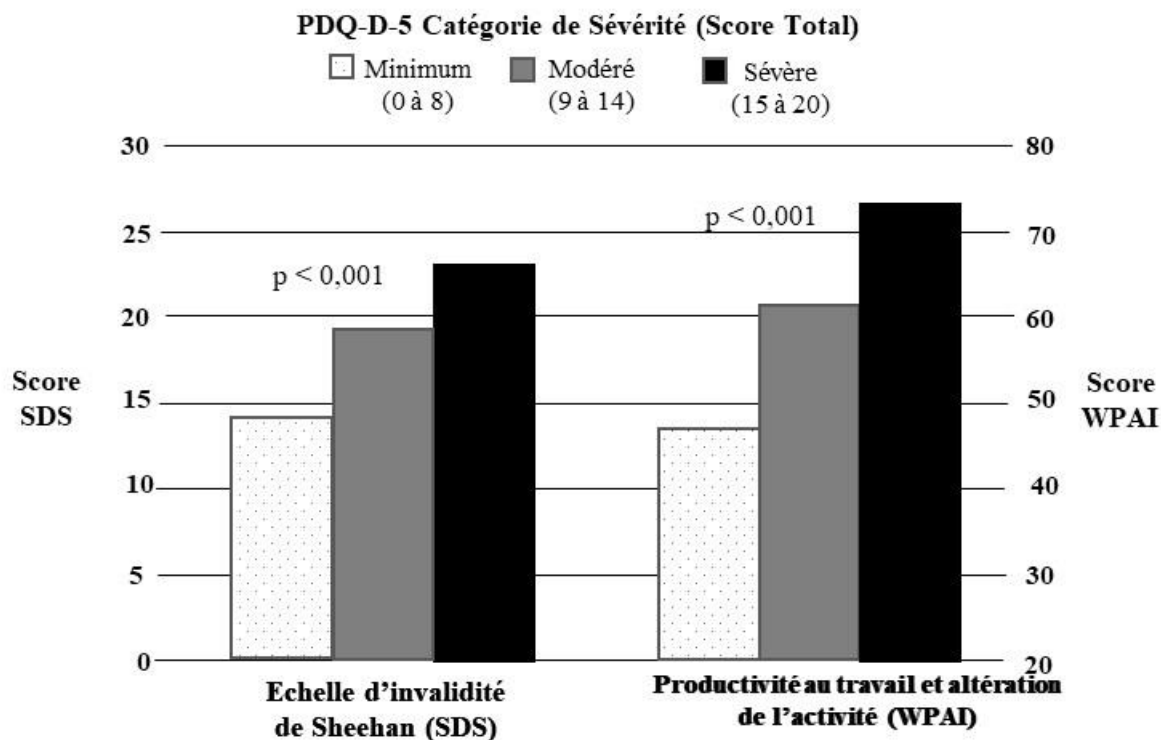


Figure 24. La déficience fonctionnelle (mesurée par les scores SDS et WPAI) augmente avec le dysfonctionnement cognitif perçu par l'individu (mesuré par le questionnaire PDQ-D-5 Severity Category). (Adapté de Lam, 2016. Lam, R. (2016). Subjective measures of cognitive dysfunction in major depressive disorder. In D. Cha (Author) & R. McIntyre (Ed.), *Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder: Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities* (pp. 242-250). Cambridge: Cambridge University Press).

Une récente étude de cohorte épidémiologique, non interventionnelle et prospective, menée auprès d'adultes chinois en consultation externe souffrant d'un épisode dépressif majeur modéré à sévère et recevant un antidépresseur en monothérapie a montré l'impact des symptômes cognitifs sur la productivité au travail (581). En effet, comme dans d'autres études récentes sur des patients avec un EDC, le présentéisme s'est révélé être plus fréquents que l'absentéisme dans la population étudiée (582, 583, 584, 585, 586). Dans cette étude, les patients ont déclaré avoir manqué en moyenne 2 jours de travail au cours de la semaine précédant l'évaluation et plus de la moitié de leur temps passé au travail a été jugé improductif (3,7 jours). Les scores moyens d'absentéisme et de présentéisme au WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) dans cette étude (26,3 % et 54,5 %) étaient considérablement plus élevés que ceux rapportés dans une étude américaine sur des patients présentant un EDC et ayant pris un antidépresseur (8,2 % et 35,2 %). Par ailleurs, indépendamment de la gravité de la dépression, les patients présentant un dysfonctionnement cognitif perçu comme plus grave ont rapporté des performances de

productivité liées au travail moindres avec un présentéisme plus élevé et une perte globale de productivité au travail plus importante (587).

En outre, la réduction de la productivité au travail est à l'origine de la majorité des coûts financiers attribués au trouble dépressif. Une étude publiée en 2015 a estimé que le coût total associé aux épisodes dépressifs majeurs représentent aux États-Unis en 2010 plus de 80 billions de dollars (588). Les coûts liés au travail constituent 53,5% de ce total (avec 11,5% attribué à l'absentéisme et 42% au présentéisme). Dans une autre étude, Evans-Lacko et Knapp ont estimé l'ampleur et les coûts de l'absentéisme et du présentéisme liés à la dépression sur le lieu de travail dans huit pays : Brésil, Canada, Chine, Japon, Corée du Sud, Mexique, Afrique du Sud et États-Unis. Il ressort de leur étude que les coûts annuels moyens par personne pour l'absentéisme étaient les plus bas en Corée du Sud (181 \$) et les plus élevés au Japon (2674 \$) alors que les coûts moyens du présentéisme par personne étaient les plus élevés aux États-Unis (5524 \$) et au Brésil (5788 \$). Globalement, les coûts associés au présentéisme avaient tendance à être 5 à 10 fois plus élevés que ceux associés à l'absentéisme.

Dans ce contexte, il a été démontré que les difficultés de concentration et la distractibilité contribuent de manière significative à la perte de productivité au travail chez les adultes dépressifs ayant une activité professionnelle (589). Par ailleurs, étant donné que le dysfonctionnement cognitif (en particulier les déficits de la fonction exécutive et de l'attention) persiste souvent même chez les patients présentant des troubles dépressifs chroniques (590), il contribue probablement aux difficultés professionnelles, que les symptômes dépressifs s'améliorent ou non.

Les données de la littérature suggèrent donc que le trouble dépressif majeur et le dysfonctionnement cognitif associé ont un impact négatif significatif sur les performances professionnelles, en particulier la productivité au travail ou le présentéisme soulignant ainsi l'importance d'évaluer le dysfonctionnement cognitif chez les patients atteints d'épisode dépressif majeur. De plus, les interventions futures qui permettraient de prendre en charge les déficits des fonctions cognitives chez ses patients pourraient

produire des améliorations du fonctionnement professionnel, un résultat significatif pour les patients et financièrement important.

b. Importance sur le fonctionnement psychosocial

Alors que l'association entre le dysfonctionnement cognitif et les déficits fonctionnels dans la vie quotidienne a été étudiée de manière approfondie dans la schizophrénie et les troubles bipolaires (591, 592), cette relation apparaît faire l'objet de recherche plus récente et doit encore faire l'objet d'une étude plus approfondie dans le cas des épisodes dépressif majeur. Cependant, les recherches disponibles suggèrent qu'une mauvaise cognition est associée à la qualité de vie indépendamment des symptômes de l'humeur (425). Plus précisément, les déficits cognitifs (par exemple, la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives) sont associés à une plus grande incapacité fonctionnelle et à une déficience dans les activités quotidiennes (par exemple, les tâches ménagères, les courses, la gestion des finances) (25, 26, 593, 594).

A partir de l'étude STAR*D, il ressort que les troubles de la concentration sont évalués par les patients comme représentant un poids important dans leur altération du fonctionnement global (595). Ils les classent deuxième après la tristesse de l'humeur avec un pourcentage attribué de 16,5% contre 20,7%. Plus particulièrement, les auteurs ont utilisé une méthode de régression linéaire pour étudier le poids de chaque symptôme dépressif sur les 5 domaines de l'échelle étudiée pour l'impact fonctionnel, i.e, la WSAS (The Work and Social Adjustment Scale). Ils montrent que la concentration a un poids important pour expliquer le déficit dans le travail, la gestion de la maison et les activités privées et un poids un peu plus faible pour les activités sociales et les relations interpersonnelles (Figure 25).

Dans la littérature, il est généralement admis que les altérations neuropsychologiques chez les patients dépressifs sont associées à une diminution du fonctionnement psychosocial et occupationnel qui reste indépendant des autres symptômes dépressifs et de la rémission clinique (596) et qui augmente le risque de suicide (597). Récemment dans sa revue systématique sur des études transversales, comme déjà suggéré par Evan et coll. (2014, 598), Cambridge et collaborateurs (2018) indiquent que des déficits cognitifs au niveau exécutif, attentionnel, mnésique et de la cognition globale sont associés avec des

dysfonctions psychosociales dans des domaines comme la qualité de vie et le fonctionnement social, occupationnel et global (593).

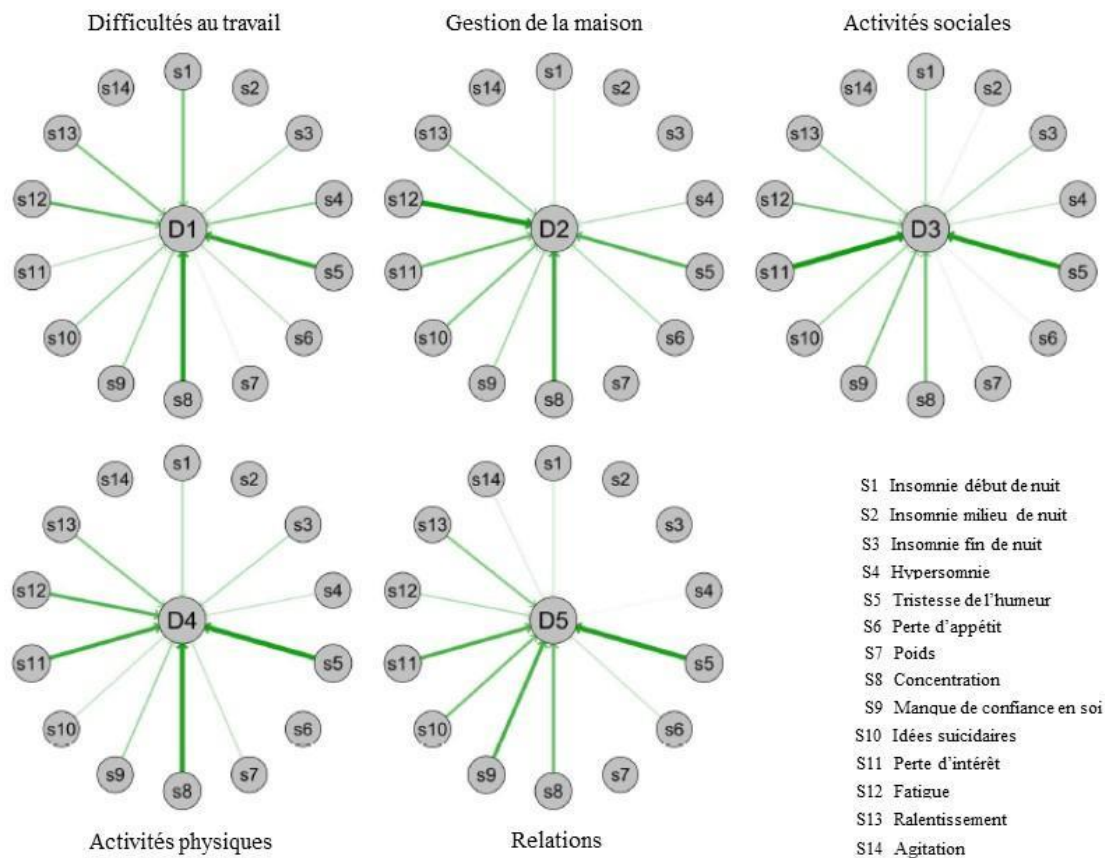


Figure 25. Associations entre les symptômes dépressifs et les domaines de déficience. Les flèches représentent les coefficients de régression standardisés des 14 symptômes de dépression du QIDS-16 (s1-s14) sur les cinq domaines de déficience du WSAS (D1-D5). L'épaisseur des flèches indique la force des poids de régression. (Adapté de Fried et Ness, 2014, (595)).

Si les troubles cognitifs semblent impacter le fonctionnement indépendamment des symptômes affectifs, quelques études ont identifié une interaction entre la cognition et la sévérité de la dépression sur les résultats fonctionnels (405, 599). Plus spécifiquement, le déficit cognitif apparaît augmenté les effets négatifs de la sévérité de la dépression sur les résultats fonctionnels de tel sorte que les patients avec des problèmes cognitifs et une dépression d'intensité sévère présentent, par rapport aux patients présentant une dépression sévère uniquement, des conséquences fonctionnelles moins bonnes sur le long terme.

L'incapacité fonctionnelle dans les activités de tous les jours est une des conséquences les plus importantes de la dépression, alors que c'est celle qui est la moins bien comprise. Dans une publication de 2018, Knight et Baune ont essayé d'analyser un peu plus précisément la relation entre un fonctionnement cognitif altéré et leurs effets négatifs sur le fonctionnement psychosocial chez des patients présentant un épisode dépressif. Leur étude suggère que la cognition spatiale et les fonctions exécutives sont en partie responsable des effets négatifs de la dépression sur le fonctionnement psychosocial global (594). Dans ce contexte, la cognition spatiale prendrait une importance toute particulière dans le déficit des relations interpersonnelles alors que les fonctions exécutives sont seules impliquées dans la question des activités de loisirs (594).

Par ailleurs, étant donné que certains troubles cognitifs persistent durant la phase de rémission, il n'est pas surprenant que ces troubles puissent également avoir un impact chez des personnes en rémission. Dans ce contexte, Woo et collaborateurs (2016) suggèrent, dans leur analyse de la littérature, que les déficits cognitifs chez des patients en rémission représentent un facteur principal de la détérioration fonctionnelle (600). Ils préconisent par conséquent des interventions thérapeutiques qui ciblent spécifiquement les déficits cognitifs à la fois chez les patients avec un épisode dépressif caractérisé mais aussi en rémission. Plus récemment, Knight et collaborateurs (2018) ont montré que les fonctions exécutives jouent un rôle important dans le rétablissement psychosocial global des patients en rémission et dans des domaines plus particuliers comme le fonctionnement professionnel, les activités de loisirs ainsi que la cognition subjective (601). Les fonctions exécutives apparaissent une nouvelle fois comme une cible thérapeutique importante.

Dans une autre étude du même groupe, les auteurs se sont intéressés aux déficits cognitifs et à la qualité de vie mentale et physique (602). Ils considèrent que la littérature spécifique au domaine fait cruellement défaut. En particulier, on sait peu de choses sur la distinction entre la qualité de vie mentale et la qualité de vie physique, et si ces caractéristiques sont associées à des déficits cognitifs spécifiques. La qualité de vie physique englobe la douleur, la fatigue, la mobilité, les activités de la vie quotidienne et la santé générale, tandis que la qualité de vie mentale comprend la santé mentale, la vitalité du

fonctionnement social et le fonctionnement émotionnel. Les résultats de leur étude suggèrent que les déficits cognitifs dans le trouble dépressif majeur sont principalement associés à la qualité de vie mentale, tandis que la qualité de vie physique semble être indépendante de la fonction cognitive. De plus alors que la mémoire immédiate et la mémoire différée étaient associées à la qualité de vie mentale chez les personnes en bonne santé et dans le groupe des sujets avec une dépression, les analyses stratifiées en fonction de l'état clinique (actuel/rémission) ont indiqué que la relation entre la mémoire et la qualité de vie ne persistait que chez les dépressifs aigus et non chez les dépressifs en rémission.

C. Caractéristiques des troubles de la cognition sociale de la dépression

1. Généralités

Pour rappel la cognition sociale, correspondant à la capacité d'identifier, de comprendre et d'interpréter des signaux sociaux en relation avec soi et les autres, affecte les performances dans les relations interpersonnelles ainsi que les performances au travail et donc influence les performances de tous les jours. Cependant, la cognition sociale est un domaine cognitif dont le dysfonctionnement sont rarement investigué dans la dépression alors que l'altération de la cognition sociale représente un symptôme dépressif important avec des influences larges sur les fonctionnalités des patients. Un dysfonctionnement dans comment un patient perçoit et interprète les stimuli émotionnels et les états mentaux influencent au moins partiellement leur interaction sociale et également leur réponse à une psychothérapie. Par conséquent, le fonctionnement cognitif social est un contributeur important dans l'évolution de la pathologie et pourrait être considéré comme un indicateur de réponse au traitement.

La littérature reste ambiguë concernant les différences des performances dans le domaine des cognitions sociales entre les sujets présentant un trouble dépressif et les sujets non dépressif. Bien qu'il y ait quelques évidences permettant de suggérer des performances cognitives sociales moindres chez les sujets avec dépression par comparaison aux sujets contrôles, beaucoup d'autres auteurs n'ont montré aucune différence dans des mesures brutes de cognition sociale. Cependant, une revue de méta-analyse

suggère que le dysfonctionnement de la cognition peut représenter un marqueur clinique dans de nombreuses conditions cliniques psychiatriques dont l'épisode dépressif majeur (603)..

Le biais d'interprétation négatif des expressions faciales tristes et l'hypersensibilité au feedback négatif sont des caractéristiques cliniques des épisodes dépressifs majeurs et sont associés avec une évolution défavorable de la pathologie. La partie qui va suivre s'intéresse aux altérations de la cognition sociale dans les domaines qui sont les plus étudiés, à savoir, la reconnaissance des expressions faciales/des affects, l'empathie, la théorie de l'esprit, le style attributionnel et la métacognition.

2. Reconnaissance des expressions faciales/des affects

Il existe des évidences pour un biais négatif spécifique de la reconnaissance des émotions chez les personnes présentant une dépression. Ceci est en accord avec l'hypothèse de l'humeur congruente développée par Bowers et qui postule : qu'un stimulus avec une signification émotionnelle qui correspond à l'état émotionnel de la personne va provoquer une attention plus grande, une perception plus rapide et un traitement plus élaboré qu'une émotion neutre ou du matériel incongruent à l'humeur » (604). En accord avec cette hypothèse, dans l'étude de Joorman et Gotlib (2006), les patients avec une dépression nécessitent une intensité plus importante pour identifier une expression faciale émotionnelle de joie et une intensité plus faible pour les expressions de tristesse par rapport au groupe témoin (605).

La revue systématique de Cotter et coll. (2018), bien que les tailles d'effet ne soient pas directement comparables d'un état clinique à l'autre (en raison des différences méthodologiques entre les études et dans les procédures de méta-analyse), montre des déficits cohérents et statistiquement significatifs dans la reconnaissance des émotions faciales dans les différentes conditions psychiatriques (Fig. 26, 603).

Troubles Psychiatriques

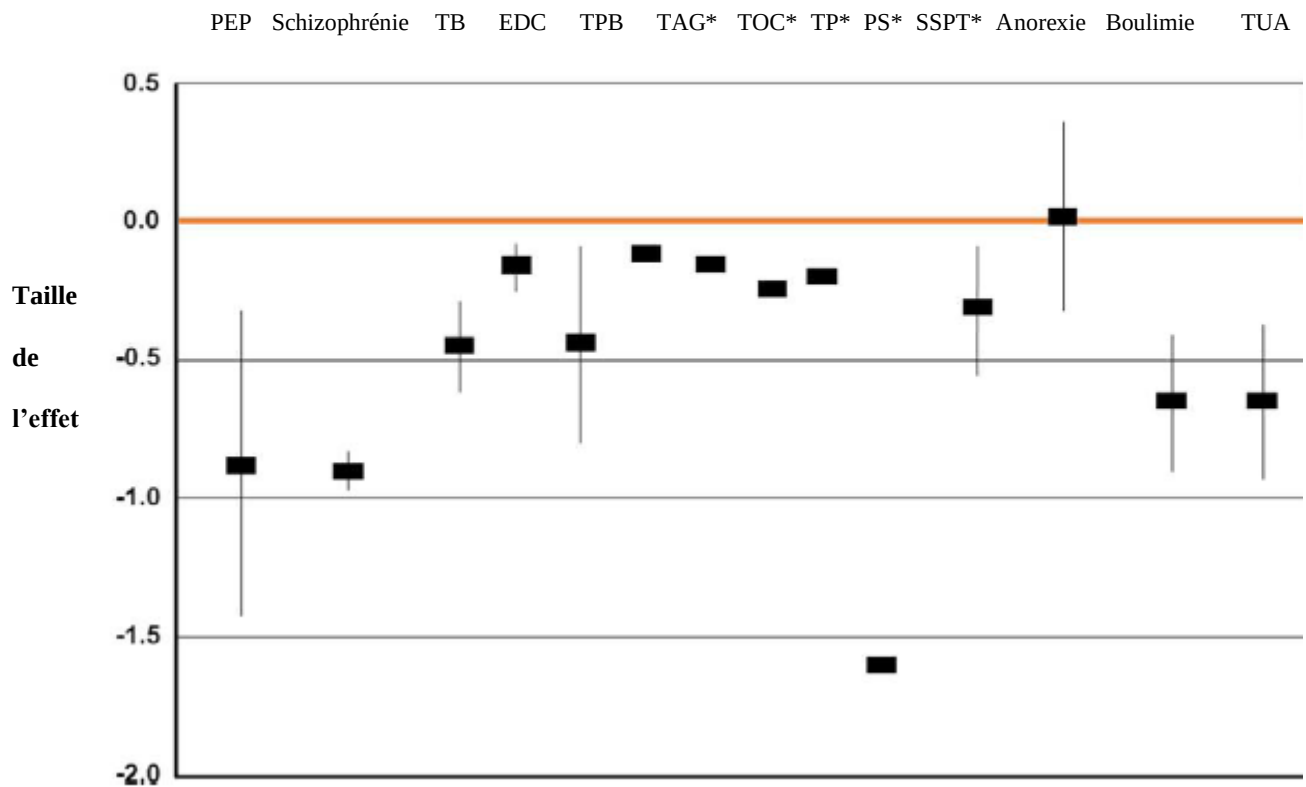


Figure 26. Estimations de l'ampleur de l'effet de la reconnaissance des émotions faciales et intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants pour les conditions cliniques par rapport aux témoins sains. *Données de l'IC à 95 % non disponibles. (Adapté de Cotter et col., 2016, (603)). PEP : premier épisode psychotique ; TB : trouble bipolaire ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; TPB : trouble de personnalité borderline ; TAG : trouble anxieux généralisé ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; TP : trouble panique ; PS : phobie sociale ; SSPT : trouble de stress post-traumatique ; TUA : trouble de l'usage d'alcool ; TUS : trouble de l'usage de substance (hors alcool).

L'altération du fonctionnement social est une caractéristique importante de la dépression (606, 607). Les patients avec une dépression montrent une diminution de leurs interactions sociales (608, 609, 610) et prennent moins de plaisir dans ces interactions (611). La plupart des études s'intéressant aux fonctions cognitives sociales ont principalement portées sur des indices pertinents tels que les expressions faciales. Une méta-analyse récente a montré une altération de la reconnaissance des affects sur les visages chez les patients avec un épisode dépressif majeur que ce soit pour la peur, la colère, le dégoût, la joie, la surprise mais pas la tristesse (612). Dans la littérature, un effet très souvent rapporté est le biais d'interprétation négatif qui correspond à la tendance des patients avec une dépression d'interpréter une expression faciale d'une manière plus négative par rapport au sujet sain. Ce billet d'interprétation a été

rapportés à plusieurs reprises comme le souligne la revue systématique publiée par Bourke et coll., 2010 (613).

De façon intéressante, les patients ne semblent pas présenter un déficit de perception de la reconnaissance dans toutes les expressions faciales. Des données suggèrent que les altérations concernant la reconnaissance des affects sur les visages représentent un problème de sensibilité envers les expressions faciales négatives. Il a été montré à plusieurs reprises que les patients avec une dépression perçoivent des visages neutres comme négatifs. Dans ce contexte, un sujet présentant un visage neutre ou ambigu sera interprété comme étant triste (614, 615, 616), dégoûté (617), et/ou effrayant (617, 618). Par ailleurs, ils vont plus souvent avoir tendance à classer des expressions faciales de bonheur comme étant neutre par rapport aux sujets contrôles (619, 620). L'intensité de l'expression faciale apparaît également avoir une importance dans le processus de reconnaissance. En effet, des études ont montré que des patients avec une dépression vont faire plus d'erreurs que les sujets contrôles pour étiqueter des expressions faciales avec une faible intensité (621, 622). De plus, ces patients nécessitent une intensité émotionnelle plus importante pour identifier des expressions de joie (29, 605, 623) et une intensité plus faible pour identifier les expressions de tristesse (605, 610, 624).

Etant donné l'évolution dans les moyens de communication, les signaux sociaux sont souvent transmis en utilisant une seule modalité, par exemple, via la modalité visuelle dans les messages. Par conséquent, les signaux de communication sociale via des modalités autres que l'expression faciale sont devenus importants dans les relations. Le processus émotionnel auditif, une autre modalité peut être divisé en un processus d'information émotionnelle verbale (via le contenu sémantique) et l'information émotionnelle non-verbale (via la prosodie). D'une manière comparable à ce qui est observé pour la perception des affects, les patients avec une dépression montre un biais négatif envers des informations prosodiques ambiguës tel qu'un stimulus représentant la surprise (625), une altération de la reconnaissance d'un stimulus prosodique avec une valence positive et négative (626, 627) ainsi que des vocalisations non-verbales telles que des cris (628). Des patients hospitalisés montrent seulement une altération de la perception de la prosodie affective lorsqu'il y a une inadéquation entre la nature

émotionnelle du ton de la voie et le contenu sémantique (626), ce qui a été relié à une dysfonction exécutive. Alors que les adultes avec une dépression n'ont pas montré d'altération de l'identification du contenu prosodique dans des phrases sémantiquement neutre (626), les enfants avec une dépression présente un problème de catégorisation du ton émotionnel qui concorde avec le contenu sémantique de la phrase (629).

3. Théorie de l'esprit

Pour rappel, la théorie de l'esprit désigne la capacité mentale d'inférer des états mentaux à soi-même et à autrui et de les comprendre (630). La théorie de l'esprit comporte une composante cognitive et une autre affective. La composante cognitive, encore appelé « mentalisation » se réfère à la capacité d'inférer les croyances et les intentions des autres alors que la composante affective se réfère à la capacité d'inférer l'état émotionnel des autres (630). En ce qui concerne les études s'intéressant à la théorie de l'esprit chez des patients avec une dépression, une revue récente publiée par Berez et coll. (2016) rapporte de nombreuses contradictions entre les études et qu'aucune conclusion ne peut être tirée (631). Malgré ces contradictions, des études suggèrent une altération de la composante affective (632, 633, 634, 635, 636).

La revue systématique de Cotter et coll. (2018), bien que les tailles d'effet ne soient pas directement comparables d'un état clinique à l'autre (en raison des différences méthodologiques entre les études et dans les procédures de méta-analyse), montre des déficits cohérents et statistiquement significatifs dans la théorie de l'esprit dans les différentes conditions psychiatriques (Fig. 27, 603).

Troubles Psychiatriques

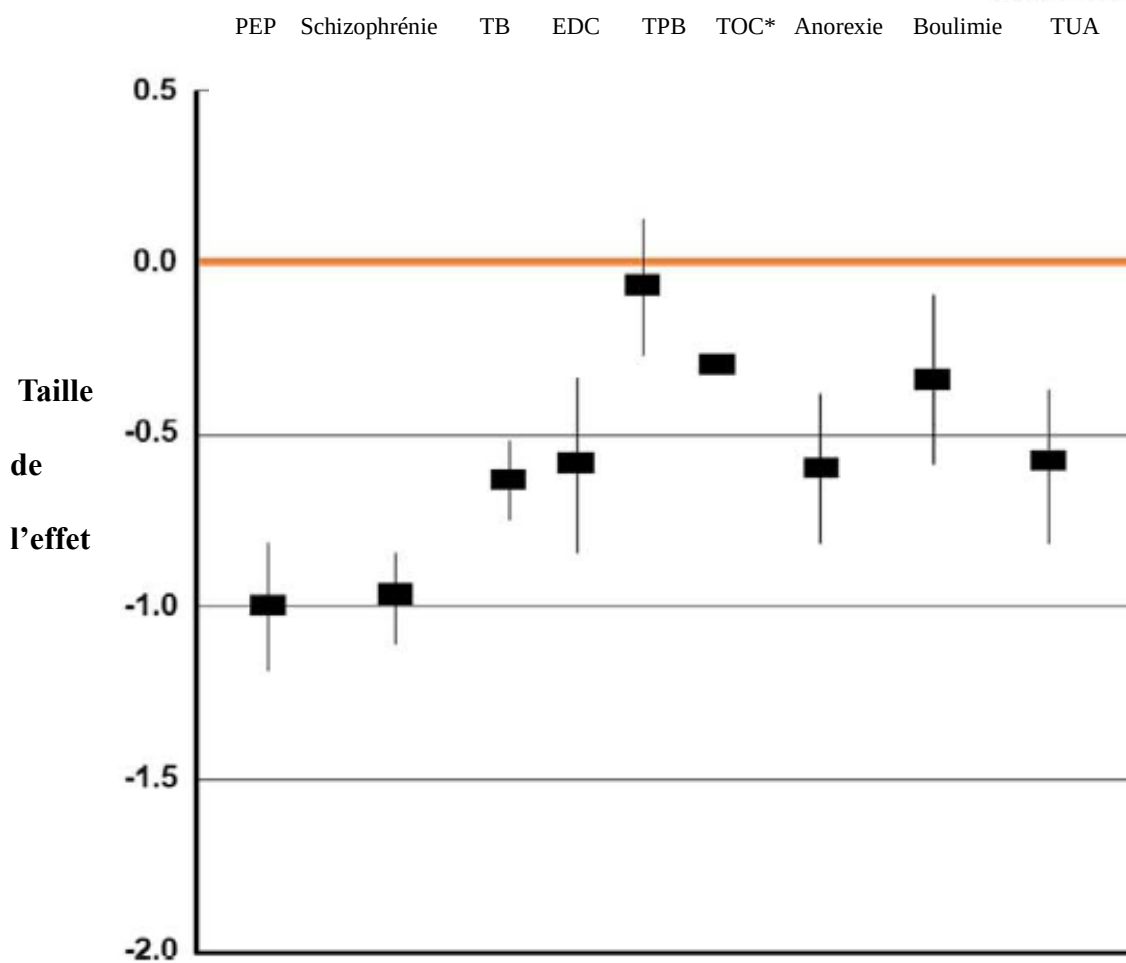


Figure 27. Estimations de l'ampleur de l'effet de la théorie de l'esprit et intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants pour les conditions cliniques par rapport aux témoins sains. *Données de l'IC à 95 % non disponibles. (Adapté de Cotter et col., 2016, (603)). PEP : premier épisode psychotique ; TB : trouble bipolaire ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; TPB : trouble de personnalité borderline ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; TUA : trouble de l'usage d'alcool.

Une étude a observé que les patients avec une dépression étaient précis sélectivement dans l'identification des états émotionnels négatifs alors qu'ils ne différaient pas en termes de performances pour les états émotionnels neutres et positifs par rapport aux sujets témoins (637). Dans une autre revue publiée en 2014, il a été suggéré que les déficits de la théorie de l'esprit dans la dépression sont centrés sur les processus émotionnels et non cognitifs (27). Cependant, des études laissent penser que les patients présentant une dépression ont des difficultés également dans les tâches explorant la composante cognitive de la théorie de l'esprit (633, 636, 638). Ces patients semblent être diminué dans leur capacité

d'interprétation des interactions sociales pour les états mentaux de premier et de deuxième ordre (638) et l'identification des faux pas dans les situations sociales (633, 636). La dépression est également associée à une moindre conscience émotionnelle en ce qui concerne les pensées des autres mais pas leurs états émotionnels (639). Seulement une étude a montré que les déficits dans le domaine cognitif sont limités à des difficultés d'intégrer les informations contextuelles au sujet des autres ou des séquences d'événements (637) alors que trois autres études ne montrent aucune différence dans le domaine cognitif de la théorie de l'esprit entre les patients et les sujets contrôles (356, 637, 641).

4. Empathie

Les troubles du fonctionnement social sont courants chez les personnes présentant des niveaux cliniques de dépression (606), et peuvent persister après la rémission d'un épisode dépressif (205). Les troubles du fonctionnement social précèdent non seulement la dépression (642), mais empêchent également l'apparition d'interactions positives avec les autres qui pourraient contribuer à atténuer les périodes de stress (643). Les troubles durables du fonctionnement social contribuent probablement à la nature récurrente et parfois chronique de la dépression. Pourtant, les mécanismes qui sous-tendent la relation bidirectionnelle entre les troubles du fonctionnement social et la dépression restent mal compris. Un mécanisme possible pourrait impliquer l'empathie (644), car de faibles capacités empathiques peuvent influencer négativement les interactions sociales et les capacités de chacun à assurer les fonctions qui lui sont attribuées.

L'empathie affective, la capacité à éprouver et à partager les émotions des autres, et l'empathie cognitive, c'est-à-dire la capacité à prendre du recul et à comprendre les émotions d'une autre personne (645, 646), est associée à des résultats interpersonnels positifs, notamment de meilleures relations avec les amis et les partenaires et des comportements prosociaux (647, 648, 649). Cependant, paradoxalement, il a été démontré que des niveaux élevés d'empathie affective sont associés à des symptômes dépressifs élevés (650, 651, 652, 653), ce qui entraîne des difficultés cliniquement significatives dans le fonctionnement social (606) et une déficience fonctionnelle substantielle dans divers autres domaines importants de la vie (654).

L'empathie affective peut conduire soit à la sympathie, définie comme une réaction émotionnelle orientée vers autrui qui implique des sentiments de préoccupation et de chagrin pour une autre personne, soit être liée à une détresse personnelle - une réaction émotionnelle d'aversion auto-orientée à l'état ou à la condition d'une autre personne (655, 656). Il a été démontré que des niveaux élevés d'empathie affective et de détresse empathique sont associés à des symptômes dépressifs chez les adolescents et les adultes (par exemple, 650, 651, 652, 657). En revanche, l'empathie cognitive s'est avérée sans rapport ou négativement liée aux symptômes dépressifs (par exemple, 650, 651, 652).

En effet, Chambliss et coll. (2012) ont déjà constaté que la dépression est associée à une empathie limitée pour les succès des autres (658). Schreiter et coll. (2013) ont passé en revue des études sur l'empathie et la dépression (651). Leurs résultats n'ont pas identifié de relation claire entre la dépression et la préoccupation empathique, un aspect de l'empathie affective. Cependant, la dépression était positivement liée au stress empathique, un aspect de l'empathie affective représentant la contagion émotionnelle et la douleur partagée lors de la perception d'autrui dans des situations difficiles. De plus, la dépression était négativement liée à l'empathie cognitive.

5. Style attributionnel

La relation entre le style d'attribution et la dépression est bien établie. Selon les théories séminales sur la dépression, telles que le modèle de l'impuissance acquise reformulé (659) et le modèle du désespoir (660), le style attributif négatif des individus peut contribuer à la vulnérabilité pour la dépression actuelle et future. Le style attributif fait référence à une caractéristique cognitive de la personnalité qui reflète la façon dont les individus expliquent habituellement les événements positifs et négatifs qu'ils rencontrent (391, 659). Le style attributif est toujours conceptualisé selon trois dimensions : interne par rapport à externe (que les attributions se rapportent à des causes internes ou externes au soi), stable par rapport à instable (que les attributions se rapportent à des causes qui persistent dans le temps ou non), et global par rapport à spécifique (que les attributions affectent de nombreuses ou de rares situations ; (659). Plusieurs mesures ont été conçues pour évaluer le style d'attribution des individus, comme le Questionnaire sur le style d'attribution (388), le Questionnaire élargi sur le style d'attribution (399), le Questionnaire sur le

style cognitif (392), le Children's Attributional Style Questionnaire et sa version révisée (661, 662), le Children's Attributional Style Interview (663). Ces mesures ont été conçues sur la base soit du modèle de l'impuissance acquise reformulée, soit du modèle du désespoir.

À ce jour, trois méta-analyses ont examiné la corrélation entre le style d'attribution et la dépression (664, 665, 666). Bien qu'elles fassent état d'effets positifs allant de faibles à moyens, les corrélations pour chaque dimension diffèrent de manière inattendue (.21-.26 pour l'interne ; .20-.22 pour le stable ; .22 pour le global ; .27-.41 pour les causes composites). Cela peut s'expliquer par le fait qu'aucune étude n'ait examinée l'homogénéité et le biais de publication qui ont une influence sur la validité de la méta-analyse. En outre, Gladstone et Kaslow (1995) et Joiner et Wagner (1995) ont obtenu des résultats incohérents pour la dépression chez les enfants et les adolescents, ce qui suggère que d'autres facteurs n'ont peut-être pas été pris en compte (664, 665). De plus, près de 20 ans se sont écoulés depuis la publication des trois méta-analyses, qui ont examiné un très grand nombre d'études. Des logiciels avancés, tels que Comprehensive Meta-Analysis 2.0 (CMA 2.0) permettent désormais de faire des estimations plus précises. Lorsque les attributions ayant des causes internes, stables, globales et composites sont prises en compte et que la somme des trois dimensions est calculée séparément, il est possible de calculer ensuite un score composite en additionnant les valeurs des trois dimensions ou uniquement les causes stables et globales (selon la pertinence de chaque étude), les scores élevés indiquant un style d'attribution dépressif. Les résultats suggèrent que les causes internes, stables, globales et composites sont positivement associées à la dépression ($r = 0,154, 0,252, 0,238, 0,333$, respectivement), ce qui est conforme à la prédiction de base des modèles d'attribution de la dépression et aux méta-analyses précédentes. Lorsque la relation entre le style d'attribution et la dépression est analysée, il est constaté que les causes internes étaient plus faiblement associées à la dépression et avaient une petite taille d'effet. Cependant, les causes stables, globales et composites avaient une taille d'effet moyenne. Cela suggère que seule la somme des scores des causes stables et globales peut représenter tous les styles d'attribution, considérant que des recherches antérieures ont montré que les causes stables et globales sont plus fortement associées à la dépression que la dimension interne de l'attribution. En outre, Abramson et ses collègues (1989) ont

suggéré que la dimension interne d'attribution a une relation plus forte avec l'estime de soi que la dépression (660).

6. Métacognition

Un nombre croissant de recherches a mis en évidence que la métacognition est associée au développement et à l'entretien de troubles psychologiques. Une approche importante à cet égard est illustrée par le modèle S-REF (Self-Regulatory Executive Function), proposé par Wells et Matthews (1996) (667). La principale caractéristique de ce modèle est qu'il met en évidence le processus de transdiagnostic impliqué dans les troubles émotionnels. L'accent n'est pas mis sur les symptômes ou le diagnostic, mais plutôt sur les croyances métacognitives dysfonctionnelles et les stratégies d'autorégulation émotionnelle qui les sous-tendent. En fait, la vulnérabilité et la prolongation des troubles sont associées à un style de pensée non spécifique, appelé syndrome cognitif attentionnel (SCA) (668, 669).

Le SCA consiste en des stratégies d'adaptation dysfonctionnelles qu'une personne utilise pour tenter de gérer des pensées et des sentiments stressants. Ces stratégies comprennent l'inquiétude, la rumination, la surveillance des menaces, les stratégies de contrôle de la pensée, l'évitement et la recherche de réassurance (670). Le modèle suggère en outre que le SCA découle des croyances métacognitives positives et négatives d'une personne, c'est-à-dire des croyances sur la cognition.

Les métacognitions positives sont des croyances sur la nécessité de s'engager dans des activités du SCA, par exemple, "L'inquiétude m'aide à rester préparé", "S'inquiéter m'aide à faire face" ou "S'inquiéter m'aide à résoudre les problèmes", tandis que les métacognitions négatives sont des croyances sur l'incontrôlabilité et la dangerosité des pensées et des sentiments, par exemple, "Je n'ai aucun contrôle sur mon inquiétude/rumination", "Mon inquiétude est dangereuse pour moi" et "Mon inquiétude pourrait me rendre fou" et "Sentir que cela signifie que je perds la tête" (670).

Outre les croyances cognitives négatives spécifiques, on pense que les croyances métacognitives favorisent également la dépression. Selon le modèle métacognitif de Wells (671), la dépression reflète des croyances métacognitives biaisées, conduisant à un style de pensée générique, le "syndrome cognitif

attentionnel", qui consiste en une réflexion prolongée sous forme d'inquiétude, de rumination, de concentration sur la menace, d'auto-concentration accrue et de stratégies d'adaptation contre-productives. Même s'il existe différentes définitions de la "métacognition" (672, 673) la plupart des auteurs comprennent les métacognitions comme des croyances concernant les fonctions cognitives associées à la surveillance et au contrôle des pensées (367, 674, 675). En bref, la "métacognition" est définie comme la connaissance de ses propres processus de pensée. Le plus souvent, les croyances métacognitives auto-évaluées en matière de dépression ont été mesurées à l'aide du Questionnaire métacognitif-30 (MCQ-30 ; 383). Les croyances métacognitives positives concernant l'inquiétude et la rumination (PB, par exemple, "S'inquiéter m'aide à éviter les problèmes à l'avenir"), les croyances métacognitives négatives concernant l'incontrôlabilité de la rumination (NB, par exemple, "Mon inquiétude est dangereuse pour moi"), et les croyances métacognitives concernant la nécessité de contrôler ses pensées (NFC, par exemple, "Si je ne contrôlais pas une pensée inquiétante, et qu'elle se produisait, ce serait ma faute") semblent jouer un rôle particulier dans la dépression (676). Des études transversales ont montré des associations significatives entre les croyances métacognitives, les symptômes dépressifs et la rumination (677, 678, 679 ; 680, 681). Cependant, les études transversales ne sont manifestement pas appropriées pour établir des liens de causalité. Plusieurs études longitudinales suggèrent que PB, NB et NFC prédire la gravité de la dépression (676, 682, 683). Les résultats devraient être interprétés avec prudence cependant, car aucune de ces études longitudinales n'ont utilisé un échantillon clinique et parce que les résultats peuvent diverger entre les études cliniques et non cliniques (679).

En ce qui concerne la stabilité, notre hypothèse a été confirmée : les croyances métacognitives mal adaptées sont plus stables et présentent moins de changements à long terme que les croyances cognitives mal adaptées. Ainsi, les croyances métacognitives mal adaptées devraient être considérées comme un important facteur de vulnérabilité sous-jacent à la dépression. Nos conclusions soutiennent l'hypothèse de Halvorsen et coll. (2015) selon laquelle les croyances métacognitives négatives pourraient présenter des caractéristiques ou produire des effets cicatriciels qui rendent les individus susceptibles de souffrir de dépression ou vulnérables à une rechute (677).

D. Conséquences des troubles de la cognition sociale la dépression

1. Impact sur la fonction psychosociale

La cognition sociale est étroitement liée au concept de fonctionnement psychosocial. On peut cependant les distinguer. La cognition sociale est le mécanisme par lequel les informations socialement pertinentes sont traitées et utilisées, tandis que le fonctionnement psychosocial décrit plus largement l'interaction entre un individu et son environnement, y compris les interactions sociales et les relations interpersonnelles (684). Certains auteurs ont tenté de quantifier l'impact des troubles des cognitions sociales sur le fonctionnement psychosocial des personnes présentant un EDC. Ces résultats sont résumés ci-dessous en ce qui concerne les thèmes qui ont été les plus étudiés à savoir : la performance sociale, la performance émotionnelle/empathique, le fonctionnement cognitif et la qualité de vie.

a. Performance sociale

Il existe de plus en plus de données suggérant que les styles interpersonnels agressifs et trop assujettis peuvent réduire la qualité des interactions sociales et contribuer à la chronicité des troubles dépressifs majeurs (685).

Bien qu'il n'existe pas à ma connaissance d'études examinant directement le lien entre la cognition sociale et le style interpersonnel, des résultats montrant un soutien indirect à cette relation ont émergé. Par exemple, Szanto et coll. (2012) rapportent que les participants dépressifs âgés ayant une mauvaise reconnaissance des affects faciaux faisaient preuve d'une plus grande hostilité et avaient des réseaux sociaux plus restreints, caractérisés par une moins bonne communication avec la famille et moins d'amis proches, par rapport à ceux ayant une meilleure reconnaissance des affects (686). De même, Derntl et coll. (2011) ont constaté que les sujets avec un EDC présentaient une plus grande sensibilité à la détection des émotions de peur, ainsi qu'un retrait accru face aux stimuli émotionnels (687). Bien que ces résultats indiquent une contribution négative de la cognition sociale sur la performance sociale, aucune de ces études n'a évalué statistiquement l'association entre ces caractéristiques, ce qui souligne la nécessité d'approfondir la recherche dans ce domaine.

La dépression semble exercer un effet négatif sur la capacité de résolution de problèmes sociaux (688), une caractéristique qui peut s'expliquer mécaniquement par une mauvaise perception sociale. Un certain soutien à cette notion a été trouvé par Radke et coll. (2013), qui ont évalué la capacité de résolution de problèmes sociaux en utilisant un jeu d'ultimatum électronique où les expressions faciales affectives étaient appariées à des propositions dans le jeu (689). Les patients dépressifs ont rejeté un pourcentage significativement plus élevé de propositions que les témoins, ce qui suggère que l'émotion faciale est un facteur médiateur important dans les décisions sociales relatives à la loyauté. On suppose que ces difficultés à évoluer dans des situations sociales contribuent à une mauvaise humeur et à une baisse de l'estime de soi. Cette explication est cohérente avec les théories comportementales de la dépression (690), où les mauvais résultats sociaux renforcent les comportements inadaptés tels que le retrait ou l'isolement et perpétuent l'état dépressif.

Il convient de noter que la relation entre la reconnaissance des affects faciaux et les résultats fonctionnels n'est pas unanime dans la littérature, certaines études ne parvenant pas à démontrer une quelconque association entre la performance cognitive sociale et le fonctionnement psychosocial. Par exemple, Loi et coll. (2013) n'ont trouvé aucune association entre l'interprétation du langage corporel et l'adaptation sociale (691).

Compte tenu de cette divergence des résultats, du manque de réplification des résultats et des limites des preuves indirectes disponibles, la relation entre la cognition sociale et la performance sociale doit être considérée comme spéculative.

b. Performance émotionnelle et empathique

Bien qu'il y ait très peu de recherches empiriques sur la relation entre la cognition sociale et le traitement des émotions, la réponse des patients déprimés aux stimuli sociaux en général a reçu une attention considérable. Les personnes avec un EDC ont plus de difficultés que les témoins à ignorer la dimension émotionnelle des expressions faciales (692) ce qui suggère une sensibilité accrue aux indices

sociaux émotionnels. Les personnes avec un EDC sont également plus susceptibles que les témoins d'estimer que les expressions faciales ne sont pas dignes de confiance (693) et sont plus susceptibles d'agir de manière craintive - par exemple en se figeant ou en se crispant - en réponse à des stimuli faciaux émotionnels (694). Ces réactions entraînent probablement une diminution du désir d'interaction sociale et réduisent la qualité des relations interpersonnelles, soulignant la nécessité d'approfondir les recherches dans ce domaine.

Il existe des études suggérant que les patients déprimés peuvent éprouver un niveau d'empathie réduit par rapport aux personnes non déprimées (695, 696, 697). En fait, le degré d'empathie conservé alors que l'on est en dépression aiguë pourrait être un facteur de protection. Une plus grande empathie chez les patients déprimés a été associée à un meilleur fonctionnement psychosocial, notamment en ce qui concerne l'amélioration de la résolution de problèmes sociaux (688). Un lien entre l'empathie et la capacité sociale a été identifié dans la sous-population des mères déprimées, qui ont plus de difficultés à identifier correctement l'émotion faciale du nourrisson (698, 699) et répondent au nourrisson par moins de comportements de réconfort ou plus d'évitement par rapport aux mères non déprimées (700). Il semble également que les femmes déprimées ayant une plus grande capacité de théorie de l'esprit sont moins susceptibles d'avoir des comportements de dépendance ou d'évitement. Les femmes déprimées ayant une plus grande capacité de théorie de l'esprit sont moins susceptibles d'avoir des styles d'attachement émotionnel dépendants ou anxieux (701). Cela suggère que la théorie de l'esprit peut être précieuse pour un fonctionnement émotionnel plus élevé dans la vie quotidienne, par exemple en réduisant la dépendance aux autres. Cependant, compte tenu de la base de données probantes limitée actuellement dans ce domaine, ces résultats doivent à nouveau être considérés comme préliminaires.

2. Fonctionnement cognitif général

Les performances cognitives objectives et subjectives sont des composantes essentielles de la fonction psychosociale, car toutes deux partagent des liens étroits avec les capacités professionnelles ou sociales et contribuent aux sentiments subjectifs d'engagement et de concentration (25). La performance cognitive sociale dans les populations présentant un EDC semble également liée à la capacité cognitive

générale. Des déficits dans la théorie de l'esprit (638, 702) et l'interprétation de la prosodie (626) ont été associées à des difficultés de performance dans les domaines cognitifs du fonctionnement exécutif et de la mémoire de travail. En particulier, ces études ont montré que les déficits de fluidité verbale et d'inhibition sont liés à la théorie de l'esprit, ce qui indique une interaction négative mutuelle entre la cognition sociale et la fonction cognitive générale. De même, une flexibilité cognitive plus faible était associée à de moins bonnes performances à la fois dans la reconnaissance des affects faciaux et la théorie de l'esprit (703). En ce qui concerne la mémoire de travail, Levens et Gotlib (2010) ont constaté que les participants avec un EDC étaient plus rapides que les témoins à intégrer un contenu triste dans une tâche de mémoire de travail, mais plus lents à relier des stimuli émotionnels plus complexes dans la mémoire de travail (704). La mémoire de travail peut en outre être affectée par des niveaux élevés de risque de suicide dans une population présentant un EDC. En effet, Xie et coll. (2018) ont détecté une association entre les idées suicidaires et une capacité de mémoire de travail globale plus faible pendant une tâche de reconnaissance des affects faciaux (705). En outre, Knight et Baune (2018b) ont constaté qu'une mauvaise interprétation de la prosodie était liée à une fonction cognitive subjective plus faible chez les personnes présentant un EDC en rémission (25).

Il convient de noter que certains résultats contradictoires n'ont détecté aucune corrélation entre les performances des patients avec un EDC dans des tâches cognitives sociales et leur fonctionnement neurocognitif (701, 706, 707). Une étude a même rapporté le résultat contre-intuitif selon lequel une meilleure capacité de planification était associée à une moins bonne performance de reconnaissance des affects faciaux dans un groupe de sujet avec un EDC (703).

Les altérations de la cognition sociale ont également un impact sur les mesures de la qualité de vie dans l'EDC. Par exemple, une performance réduite de la théorie de l'esprit chez les patients avec un EDC était associée à un score plus faible de l'évaluation globale du fonctionnement (708). À l'inverse, une plus grande précision de reconnaissance des expressions faciales exprimant la joie était liée à une meilleure autoévaluation du bien-être personnel, du fonctionnement social et de la gravité des symptômes (549). Une altération de la capacité à mentaliser est également associée à des difficultés autodéclarées

d'ajustement social dans les domaines du fonctionnement psychosocial liés au travail, aux loisirs et aux relations familiales (709). Enfin, Knight et Baune (2018b) ont démontré que l'interprétation de la prosodie, mais pas la reconnaissance des affects faciaux ou l'interprétation du sens, était associée à des déficits fonctionnels distincts dans les domaines du fonctionnement professionnel et des relations interpersonnelles (25).

Chez les personnes âgées présentant un EDC, Phillips et coll. (2010) ont constaté que l'étiquetage des émotions était un facteur de risque important de la qualité de vie (710). Cependant, dans une population âgée, il faut tenir compte du fait que les maladies cérébrales organiques du cerveau (par exemple, la maladie des petits vaisseaux cérébraux) peuvent contribuer à une altération de la capacité d'étiquetage des émotions ou de la qualité de vie, indépendamment de la dépression. D'autres recherches sur les populations âgées sont nécessaires pour distinguer l'effet de la cognition sociale des facteurs de confusion organiques potentiels.

E. Effet des thérapeutiques sur les troubles cognitifs de la dépression

Comme nous l'avons vu précédemment, les déficits cognitifs à la fois pour les cognitions froides et chaudes ont un impact considérable avec une profonde altération psychosociale. Les effets comprennent notamment de l'absentéisme, une productivité professionnelle et une qualité de vie réduites, une augmentation du stress et du fonctionnement social ainsi qu'une diminution de la capacité à accomplir les tâches de la vie quotidienne. Les batteries cognitives indiquent que les difficultés de processus cognitifs existent à la fois pendant la phase aigüe de l'épisode dépressif mais également lors de la phase de rémission avec jusqu'à 95 % des patients pouvant rapporter des problèmes de cognition globale. Dans l'ensemble des troubles de l'humeur, 50 à 70 % des patients en rémission présentent des troubles cognitifs (711). Dans ce contexte, certains auteurs suggèrent que la cognition et l'obtention d'une rémission des troubles cognitifs est une priorité pour les patients présentant un trouble psychiatrique et notamment un trouble dépressif (21, 24, 461, 712). Il apparaît donc important de pouvoir faire un état des lieux de l'efficacité sur le dysfonctionnement cognitif des traitements utilisées pour traiter les patients avec une dépression et de s'intéresser aux nouvelles pistes thérapeutiques. Dans un premier point nous

allons nous intéresser aux effets des différentes stratégies thérapeutiques sur le dysfonctionnement des neurocognitions puis dans un second sur les cognitions sociales.

1. La neurocognition

a. Approches pharmacologiques

Les Antidépresseurs

Considérations générales

Dans le domaine de la cognition, les antidépresseurs ont été rapportés pour avoir des effets positifs modestes sur l'attention partagé, les fonctions exécutives, la mémoire immédiate, la vitesse de traitement, la mémoire récente et l'attention soutenue uniquement chez les patients dépressifs (713). Ils n'ont aucun effet significatif chez les sujets non dépressifs. A noter cependant, que bien qu'un effet positif du traitement sur plusieurs domaines cognitifs ait été trouvé chez les patients, il n'est pas précisé s'ils retrouvent leur niveau d'avant l'épisode dépressif. Des analyses en sous-groupes pour les différentes classes d'antidépresseurs pour chaque domaine cognitif montrent que la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la classe des inhibiteurs de la sérotonine et noradrénaline ont les effets positifs les plus consistants (714).

Par ailleurs, certaines études suggèrent que beaucoup d'antidépresseurs peuvent avoir moins d'effets sur la cognition que le placebo (509, 713, ; 715, 716). Cependant, la majorité des résultats provenant de ces études sont limités par des biais. On peut citer par exemple, un échantillon de faible taille, l'absence de groupe contrôle, le fait que l'évaluation de la cognition ne soit pas le critère d'évaluation principal (24). Toutefois, les données de la littérature concernant les effets des antidépresseurs restent conflictuelles et peu concluantes à cause de ces nombreux problèmes méthodologiques.

Dans la littérature lorsqu'il s'agit de considérer l'effet des antidépresseurs sur la cognition, il est important de pouvoir différencier les effets qui peuvent être dus à des mécanismes biologiques comme des changements au niveau des neurotransmetteurs ou des changements cérébraux structurels ou

fonctionnels (717), de ceux qui peuvent être secondaires à des effets sur l'humeur (718). Par conséquent, la question se pose de savoir si les antidépresseurs ont des effets directes ou indirectes sur les troubles cognitifs.

Dans ce contexte, certains chercheurs ont fait valoir que l'effet positif des antidépresseurs sur les performances cognitives des personnes déprimées est secondaire à l'amélioration des symptômes de l'humeur, qui améliore ensuite la motivation et la planification (403). Étant donné que les déficits de la mémoire, de l'attention, de la fonction exécutive et de la vitesse de traitement sont les plus souvent signalés par les personnes déprimées (410, 719, 720), l'effet positif modeste des antidépresseurs dans ces domaines pour les participants déprimés de l'étude actuelle ajoute du poids à cette suggestion.

Une autre possibilité, proposée par Harmer et coll. (2009), est qu'au niveau neuropsychologique, les antidépresseurs remédient aux biais affectifs négatifs chez les personnes déprimées (553). Les auteurs suggèrent que ces modifications des biais affectifs n'améliorent pas directement l'humeur, mais permettent plutôt une reconsolidation cognitive et psychologique ultérieure. Avec le temps, cet effet pourrait conduire à une plus grande réactivité et à une amélioration de l'humeur, ainsi qu'à une diminution du retrait social et professionnel. Harmer et coll. (2009) suggèrent que les changements dans les biais affectifs libèrent en fin de compte des ressources de traitement cognitif qui, à leur tour, améliorent la mémoire, l'attention et les capacités des fonctions exécutives (553).

Nous allons maintenant passer rapidement en revue les effets des différentes classes d'antidépresseurs.

Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Dans l'ensemble, les études évaluant l'efficacité des antidépresseurs tricycliques ont démontré qu'ils ne sont pas procognitifs. Bien que les personnes prenant de l'imipramine aient connu une amélioration significative de leur mémoire, des corrélations significatives ont également été obtenues entre les tâches de mémoire et les mesures des symptômes dépressifs, ce qui suggère que l'imipramine n'améliore pas directement la mémoire (721). De plus, l'amitriptyline peut avoir des effets négatifs

importants sur la mémoire (722). Les études admissibles qui ont examiné les ATC étaient limitées par la taille relativement petite de leur échantillon et leur courte durée, et aucune des études évaluant l'efficacité des ATC n'a examiné leur effet sur la capacité fonctionnelle. De plus, ces études comportaient des mesures objectives de la cognition différentes, ce qui peut expliquer des résultats différents d'une étude à l'autre. Néanmoins, des recherches supplémentaires sur l'efficacité des ATC pour les troubles cognitifs ne sont pas justifiées, car les études ont toujours démontré que les ATC, tels que l'amitriptyline et la clomipramine, ont des taux d'acceptabilité plus faibles que les autres antidépresseurs efficaces (217). Compte tenu des propriétés anticholinergiques responsable de sédation et antihistaminiques des ATC, il n'est pas surprenant qu'ils soient généralement considérés comme présentant le plus grand risque de troubles cognitifs (723, 724).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et agents sérotoninergiques.

En général, les différentes études publiées laissent supposer que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine anciens, tels que la fluoxétine et la fluvoxamine, ne sont pas procognitifs, mais que les agents sérotoninergiques plus récents peuvent exercer des effets positifs sur le fonctionnement cognitif (725). L'escitalopram entraîne une amélioration des fonctions exécutives, de l'attention, de la vitesse de traitement, de la mémoire verbale et de la mémoire non verbale, mais une détérioration de la fluidité verbale (726). Cependant, des études récentes ont montré que l'escitalopram est inférieur à d'autres nouveaux antidépresseurs, comme la vortioxétine et la duloxétine, pour ce qui est de l'amélioration des déficiences cognitives chez les adultes avec un EDC (475, 727). L'effet de la vortioxétine sur la cognition semble être largement direct et indépendant, plutôt qu'un épiphénomène de l'amélioration des symptômes dépressifs (320, 521), ce qui suggère que la vortioxétine pourrait être utilisée pour cibler spécifiquement les troubles cognitifs. L'efficacité procognitive de la vortioxétine est probablement due à sa capacité à moduler un large éventail de neurotransmetteurs (c'est-à-dire la dopamine, la norépinéphrine, l'acide aminobutyrique) en plus de ses actions sérotoninergiques multimodales (521).

Les améliorations du fonctionnement cognitif avec la vortioxétine étaient positivement corrélées aux améliorations de la capacité fonctionnelle (728). Ce résultat est important, car l'EDC est systématiquement associé à une altération du fonctionnement global (729). Ainsi, parmi les agents sérotoninergiques, la vortioxétine a constamment démontré sa supériorité dans l'amélioration des troubles cognitifs et fonctionnels dans l'EDC (730).

En ce qui concerne la Sertraline, il a été montré que des doses comprises entre 50 et 200 mg peuvent entraîner des améliorations cognitives chez des patients présentant un EDC (731, 732). De plus dans ses études, la Sertraline entraîne également une amélioration mnésique chez les sujets non répondant sur le plan de l'humeur, indiquant que les effets sur la cognition peuvent être directs comme cela a également été suggéré par Tian et collaborateurs (2016) (733).

Plus récemment, une revue de la littérature et une méta-analyse réalisées récemment par Baune et collaborateurs (2018), ayant pour but d'évaluer les effets des antidépresseurs sur les dysfonctionnements cognitifs chez des patients présentant un EDC, mettent en évidence qu'il existe une large variabilité des mesures utilisées pour évaluer les fonctions cognitives (734). Ils recensent jusqu'à 86 tests cognitifs. Le test de substitution de symbole numérique (DSST) qui cible de multiples domaines de la cognition et qui est reconnu comme étant sensible au changement, a été utilisé dans les 12 essais contrôlés randomisés intégrés. Parmi les différents antidépresseurs utilisés, seuls la duloxétine, la Sertraline et la vortioxétine montrent une amélioration des performances dans le test par comparaison au groupe placebo et cette amélioration est significative que pour la vortioxétine (Fig. 28).

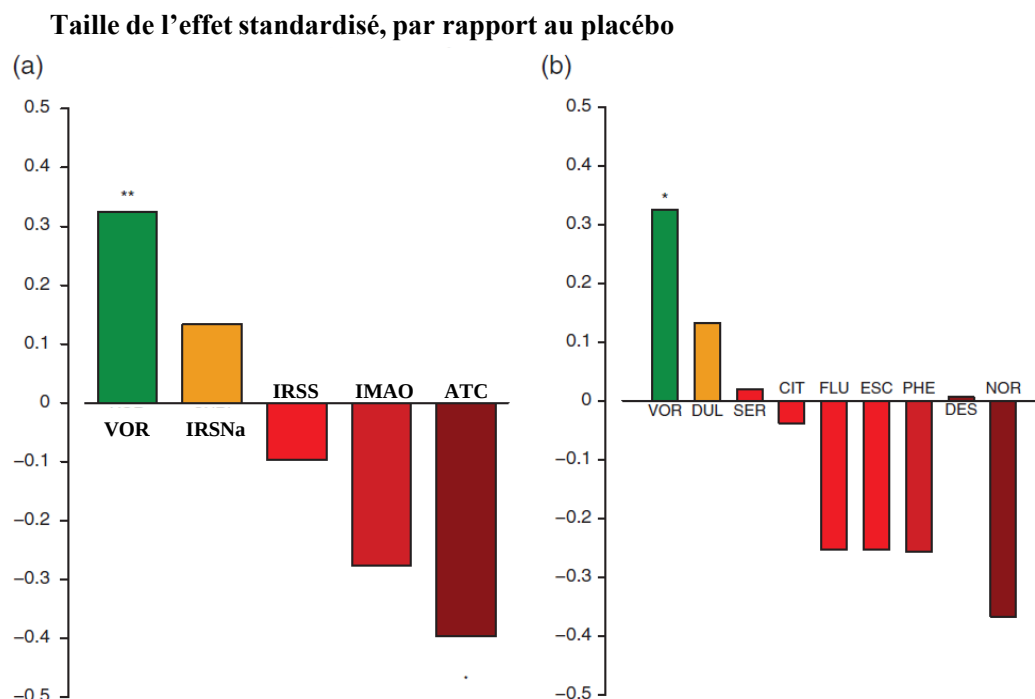


Figure 28. Différence moyenne standardisée vs placebo (a) analyse par classe d'antidépresseur et (b) analyse par molécule. Abréviations : CIT, citalopram ; DES, désipramine ; DUL, duloxétine ; ESC, escitalopram ; FLU, fluoxétine ; IMAO, inhibiteur de la monoamine-oxydase ; NOR, nortriptyline ; PHE, phénelzine ; SER, sertraline ; IRSNa, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IRSS, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; ATC, antidépresseurs tricycliques ; VOR, vortioxétine. * $P < .05$; ** $P < .01$. D'après Baune et coll.

Concernant la Vortioxétine malgré les effets pro-cognitifs, la food and drug administration (FDA) a refusé dans un premier temps de lui accorder l'indication pour le traitement des troubles cognitifs associés à la dépression (735). Depuis, la FDA a accordé une nouvelle application de la Vortioxétine dans le traitement du dysfonctionnement cognitif dans la dépression, plus précisément dans la vitesse de traitement.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine et inhibiteurs de la recapture de la norépinéphrine (IRSN)

Les nouveaux inhibiteurs de recapture de sérotonine et noradrénaline sont supérieurs aux IRSN plus anciens (par exemple, la reboxétine) pour améliorer la cognition dans le trouble dépressif majeur. Par exemple, à la fois le lévomitnacipran et la desvenlafaxine non commercialisés en France et la

Venlafaxine, un des antidépresseurs plus récents, ont entraîné des améliorations significatives des mesures permettant d'évaluer le fonctionnement cognitif. En ce qui concerne la Venlafaxine, Trick et coll. (2004) ont étudié ses effets en les comparant à ceux obtenus avec un antidépresseur tricyclique, la dothiépine (736). Bien que les deux traitements aient obtenu des effets thérapeutiques et une efficacité clinique, la venlafaxine a montré une modeste amélioration de la cognition, mesurée par le test Critical Flicker Fusion (CFF), indiquant un effet stimulant du système nerveux central. À l'inverse, la dothiépine a été associée à une diminution de la performance au test CFF, potentiellement liée à sa pharmacologie anticholinergique et antihistaminique. Dans le cas du lévomitilnacipran, des améliorations plus importantes ont été constatées chez les personnes présentant des déficits cognitifs de base plus importantes (737), ce qui suggère l'utilité du médicament pour les personnes présentant un mauvais fonctionnement cognitif de base. De plus, le lévomitilnacipran et la desvenlafaxine ont montré leur efficacité dans l'amélioration des résultats fonctionnels chez les personnes présentant un EDC (737, 738, 739). Enfin, deux études ont démontré que la duloxétine améliore plusieurs domaines du fonctionnement cognitif. Cependant, dans une étude comparant son efficacité à celle de la vortioxétine et du placebo, aucune amélioration significative n'a été constatée sur les mesures de la cognition (740). Les divergences entre les études pourraient être dues à l'hétérogénéité des mesures cognitives utilisées et au fait que les deux premières études ne comprenaient pas de groupes témoins (475, 741). Néanmoins, une autre étude soutient les effets procognitifs de la duloxétine : un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, mené dans une population âgée présentant des EDC récurrents, a montré que la duloxétine entraînait une amélioration significative de la cognition globale (742).

Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

Il a été émis l'hypothèse que les antidépresseurs ayant des effets noradrénergiques puissants améliorent la cognition (285). Parmi les études publiées sur le sujet, il a été démontré que le bupropion avait des effets positifs sur la cognition, en particulier sur la mémoire et la vitesse de traitement. Les mécanismes communément suggérés de cette molécule sont l'inhibition de la recapture de la dopamine

et de la noradrénaline par le bupropion et son métabolite primaire, l'hydroxybupropion. Une étude a montré que huit semaines de traitement avec le bupropion amélioraient les performances neurocognitives chez des patients présentant un EDC et un risque de suicide concomitant. De plus, il a été démontré que cette molécule avait des effets supérieurs à ceux des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur la mémoire dans une étude naturaliste. Par ailleurs, il a été suggéré que l'amélioration de la mémoire verbale après un traitement par bupropion est associée à une plus grande amélioration du fonctionnement global. Toutefois, il faut noter que le Bupropion n'a pas l'AMM en France.

Molécules agissant sur les récepteurs NMDA

Parmi les autres systèmes de neurotransmission proposés, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les médicaments ciblant le système du glutamate pourraient représenter une alternative thérapeutique intéressante pour le TDM (161, 743), et les troubles cognitifs associés (744).

Les récepteurs aux glutamates NMDA peuvent être modulés via différents mécanismes, en agissant sur le site de fixation du glutamate, sur le site de fixation de la glycine ou encore en bloquant le canal ionique (745).

Parmi les composés pouvant bloquer le canal et avoir par conséquent un effet antagoniste des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la kétamine s'est avérée dans certains cas réduire rapidement les symptômes dépressifs du EDC chez l'adulte (246, 746).

Il a été proposé que les effets antidépresseurs soient partiellement médiés en ciblant les circuits neuronaux impliqués dans la fonction exécutive (747, 748). Plus précisément, en augmentant la formation des synapses et en favorisant leur stabilisation dans le cortex préfrontal (CPF), la kétamine améliorerait la mémoire de travail (749) et pourrait avoir des effets sur la vitesse de traitement, l'apprentissage verbale et l'attention soutenue (750). Dans l'étude de Murrough et coll. (2015), il est intéressant de noter que les personnes présentant un dysfonctionnement cognitif plus important avant le traitement à la kétamine sont plus susceptibles de répondre au traitement (mesuré par une réduction des scores de l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) (749). Cependant, dans certaines études, la kétamine

a été associée à des troubles cognitifs, une seule inhalation intranasale de kétamine entraîne un déficit cognitif à la fois dans le domaine de l'attention, des fonctions exécutives, de la mémoire verbale, deux heures après l'administration mais ces effets ne sont que transitoire puisqu'ils disparaissent à 24 heures (751). L'administration de la kétamine présente également des aspects pratiques kétamine, notamment l'observation et le titrage de la dose. De plus, certains individus trouvent les effets secondaires dissociatifs/psychotomimétiques difficiles à tolérer (246).

Les agents non antidépresseurs

Psychostimulant

Les agents stimulants ont également été étudiés pour leur efficacité à améliorer les déficiences cognitives dans les troubles dépressifs majeurs. Les déficits de la fonction exécutive présentent un intérêt particulier dans les EDC (752), car ils entraînent des problèmes importants pour faire face aux événements stressants de la vie (753, 754). La norépinéphrine et la dopamine sont des neurotransmetteurs importants impliqués dans le maintien des fonctions exécutives médiées par le cortex préfrontal (755) ; par conséquent, les agents qui modulent ces neurotransmetteurs peuvent améliorer la fonction exécutive dans les EDC (753). Dans ce contexte, il est rapporté que la lisdexamfétamine est convertie en un métabolite actif, la D-amphétamine, qui bloque la recapture des catécholamines, augmentant ainsi leur libération (755, 756). Par conséquent, la lisdexamphétamine pourrait être en mesure d'améliorer le fonctionnement cognitif du cortex préfrontal. Cependant, les effets d'un possible effet pro-cognitif de la lisdexamfétamine (LDX) dans le traitement de l'EDC n'ont pas encore été clairement établis (757). Il faut quand même noter qu'il a été montré que la LDX améliore le dysfonctionnement exécutif subjectif chez les patients présentant des symptômes dépressifs résiduels (758). De plus, un essai clinique évaluant l'effet pro-cognitif du LDX en add-on thérapie d'un traitement par IRSS, chez des adultes présentant un dysfonctionnement exécutif persistant après une rémission partielle ou complète de l'EDC a révélé une amélioration significative des symptômes affectifs et cognitifs (753). Ces résultats sont en accord avec des études précédentes réalisées chez des sujets sains (759), chez des sujets atteints du syndrome de

fatigue chronique (760) et chez des sujets atteints de sclérose en plaques (761), qui ont également trouvé une amélioration des fonctions cognitives après l'administration de LDX.

Le modafinil exercerait des effets antidépresseurs apparemment en modulant le système dopaminergique (762) tandis qu'il a été émis l'hypothèse que ses éventuels effets pro-cognitifs dépendraient de son action noradrénergique (763). Les données actuelles soutiennent son efficacité en tant que traitement adjuvant de l'EDC (764), en particulier chez les patients présentant de la fatigue et de la somnolence comme symptômes résiduels (765, 766), et des essais réalisés chez des volontaires sains suggèrent un effet procognitif (767). Dans le cas de l'EDC, un essai prospectif ouvert a évalué les effets du modafinil comme traitement d'appoint sur le dysfonctionnement cognitif (765). Dans cet essai, le modafinil n'a pas eu d'impact négatif sur le fonctionnement cognitif et des analyses secondaires ont souligné qu'il pouvait même améliorer les fonctions exécutives, comme cela a été observé chez les sujets sains (768). Récemment, le modafinil est apparu comme améliorant les performances de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail dans une étude randomisée incluant 60 personnes avec un EDC en rémission (769).

La nicotine, un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR), pourrait avoir une efficacité pour améliorer la cognition dans le cadre d'un EDC. Gandelman et coll (2018) ont rapporté des effets mixtes de la nicotine dans la dépression chez la personne âgée lors de tests cognitifs (770). Lorsque le test de performance continue (continuous performance test et le test de traitement rapide de l'information visuelle (rapid visual information processing) ont été administrés, la nicotine a amélioré l'attention soutenue. Cela n'a pas été constaté avec la tâche de réseau d'attention avec des résultats positifs supplémentaires concernant la mémoire à long terme et la mémoire de travail, potentiellement médiée par des améliorations de l'attention. Actuellement, un timbre transdermique de nicotine de 3,5 mg à 21 mg est à l'essai (NCT02816138). La recommandation de Gandelman et coll. (2018) est claire : mener un " essai randomisé, en aveugle et contrôlé par placebo de la nicotine transdermique chez des non-fumeurs atteints de EDC ", avec " des résultats doubles pour la gravité de la dépression et la cognition ", avec des mesures pour évaluer " la performance attentionnelle, la mémoire épisodique et de travail, et la fonction

exécutive ". Les résultats de cet essai seront importants pour les futures stratégies thérapeutiques mais ne sont actuellement toujours pas disponibles.

Agents anti-oxidants et anti-inflammatoires

Les anti-oxydantes ayant des effets procognitifs potentiels comprennent l'érythropoïétine (EPO), la S-adénosylméthionine (SAME) et les oméga-3.

Erythropoïétine

L'érythropoïétine a également été étudiée pour ses effets procognitifs. L'érythropoïétine administrée par voie systémique est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (771) et d'exercer des effets neuroprotecteurs et neurotrophiques dans les troubles neuropsychiatriques via une augmentation de la production de BDNF (772, 773). Chez 40 patients présentant un trouble dépressif résistant, une dose d'EPO de 40 000 UI sur 8 semaines a conduit à une réduction de la sévérité de la dépression et à une amélioration de la mémoire de rappel et de la mémoire de reconnaissance verbale, mesurée par le RAVLT, par rapport au placebo (774). Plus récemment, Li et coll., 2018 ont publié une revue systématique de la littérature incluant quatre essai randomisé contrôlé s'intéressant aux effets de l'EPO en add on thérapie dans les troubles affectifs. Ils concluent que l'EPO a un effet pro-cognitif potentiel (775).

SAMe

La SAME est un composant essentiel du métabolisme et de la biochimie humaine, notamment des neurotransmetteurs tels que la DA, la NE et la 5-HT (773). Dans une étude portant sur des sujets non-répondeur aux IRSS avec un EDC, la SAME à raison de 800 mg/jour a montré des effets positifs. En effet, la mesure subjective du CPFQ a montré une amélioration du rappel et de la recherche de mots, mais aucun changement significatif dans les cinq autres domaines cognitifs testés (776). Une étude systématique réalisée par De Berardis et ses collègues ont conclu que la SAME était bien tolérée et constituait une option thérapeutique potentielle pour les patients avec un EDC et de troubles envahissants du développement (777).

Les agents pouvant moduler la réponse inflammatoire ont été proposés comme de nouveaux agents qui pourraient potentiellement améliorer les dysfonctionnements cognitifs ; cependant, il existe très peu de données à ce jour. Il a été proposé qu'à la fois les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) pourraient avoir une efficacité en add on thérapie (778, 779).

b. Approches non pharmacologiques

Techniques de neurostimulation

Les thérapies non médicamenteuses sont également considérées comme des pistes intéressantes qu'elles soient utilisées seules ou en complément d'une thérapie médicamenteuse. Il y a tout d'abord les différentes techniques de stimulation non invasive.

Stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une intervention prometteuse pour les troubles psychiatriques résistants au traitement, en particulier l'EDC (780). Sur un plan cognitif, bien que des études préliminaires ont suggérées que 1) la stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens chez des patients présentant une dépression résistante est associée à une amélioration des performances dans des tests de mémoire visuospatiale et verbale ainsi que dans le fonctionnement attentionnel (781) ; 2) la stimulation cérébrale profonde de la capsule profonde/striatum ventral chez des patients avec un EDC améliore la mémoire verbale et l'organisation spatiale (782), des études plus récentes, en utilisant une meilleure méthodologie, n'ont montré aucun effet de la stimulation cérébrale profonde de la région antérieure de la capsule interne sur les performances cognitives de patients résistants (783, 784). La SCP appliqué à la psychiatrie est une technique clinique et de recherche prometteuse, mais elle doit encore établir de solides preuves cliniques.

Stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr)

La SMT est une technique de neuromodulation non invasive qui utilise l'induction magnétique d'un champ électrique dans le cerveau, généré par les propriétés du champ magnétique de la bobine de SMT. Le champ électrique produit par la SMT peut dépolariser les neurones. En outre, les impulsions de la SMT peuvent être appliquées de manière répétitive, ce qui entraîne des modulation excitatrice ou inhibitrice de l'activité cérébrale dans la zone ciblée et les régions cérébrales connectées, en fonction des paramètres de stimulation. Bien que les résultats varient selon les études et les différents domaines cognitifs étudiés, la majorité des essais sur la SMTr dans la dépression ont démontré une amélioration ou une absence d'effet négatif de la SMTr sur le fonctionnement cognitif. Il est intéressant de noter que, par rapport aux effets cognitifs indésirables temporaires signalés après l'électro convulsivothérapie (785), aucune altération marquée de la mémoire n'a été constatée après un traitement par SMTr lorsqu'elle est utilisée à visée thérapeutique. Des revues systématiques et une méta-analyse (786, 787) suggèrent que cette technique, dont la stimulation appliquée au cortex préfrontal dorsolatéral, permet d'améliorer les performances cognitives chez des patients à la fois résistant et en phase aigüe. Les effets sont notamment obtenus sur la vitesse psychomotrice, le balayage visuel et la flexibilité mentale. Ces effets sont indépendants de ceux observés sur l'humeur et pourraient en partie être due à l'effet de la stimulation sur la plasticité fonctionnelle et structurale de l'hippocampe (788).

Encore plus récemment, une revue a examiné les résultats cognitifs de 15 études menées auprès de patients présentant un EDC et traités par SMTr (789). Cinq études sur neuf ont rapporté des effets positifs sur le fonctionnement exécutif, une sur 12 a trouvé des effets positifs sur la vitesse de traitement, une sur cinq a constaté une amélioration de l'attention, trois sur 11 ont trouvé des effets positifs sur la mémoire verbale, et deux sur sept ont constaté une amélioration de la mémoire de travail. Il est important de noter qu'un certain nombre de mesures cognitives utilisées mesuraient plus d'une fonction cognitive ; ainsi, classer une mesure donnée strictement dans un sous-domaine cognitif pourrait être trompeur.

Comme déjà souligné précédemment, il convient de noter que les études sur la dépression dont l'objectif est d'évaluer le fonctionnement cognitif varient en ce qui concerne la méthodologie de l'étude,

y compris la présence d'un groupe control, la durée de l'essai clinique, les paramètres de la SMTr (p. ex, fréquence d'impulsion, intensité, durée du train) et la taille de l'échantillon (la majorité ayant moins de 25 participants) (787). Dans une revue antérieure, Guse et ses collègues (790) ont conclu que la SMTr à haute fréquence (10-20-Hz) appliquée au L-DLPFC pendant 10 à 15 séances avec une intensité de stimulation de 80 % à 110 % du seuil moteur individualisé était la plus susceptible d'entraîner une amélioration cognitive significative appliquée au cortex préfrontal dorsolatéral droit pendant 10 à 15 séances avec une intensité de stimulation de 80 % à 110 % du seuil moteur individualisé était la plus susceptible d'entraîner une amélioration cognitive significative. Collectivement, les résultats concernant les effets de la SMTr sur la fonction cognitive sont discordants, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer si la SMTr module les capacités cognitives lorsqu'elle est utilisée pour le traitement du trouble dépressif majeur et de la dépression.

Stimulation transcrânienne à courant direct (STCD)

La STCD est une technique de neuromodulation non invasive qui implique l'application d'un courant électrique direct faible et sans seuil au cerveau par le biais d'électrodes placées sur le cuir chevelu. Avant 2000, la technique était appelée polarisation du cerveau et avait été étudiée dans des modèles précliniques in vivo pour ses effets physiologiques (791), ainsi que dans les premiers essais cliniques sur l'homme comme traitement de l'EDC (792). Les effets sur les performances cognitives de la stimulation transcrânienne à courant direct ont également été évalués. Il a été suggéré que cette technique peut être utilisée comme méthode pour améliorer le fonctionnement cognitif (793). Des effets positifs aigus ont été rapportés pour certains paramètres cognitifs, comme l'attention et la mémoire de travail (794) mais aussi l'attention visuelle (795, 796). En ce qui concerne les effets cognitifs dans la dépression, une revue de la littérature avance que ce type de stimulation n'est associé à aucun effet cognitif par comparaison au groupe contrôle après avoir contrôlé l'effet de l'amélioration sur l'humeur (797). Une étude non intégrée dans cette revue, dans laquelle les auteurs stimulent le cortex préfrontal dorsolatéral, montre une amélioration de la mémoire de travail et de l'attention. De plus, ces améliorations sont accompagnées d'une augmentation des scores obtenus à l'échelle de dépression de Beck et à celle de Hamilton. Les

auteurs concluent que leur étude suggère que les dérégulations émotionnelles sont associées significativement à un dysfonctionnement du contrôle cognitif au niveau du cortex préfrontal et qu'en l'améliorant il pourrait y avoir une amélioration des symptômes dépressifs (798). L'utilisation de cette technique de stimulation a été bien tolérée chez des patients âgés présentant une EDC en rémission, mais elle n'a pas permis d'améliorer la mémoire de travail ou la cognition globale par rapport au groupe contrôle (799). Enfin une autre étude récente rapporte que les sujets présentant un EDC ayant répondu à la stimulation ont présenté des performances accrues en matière de fluidité verbale (800).

Au regard de ces différents résultats, d'autres études sur les effets potentiellement pro-cognitifs de la STCD dans la dépression sont nécessaires.

Interventions psychologiques et comportementales

Thérapie cognitivo-comportementale

Si la TCC s'est révélée largement efficace pour soulager les symptômes de l'humeur (801), son effet sur les performances cognitives n'a pas encore été fermement établi (802). Comme la TCC encourage le raisonnement critique et la régulation positive des émotions, il va de soi que les régions du cerveau impliquées dans le traitement cognitif et émotionnel peuvent être affectées positivement par la TCC et augmenter la performance cognitive (803). Cette notion a été confirmée par Yang et coll. (2018) qui ont constaté que la TCC entraînait une activation accrue du cortex préfrontal, ainsi qu'une amélioration des performances cognitives et une réduction des symptômes de l'humeur (804). En outre, Shou et coll (2017) ont constaté une connectivité accrue entre l'amygdale et le réseau frontopariétal chez les patients ayant suivi une séance de TCC. Ces régions du cerveau sont étroitement impliquées dans le contrôle cognitif, un terme général qui englobe les fonctions cognitives clés de la planification, de la résolution de problèmes, de l'inhibition et de la flexibilité mentale). Il est possible d'émettre l'hypothèse que la TCC peut améliorer le contrôle cognitif en augmentant l'activité cérébrale dans les régions cérébrales associées. À son tour, un meilleur contrôle cognitif peut réduire la dysrégulation émotionnelle associée à une mauvaise cognition (par exemple, la rumination) dans le trouble dépressif (803).

Un effet pro-cognitif indirect de la TCC a été suggéré dans une étude sur la dépression chez les sujets âgés. En effet, Goodkind et coll. (2016) ont étudié dans quelle mesure le fonctionnement exécutif avant le traitement prédisait la réponse clinique à la TCC (805). Les résultats indiquent qu'une faible flexibilité cognitive, mesurée par le Wisconsin Card Sorting Test, prédit une plus grande réponse clinique à la TCC. Ces résultats suggèrent que l'amélioration de la flexibilité cognitive (c'est-à-dire la prise en compte de nouvelles informations dans les décisions, l'évaluation d'explications alternatives) peut être un mécanisme par lequel la TCC affecte positivement d'autres résultats cliniques (805, 806). Cette conclusion est cohérente avec les objectifs primordiaux de la TCC, qui encouragent les patients à envisager d'autres perspectives, et donc à faire preuve de souplesse cognitive dans leurs propres modes de pensée et d'adaptation aux émotions.

Contrairement à ce qui précède, d'autres chercheurs n'ont identifié aucun effet positif de la TCC sur la performance cognitive. Porter et coll. (2016) n'ont trouvé aucune différence dans la mémoire visuospatiale, la mémoire verbale, l'attention ou la fonction exécutive après une thérapie de seize semaines de TCC dans un groupe de patients présentant un EDC (802). Dans le même groupe, la sévérité des symptômes dépressifs a été réduite d'environ 50 %. En outre, da Silva et coll (2018) ont constaté que si la TCC améliorait les symptômes de l'humeur, les participants ne présentaient aucune augmentation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), un marqueur de la neuroplasticité et de la fonction cognitive générale associée (par exemple, la mémoire, l'apprentissage) (807). De manière générale, ces résultats suggèrent que l'atténuation de la gravité des symptômes de l'humeur après une TCC ne coïncide pas nécessairement avec une amélioration cognitive. Il est possible que les programmes de TCC qui se concentrent sur l'amélioration des processus émotionnels étroitement liés à la fonction cognitive soient plus efficaces pour remédier aux déficits cognitifs. Compte tenu du faible nombre de publications sur ce sujet et des résultats rapportés contradictoires, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la fiabilité des effets pro-cognitifs de la TCC.

Méditation de pleine conscience

Etant donné qu'elle est étroitement liée aux processus attentionnels, la thérapie basée sur la pleine conscience est considérée comme un entraînement de l'attention, et donc une autre approche thérapeutique possible pour la prise en charge des déficits cognitifs dans la dépression. Malgré la multitude d'études examinant les avantages cliniques de la thérapie basée sur la pleine conscience, les recherches sur les effets de cette approche sur le fonctionnement neurocognitif sont rares. Il existe quelques études qui suggèrent une amélioration de l'attention et de la mémoire de travail dans la dépression bipolaire (808). Par ailleurs, Chiesa et coll (2011) ont examiné, dans une revue systématique de 23 études, les effets des pratiques de méditation de pleine conscience sur les capacités cognitives dans des populations en bonne santé, souffrant de douleurs chroniques, de dépression majeure, de personnel militaire et de lésions cérébrales traumatiques (809). Cette revue conclut à une amélioration de la capacité de la mémoire de travail et de certaines fonctions exécutives. De plus, les premières étapes de l'entraînement à la pleine conscience étaient associées à une amélioration significative de l'attention sélective et exécutive, tandis que les étapes suivantes amélioraient les capacités d'attention soutenue non focalisée. Toutefois, ces résultats doivent être considérés avec prudence en raison des limites méthodologiques des études incluses. Il existe également des résultats suggérant que les pratiques de méditation de pleine conscience peuvent avoir des effets bénéfiques sur les capacités cognitives, en particulier sur l'attention, dans différents troubles psychiatriques comme le trouble de la personnalité limite, le trouble dépressif majeur, l'abus d'alcool et le trouble du déficit de l'attention (810, 811, 812, 813). L'objectif des recherches futures et de la pratique clinique est de créer et de modifier les thérapies basées sur la pleine conscience pour des troubles psychiatriques et neurologiques spécifiques. Dans ce contexte, les thérapies cognitives basées sur la pleine conscience (814) sont, par exemple, déjà largement intégrées dans le traitement des troubles affectifs, mais leur capacité à améliorer le fonctionnement cognitif est à peine examinée. Récemment, van der Velden et coll (2015) montre en utilisant un protocole de TCCM des améliorations dans des domaines cognitifs tels que l'attention et de la mémoire (813). Dans ce contexte, il est possible que la réduction du stress et des pensées négatives indésirables libère des

ressources cognitives qui sont sollicitées par les systèmes d'attention et de mémoire (815). Les pratiques de pleine conscience telles que la respiration contrôlée peuvent focaliser l'attention sur les caractéristiques apaisantes du contrôle corporel, réduisant l'affect dépressif et permettant aux ressources cognitives d'être consacrées à une activité cognitive adaptative (813, 816). Il est important de noter que la TCCM intègre des éléments à la fois des pratiques de pleine conscience et de la TCC traditionnelle. Par conséquent, il est difficile de distinguer la contribution des mécanismes primaires de la TCC (c'est-à-dire la remise en question des pensées et des comportements inadaptés) de ceux de la pleine conscience (c'est-à-dire l'acceptation, la gestion de l'attention).

Compte tenu de l'ensemble limité des publications sur ce sujet et les résultats incohérents rapportés, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la fiabilité des effets pro-cognitifs de la TCC. De plus, vu les résultats préliminaires prometteurs de l'amélioration des fonctions cognitives dans différentes populations grâce à la thérapie basée sur la pleine conscience, des études supplémentaires avec une bonne méthodologie portant sur des approches standardisées basées sur la pleine conscience et la comparant à d'autres interventions, sont nécessaires.

Remédiation cognitive

La remédiation cognitive (RC) est une approche qui vise à améliorer le fonctionnement cognitif avec des exercices d'entraînement et de pratique, souvent soutenus par un coaching stratégique (817). La RC peut être dispensée sous différents formats (individuellement et en groupe ; 818), et pour différentes durées (d'une semaine à plusieurs mois ; 819). Un ensemble substantiel de preuves montrent que la RC peut améliorer les résultats cognitifs et fonctionnels chez les personnes atteintes de schizophrénie (820, 821), et un nombre croissant d'études ont exploré son effet dans d'autres populations psychiatriques, comme les troubles de l'humeur, le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité, les troubles liés à l'utilisation de substances et le trouble du spectre autistique (819). Une étude randomisée pilote a apporté des évidences préliminaires que la remédiation cognitive appliquée en phase aiguë chez des patients hospitalisés améliore les performances cognitives en ce qui concerne la mémoire verbale et non verbale, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (822). Dans leur revue systématique et leur méta-analyse,

Thérond et coll. (2021) ont analysé les résultats de huit études pour estimer l'efficacité de la RC sur la cognition globale et sur six domaines cognitifs (823). La RC s'est avérée efficace pour améliorer la cognition globale ($g = 0,44$), la mémoire verbale ($g = 0,60$), l'attention/la vitesse de traitement ($g = 0,41$), la mémoire de travail ($g = 0,35$) et le fonctionnement exécutif ($g = 0,30$). Aucune amélioration significative n'est apparue pour la mémoire visuospatiale et la fluidité verbale. De plus, aucun effet modérateur significatif de l'âge du participant, de la durée de la session ou du format de la session n'a été observé. Toutefois, les conclusions sont limitées par le petit nombre d'études, l'hétérogénéité des mesures cognitives et l'absence d'indicateurs du fonctionnement quotidien. Enfin, plus récemment, plusieurs auteurs ont également souligné la nécessité d'individualiser la RC afin d'augmenter les effets sur la cognition, la motivation et le transfert vers des situations réelles (817, 824). Cette approche contraste avec les programmes d'entraînement généralisés, qui ciblent un large ensemble de fonctions chez tous les patients.

L'entraînement cognitif a été développé dans le but d'améliorer les performances cognitives dans le cadre de plusieurs maladies mentales. La thérapie implique la réalisation d'exercices cognitifs répétés, qui sont supposés reposer sur des domaines cognitifs spécifiques (par exemple, le traitement verbal, la fonction exécutive). Les tâches s'apparentent généralement à des jeux, dans la mesure où le patient est incité à essayer d'obtenir de meilleures performances en obtenant des scores plus élevés, et donc à faciliter un traitement cognitif plus important. Les exercices répétés sont destinés à promouvoir l'activation des réseaux cérébraux et l'activation neuronale, qui sont liés à l'amélioration des fonctions cognitives. Bien qu'il soit souvent utilisé de manière interchangeable, l'entraînement cognitif se distingue de la remédiation/réhabilitation cognitive, qui fait appel à des stratégies cognitives et psychoéducatives plus générales pour soulager les restrictions du fonctionnement du patient dues à un déficit neurologique (par exemple, un accident vasculaire cérébral, une démence, une schizophrénie) (825). Des études cliniques ont confirmé l'utilisation de l'entraînement cognitif pour améliorer les déficits cognitifs et fonctionnels associés (826, 827). Par exemple, Twamley et coll. (2017) ont étudié l'efficacité d'un programme d'entraînement cognitif de 12 semaines pour améliorer la cognition et les résultats sur le lieu de travail

chez 58 patients suivi en ambulatoire présentant un EDC d'intensité modéré à sévère. Le programme d'entraînement ciblait la mémoire prospective, la résolution de problèmes (c'est-à-dire les fonctions exécutives), la vigilance et l'apprentissage/mémoire à l'aide de tâches informatisées répétées, dispensées sur 12 séances hebdomadaires d'une heure. Les résultats indiquent une amélioration moyenne à importante de la mémoire de travail, comme en témoigne l'amélioration des performances composites dans les tâches d'empan spatial WMS-II et d'empan lettre-nombre de l'Université du Maryland. Une meilleure performance de la mémoire de travail était associée à une réduction des symptômes de l'humeur et des déficits psychosociaux. Il est à noter que les améliorations cognitives de la mémoire de travail n'ont pas été maintenues à long terme. Cependant, une légère augmentation de la capacité d'apprentissage a été observée longitudinalement. Ces résultats suggèrent que l'entraînement cognitif peut améliorer les performances cognitives à court terme, mais n'est pas suffisant pour maintenir une meilleure cognition à long terme. Des études longitudinales pourraient donc examiner l'efficacité de programmes conçus pour maintenir les améliorations cognitives ou intégrer l'engagement cognitif dans la vie quotidienne des individus (828).

Une récente méta-analyse de l'entraînement cognitif dans le cadre d'un EDC a indiqué des effets positifs de petite à grande ampleur dans les domaines de l'attention, de la mémoire de travail et de la cognition globale (729). En revanche, aucun effet fiable de l'entraînement cognitif n'a été observé dans cette étude pour les domaines du traitement verbal et des fonctions exécutives. En outre, l'entraînement cognitif a entraîné une amélioration de l'humeur et du fonctionnement psychosocial, ce qui suggère qu'une amélioration de la cognition favorise le rétablissement clinique et fonctionnel. Les auteurs ont noté que les traitements concomitants (par exemple, les antidépresseurs) n'expliquaient pas la variance significative des résultats des patients, ce qui montre l'utilité potentielle de l'entraînement cognitif pour augmenter l'effet positif des autres traitements. Cependant, il est à noter que dans la littérature anglo-saxonne « cognitive training » est souvent employé comme précédemment mentionné pour « cognitive remediation ». Dans cette méta-analyse, les auteurs ont inclus des programmes utilisés pour la RC comme par exemple le programme RECOG (REmediation Cognitive dans la Schizophrénie).

Au total, les différents résultats obtenus soutiennent l'utilisation de la RC dans l'amélioration de la cognition globale chez les adultes présentant un EDC avec une taille d'effet modérée et cette efficacité varie entre les domaines cognitifs. Il est nécessaire toutefois de vérifier ces effets bénéfiques et d'évaluer plus précisément les changements dans d'autres domaines tels que le fonctionnement psychosocial, le taux de rechute ainsi que les tentatives de suicides (819).

Influence du mode de vie

Effet de l'exercice physique

Par ailleurs, étant donné que l'exercice physique a été rapporté (829) pour être bénéfique dans le traitement de la dépression, des auteurs ont analysé s'il pouvait y avoir des effets sur la cognition. L'exercice en tant que traitement complémentaire aux antidépresseurs semble avoir des effets bénéfiques sur l'attention, l'apprentissage visuel ou la planification spatiale (830, 831). Cependant, il existe également des études affichant des résultats négatifs (832). En accord avec cette dernière publication, une revue systématique et une méta-analyse récemment publiées par Brondino et coll (2017), portant sur les effets possibles de l'exercice physique sur le fonctionnement cognitif dans la dépression, incluant huit essais contrôlés randomisés, n'ont montré aucune amélioration de la cognition dans l'EDC par l'exercice physique (833). Des résultats similaires ont été rapportés avec une autre métanalyses ayant inclus 12 essais contrôlés et 3 essais non contrôlés (834). Ni la durée de l'intervention, ni le nombre de séances par semaine, ni l'intensité de l'exercice n'ont eu d'impact significatif sur les résultats. Les résultats de cette méta-analyse contredisent à première vue la revue exhaustive de Malchow et coll (2013) (835), qui ont rapporté des effets positifs de l'exercice physique chez les patients présentant une schizophrénie et des troubles affectifs, recommandant ainsi l'exercice physique comme partie d'un programme d'intervention multimodal pour améliorer la neurocognition et la psychopathologie. Cependant, les résultats de Brondino et coll. doivent être interprété avec prudence en raison de plusieurs limites méthodologiques, déjà mentionnées par les auteurs : aucune des études incluses n'a recruté de patients présentant des plaintes cognitives subjectives ; les patients n'avaient qu'une légère déficience cognitive au départ, et avaient donc un faible potentiel d'amélioration cognitive (833). De plus, l'amélioration de la

neurocognition était souvent étudiée en tant que résultat secondaire et n'était pas l'objet principal de l'étude. Par conséquent, les études pourraient présenter un pouvoir statistique trop faible pour trouver une différence significative à cet égard. Dans ce contexte, devant des résultats contradictoires, une poursuite des investigations en améliorant les protocoles de recherche est nécessaire (830 ; 836)

Effets du yoga

Une autre approche pour améliorer le fonctionnement neurocognitif est l'intervention du yoga, qui implique une composante attentionnelle active au-dessus de sa composante d'activité physique et qui est facilement adaptable à la plupart des âges et des populations cliniques. Le yoga exige un effort concentré sur la respiration, le corps et le contrôle de la pose, ce qui peut conduire à une amélioration cognitive encore plus importante par rapport aux interventions d'exercices physiques sans composante attentionnelle (837). Une méta-analyse récente sur les effets de la pratique du yoga à long terme et de la pratique aiguë (immédiate, en une seule séance) du yoga sur la cognition a révélé son potentiel d'amélioration de domaines spécifiques du fonctionnement cognitif malgré le nombre limité d'études menées, la petite taille des échantillons et d'autres faiblesses de conception des études incluses (838). Cette méta-analyse, qui comprenait 22 études avec des échantillons de caractéristiques diverses, y compris des populations sans déficience cognitive, a montré des effets modérés du yoga sur la cognition dans des essais contrôlés randomisés (pratique du yoga à long terme), avec des effets les plus marqués pour l'attention et la vitesse de traitement, suivis par la fonction exécutive et la mémoire. La méta-analyse a révélé un effet global plus important du yoga sur la cognition dans les études d'exposition aiguë à mesures répétées contrebalancées (sessions d'une durée de 9 séries d'exercices de respiration à 45 minutes) que dans les interventions de yoga à long terme (d'une durée de 1 à 6 mois). L'effet le plus marqué concernait la mémoire, suivie de l'attention, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (838). Une seule étude incluse dans la méta-analyse a examiné l'effet du yoga sur la cognition froide dans un échantillon de patient présentant un EDC. Sharma et coll (2006) ont constaté une amélioration supplémentaire de certaines mesures des fonctions exécutives chez des patients dépressifs (partiellement) en rémission, qui ont été répartis au hasard dans le groupe de méditation de yoga et ont reçu des

médicaments antidépresseurs conventionnels, par rapport au groupe qui n'a reçu que des médicaments antidépresseurs conventionnels (839).

Effets de l'alimentation

Les personnes avec un trouble de l'humeur présentent des ratios plus élevés d'habitudes délétères pour leur santé, notamment une mauvaise qualité de l'alimentation, un sommeil perturbé, une activité physique réduite, un tabagisme et l'abus de substances ou d'alcool (840, 841). Tous ces comportements sont connus pour augmenter les symptômes et la charge cardiométabolique associée aux troubles de l'humeur (842, 843). Par rapport à la population générale, les patients présentant des troubles de l'humeur consomment généralement un excès d'énergie alimentaire, des aliments riches en graisses et en sucres, ainsi qu'un apport sous-optimal d'aliments riches en nutriments (844). Les patients atteints de troubles de l'humeur ont tendance à avoir une alimentation de mauvaise qualité et de mauvaises habitudes nutritionnelles, par rapport aux témoins sains (845). De plus, une mauvaise alimentation semble précéder la dépression et pourrait représenter un facteur de risque pour l'apparition de la maladie (846). Un nouveau domaine de recherche et d'applications cliniques a découlé de ces diverses observations dans le champ de la psychiatrie, la psychiatrie nutritionnelle (847, 848, 849). Il a également été suggéré dans ce contexte un intérêt croissant l'axe intestin-cerveau en Psychiatrie (850). La revue narrative de Bioque et coll (2020) qui s'intéresse à la possibilité d'avoir des effets pro-cognitifs en ciblant l'axe microbiote intestin-cerveau chez des patients présentant une schizophrénie ou un trouble de l'humeur, indique les résultats d'essais cliniques axés sur cet axe en tant que stratégie pro-cognitive dans ces populations cliniques sont rares mais qu'il peut représenter une option thérapeutique à explorer (851). Enfin, Balanz-Martnez et coll (2020) se sont intéressé dans leur revue aux liens entre la nourriture et la neurocognition dans les troubles de l'humeur (852). Les données préliminaires suggèrent que les interventions nutritionnelles peuvent être bénéfiques pour le fonctionnement cognitif dans les troubles de l'humeur, mais les recherches dans ce domaine sont encore rares. Seuls huit essais, quatre sur l'EDC et quatre sur le trouble bipolaire ont été identifiés dans cette revue narrative. Les composés utilisés sont

ceux déjà discutés plus haut à savoir le SAME ou encore les oméga 3. Il est surprenant de constater qu'il n'y a pas d'essai sur la cognition avec des interventions diététiques.

2. La cognition sociale

a. *Traitement de la cognition sociale*

Un large éventail de modalités de traitement a été testé pour cibler le dysfonctionnement cognitif social chez les patients présentant un EDC. Cependant, il existe beaucoup moins d'études que pour la prise en charge thérapeutique du dysfonctionnement de la cognition froide. Ces modalités comprennent diverses options pharmacologiques (à la fois des antidépresseurs standard et des agents plus nouveaux), des thérapies de stimulation et des psychothérapies. Cette section présente les principaux résultats selon le domaine spécifique de la cognition sociale.

Reconnaissance faciale des émotions

Le plus grand nombre d'études publiées concernant le traitement de la cognition sociale se trouve de loin dans le domaine de la reconnaissance des affects faciaux. Les stimuli utilisés dans ces études consistent généralement en un ensemble standardisé de visages représentant les émotions cardinales, comme les Pictures of Facial Affect (853). Il reste une certaine ambiguïté quant à savoir si la reconnaissance des affects faciaux est elle-même une mesure de la théorie de l'esprit ou un concept indépendant (686, 854). Nous considérons que la reconnaissance des affects faciaux comme une mesure simple de la cognition sociale, tandis que la théorie de l'esprit est une tâche d'ordre supérieur impliquant généralement la synthèse d'une gamme d'informations sociales et sera considérée séparément.

Il existe des évidences que la précision de l'interprétation des expressions faciales s'améliore après un traitement efficace de l'EDC. Des essais fructueux ont été menés en utilisant le citalopram (549, 855), la reboxétine (549), une pharmacothérapie antidépressive non spécifique (856), l'ocytocine intra-nasale (857), la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr ; 854) et la stimulation transcrânienne à courant continu (STCC ; 795). Dans la seule étude comparative disponible, Tranter et coll. (2009) ont

trouvé que le citalopram était supérieur à la reboxétine à deux semaines pour améliorer la précision de l'interprétation des expressions faciales, mais il n'y avait pas de différence de résultat à six semaines de traitement (549).

D'autres traitements se sont avérés efficaces pour améliorer la détection d'une valence émotionnelle spécifique : une dose unique de réboxétine per os a amélioré la reconnaissance des visages positifs (553), tandis qu'une perfusion intraveineuse de citalopram a amélioré la reconnaissance des visages exprimant une émotion de peur (618). La reconnaissance des visages exprimant la colère s'est améliorée après une série de dix séances par SMTr (858) et une prise en charge psychiatrique en milieu hospitalier ayant permis la mise en place d'un traitement antidépresseur adapté (859). Il existe d'autres traitements qui n'ont pas encore montré de bénéfices pour les performances de reconnaissance des affects faciaux. Par exemple, les approches pharmacologiques avec la sertraline (860). Une autre étude utilisant un traitement à la duloxétine n'a trouvé aucune différence de traitement des affects faciaux entre les patients présentant un EDC et les sujets contrôles, que ce soit lors de l'évaluation initiale ou après le traitement (861). Aucun avantage n'a également été détecté pour les nouvelles approches utilisant la kétamine intraveineuse (862), l'insuline intranasale (863) ou la supplémentation en oméga-3 (864).

Le traitement peut également avoir un rôle dans la correction du biais d'interprétation négatif sous-jacent observé dans le traitement des visages exprimant une émotion lors d'un EDC. Dans ce cadre, l'escitalopram (865) et l'ocytocine intranasale (866) se sont avérés efficaces pour réduire un biais de prétraitement vers les visages exprimant une émotion négative (la colère), tandis que les sujets présentant une réponse à la rTMS ont montré une amélioration du contrôle inhibiteur des informations négatives représentées par les visages négatifs exprimant de la tristesse dans une tâche de Negative Affective Priming (867). Surguladze et coll. (2004) suggèrent que cette relation pourrait dépendre de la dose, car l'utilisation d'antidépresseurs à forte dose était associée à une réduction du biais visant à étiqueter les expressions comme tristes (620). Il est intéressant de noter que les interprétations négatives plus fréquentes chez des patients présentant une dépression traitée étaient associées à l'oubli de doses

d'antidépresseurs (Keeley et coll., 2007), ce qui suggère que l'adhésion au traitement peut être un facteur pertinent (868)

Les données sont plus incertaines en ce qui concerne les approches psychologiques. Il n'y avait pas d'impact sur la performance globale de reconnaissance des affects faciaux chez les patients avec un EDC après diverses prises en charge psychothérapeutique parmi lesquelles on retrouvait une TCC (802), une thérapie des schémas (802), une thérapie CBASP (cognitive behavioral analysis of psychotherapy, 869) ou une thérapie de groupe psychanalytique-interactionnelle en milieu hospitalier (870, 871). En revanche, le recours à une psychothérapie dynamique intensive à court terme a permis une amélioration clinique de la performance cognitive sociale par rapport aux sujets contrôles avec un EDC (872). Cependant, en général, les approches psychologiques peuvent être plus adaptées pour traiter le biais d'interprétation négatif. La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (873) et la thérapie de groupe psychanalytique-interactionnelle chez les patients avec un EDC (874) ont toutes deux réduit le biais de prétraitement vers les visages négatifs. Il pourrait même être possible de développer des approches psychologiques pour contrer spécifiquement ce biais d'interprétation, une étude ayant révélé qu'entraîner des étudiants avec un EDC à percevoir le bonheur plutôt que la tristesse dans des expressions faciales ambiguës permettait d'améliorer leur humeur (875).

Théorie de l'esprit et Empathie

Une autre cible potentielle du traitement est la théorie de l'esprit, définie comme la capacité à déduire les pensées, les intentions et les sentiments des autres. Les traitements ciblés dans ce domaine ont surtout été psychologiques ou par stimulation. Une thérapie de groupe psychanalytique-interactionnelle en milieu hospitalier, d'une durée moyenne de sept semaines, a permis d'améliorer les performances de patients avec un EDC dans une tâche liée à la mentalisation, tant du point de vue du soi que des autres (639). Malgré cette amélioration après le traitement, le groupe présentant un EDC n'a toujours pas atteint le niveau de performance des sujets contrôles. Smith et coll. (2018) ont évalué un programme informatisé d'entraînement au biais d'interprétation, qui consistait à entraîner les participants à envisager des explications neutres ou positives pour des scénarios sociaux ambigus (876). Par rapport

à une condition de contrôle, le programme de modification des biais a entraîné une plus grande réduction des interprétations sociales hostiles et une augmentation des interprétations bénignes. Cependant, ces avantages ne s'étendaient pas aux biais d'interprétation dépressifs (par exemple, le pessimisme), ce qui suggère que la modification des biais pourrait être plus efficace pour réduire la colère/l'hostilité que la mauvaise humeur.

En ce qui concerne les thérapies de stimulation, Merkl et coll. (2016) ont appliqué à des sujets présentant une dépression résistante au traitement six mois de stimulation cérébrale profonde dans le cortex cingulaire antérieur subgénual et ont constaté que ces patients ont connu une réduction significative du biais négatif dans leurs réponses empathiques par rapport aux témoins (877). Ridout et coll. (2007) avaient précédemment démontré que des patients avec une dépression résistante au traitement et ayant subi une cingulotomie et une capsulotomie antérieure présentaient des performances en théorie de l'esprit significativement altérées par rapport aux patients avec une dépression résistante sans psychochirurgie et aux témoins non déprimés (878). Cette région semble donc jouer un rôle mécanistique important et pourrait constituer une cible importante pour le traitement. Enfin bien qu'une méta-analyse rapporte que la stimulation magnétique transcranienne a montré avoir une taille d'effet significative sur la théorie de l'esprit affective chez des sujets sains avec une ampleur d'effet faible (879) aucune étude n'a à ma connaissance étudié les effets de la rTMS chez des patients avec un EDC.

Sur un plan pharmacologique, les seules études disponibles se sont intéressées à la modulation des récepteurs minéralocorticoïdes (MR) sur la théorie de l'esprit. Le blocage de ces récepteurs par la spironolactone chez des patients avec un EDC n'a eu aucun effet sur l'empathie émotionnelle par rapport aux sujets contrôles, bien qu'il ait réduit les scores d'empathie cognitive chez les patients au niveau de ceux des sujets contrôles (880). Plus récemment, le même groupe de recherche a montré que la stimulation des MR par la fludrocortisone a augmenté l'empathie cognitive chez les patients présentant un EDC et les sujets sains alors que la stimulation des récepteurs NMDA par le D-cyclosérine a diminué l'empathie cognitive chez les patients avec un EDC. Concernant les mesures de l'empathie, ils ont montré que l'empathie cognitive ne différait pas entre les patients présentant un EDC et les sujets sains tandis

que l'empathie émotionnelle était plus faible chez les patients, mais selon les analyses exploratoires, seulement pour les émotions positives (881).

Stimuli auditifs et prosodiques

Très peu de résultats sont disponibles pour évaluer le rôle des interventions visant les déficits cognitifs sociaux dans l'interprétation de la prosodie dans le trouble dépressif majeur, bien qu'une étude ait examiné l'impact de l'ECT.

Christ et coll. (2008) ont constaté que les patients avec un EDC avaient une performance significativement améliorée dans l'interprétation de la prosodie affective après un traitement par ECT (882). Ce domaine nécessite des recherches supplémentaires afin de confirmer la généralisation de ces résultats et d'explorer si d'autres modalités de traitement peuvent également jouer un rôle dans la correction du dysfonctionnement de l'interprétation de la prosodie chez les populations dépressives.

Partie expérimentale

I. Méthode

Il s'agit d'une étude qualitative basée sur les réponses à un auto-questionnaire. Ce dernier a été construit en collaboration avec la fédération régionale de recherche en santé mentale.

Ce questionnaire réalisé sous google Forms est divisé en trois parties (cf. annexe 1). La première partie concerne la démographie des participants de l'étude. La deuxième partie, subdivisée en trois sous-parties explore la place, la détection et la prise en charge des troubles cognitifs dans la dépression. On retrouve dans cette deuxième partie les affirmations provenant de l'étude publiée par McAllister et coll en 2016 qui ont été traduites en français (35). La partie concernant la place des troubles cognitifs comportent 13 affirmations, celle sur la détection 9 affirmations et celles sur la prise en charge 12.

Le degré d'accord avec les affirmations est défini comme étant important et comme étant très important lorsque la déclaration a reçu respectivement plus de 66% et plus de 90% de réponses d'accord ou totalement d'accord.

La troisième partie s'intéresse via des questions semi-ouvertes aux pratiques des différents professionnels interrogés face aux troubles cognitifs chez des patients présentant un EDM. Elle se termine par une question ouverte où ils sont invités à laisser un commentaire sur les affirmations ou un commentaire libre.

Le questionnaire a été diffusé par le département de médecines générales après avoir été validé aux médecins généralistes et qui sont maîtres de stages. Il a également été publiés sur le site de l'ordre des médecins du Nord.

Le questionnaire a été diffusé via la Fédération Régionale de Recherche en Psychiatrie et en Santé Mentale Hauts de France aux psychiatres des hôpitaux publics du Nord et du Pas-de-Calais. Il a également été envoyé aux membres de l'association du PETIT REPP qui réunit des psychiatres du Nord et du Pas-de-Calais exerçant à la fois dans le secteur public et en libéral/clinique privé. Enfin il a été

diffusé via le réseau de pratique en remédiation cognitive du Nord/Pas de Calais. Seules les réponses de médecins psychiatres exerçant chez l'adulte ont été analysées étant donné que la partie concernant les traitements apparaissaient difficile à remplir pour les pédopsychiatres ayant répondu à l'étude.

Pour les internes de psychiatries, il leur a été adressé via l'association de l'Ali2p.

Les données recueillies ont été analysées grâce au logiciel Excell.

II. Résultats

A. Caractéristiques des participants à l'enquête

Un total de 45 médecins généralistes, 99 psychiatres et 19 internes de psychiatrie du Nord-Pas-de-Calais ont complété le questionnaire (Tableau 10). Parmi les participants, les hommes sont plus nombreux à avoir répondu chez les médecins généralistes (27 hommes versus 18 femmes) alors que chez les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie, les femmes sont les plus nombreuses (59 versus 40 et 15 versus 4 respectivement).

En ce qui concerne l'âge des participants, la tranche d'âge la plus représentée chez les médecins généralistes et les internes de psychiatrie est celle des 25-35 ans (46,7 % et 100% respectivement). La répartition des âges chez les médecins psychiatre est plus homogène avec la tranche la plus représentée étant celle des 56-65 ans suivi par celle des 25-35 ans (29,3% et 26,3% respectivement).

Pour les médecins psychiatres, 81 pratiquent une activité en secteur public, 12 une activité en libérale, 3 une activité mixte. Pour les trois autres médecins psychiatres restant, un a répondu avoir une activité pour une association, un autre déclare travailler dans le secteur médico-social et le dernier n'a pas répondu à la question.

Les internes de psychiatrie ayant répondu sont majoritairement ceux étant dans leur quatrième semestre d'internat (47,4%).

En ce qui concerne le nombre de patients présentant un épisode dépressif majeur pris en charge par les participants au cours des trois derniers mois, les médecins psychiatres sont ceux qui en voit le plus avec 44,4% ayant vu plus de 30 patients. Pour les médecins généralistes et les internes de psychiatrie, la plus grande proportion a vu entre 10 et 20 patients (44,4% et 68,4%).

Tableau 10. Caractéristiques des participants à l'enquête.

		Médecins Généralistes	Médecins Psychiatres	Internes de Psychiatrie
Sexe	Masculin (n/%)	27/60	40/40,4	4/21
	Féminin (n/%)	18/40	59/60,6	15/79
Âge	25-35 ans (n/%)	21/44,7	26/26,3	19/100
	36-45 ans (n/%)	9/20	20/20,2	0
	46-55 ans (n/%)	6/13,3	21/21,2	0
	56-65 ans (n/%)	6/13,3	29/29,3	0
	66-75 ans (n/%)	3/8,7	3/3	0
Type d'activité	Secteur public (n/%)		81/81,8	
	Secteur privé (n/%)	NA	12/12,2	NA
	Mixte (n/%)		3/3	
	Autre (n/%)		3/3	
Nombre de semestres	4 (n/%)			9/47,4
	6 (n/%)	NA	NA	5/26,3
	8 (n/%)			5/26,3
Nombre Patients avec EDM	< 10 (n/%)	16/35,6	13/13,1	4/21
	10 à 20 (n/%)	20/44,4	19/19,2	13/68,4
	20 à 30 (n/%)	6/13,3	23/23,2	2/10,5
	> 30 (n/%)	3/6,7	44,5	0

B. Réponses au questionnaire

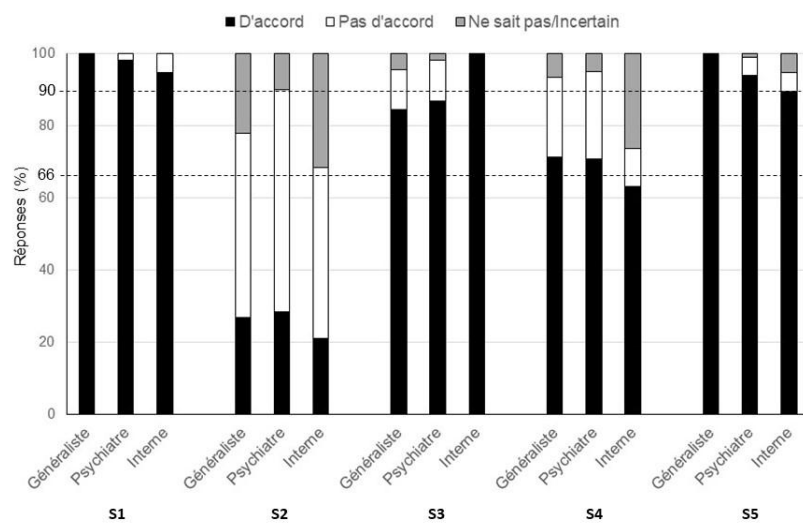
1. Questions fermées

Globalement, sur les 34 affirmations, 24 ont reçu un « accord important/très important » chez les médecins généralistes, 25 chez les médecins psychiatres et 27 chez les internes de psychiatrie.

a. Place des troubles cognitifs dans la dépression

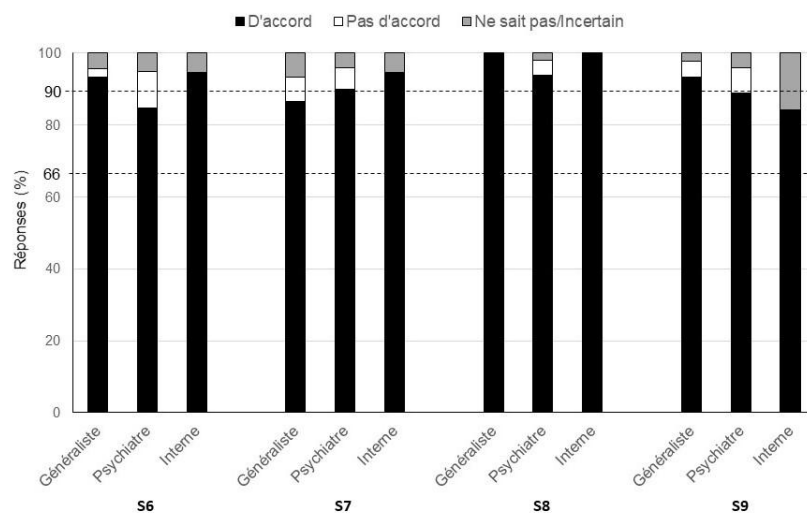
En ce qui concerne la place des troubles cognitifs, 11 affirmations sur les 13 ont reçu un « accord important/très important » chez les médecins généralistes et les médecins psychiatres alors que pour les internes de médecine le nombre de ces affirmations s'élève à 10 (Figure 29. A, B, C).

Figure 29. A



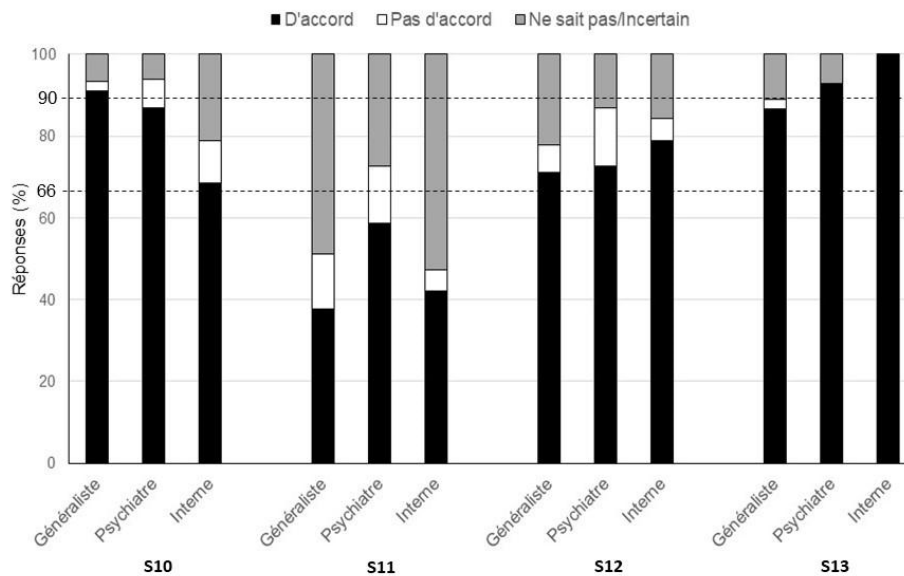
1	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est retrouvé dans les domaines cognitifs suivant : la réflexion, la mémoire, les fonctions exécutives et la concentration
2	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est indépendant des autres symptômes dépressifs
3	Les problèmes de réflexion, de concentration et de mémoire ont un impact clinique significatif sur la vie du patient, avant le traitement, pendant le traitement et après la réponse au traitement
4	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement professionnel même quand les symptômes dépressifs se sont améliorés ou lors de la rémission
5	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement social

Figure 29.B



6	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement marital
7	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement parental
8	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression réduit la confiance en soi
9	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression entraîne un impact économique sur l'individu (i.e, réduit la capacité de gagner de l'argent en entraînant des difficultés à obtenir ou maintenir un emploi, ou réduit les capacités à gérer le budget)

Figure 29. C



10	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est associé à une augmentation des coûts économiques pour la société (i.e, réduction de la productivité, augmentation de l'utilisation des ressources, des difficultés dans les relations familiales ou dans les relations interpersonnelles) qui peuvent aboutir à des divorces ou des séparations
11	Plus de 30% des patients continuent de présenter des symptômes cognitifs malgré une rémission des autres symptômes dépressifs
12	Le rétablissement des fonctions cognitives est moins probable après des épisodes dépressifs répétés
13	D'autres études sont nécessaires pour comprendre le poids du dysfonctionnement cognitif dans la dépression

Figure 29. Réponses en pourcentage aux affirmations concernant la place des troubles cognitifs (affirmations 1 à 13).

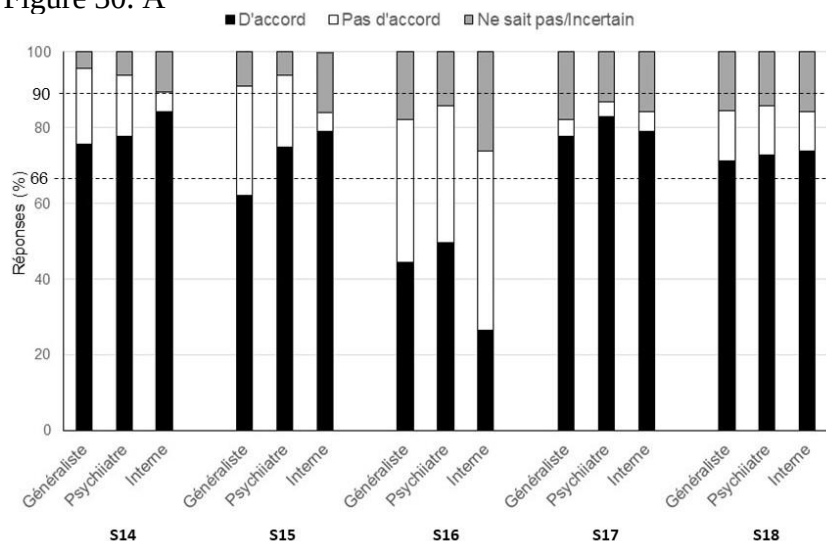
Ces résultats suggèrent que les médecins généralistes, les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie ayant participé à l'enquête reconnaissent qu'une altération du fonctionnement cognitif est présente dans la dépression, qu'elle peut avoir un impact significatif sur la vie des patients et qu'elle entraîne une détérioration du fonctionnement professionnel, social, marital et parental tout en réduisant la confiance en soi. De plus, les différents professionnels sont d'accord avec le fait que le dysfonctionnement cognitif contribue à l'augmentation des coûts économiques et sociaux de la dépression pour les usagers, leur famille et également pour la société.

Cependant il y a beaucoup moins d'accord parmi les participants concernant la persistance des troubles cognitifs et leur relation avec les symptômes dépressifs. Un accord faible ($\leq 50\%$ d'accord) est retrouvé pour la déclaration 2 (le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est indépendant des autres symptômes cognitifs). Dans ce contexte, 51,1% des médecins généralistes, 61,6% des psychiatres, 47,4% des internes sont en désaccord avec cette déclaration. D'une façon similaire et concomitante, seulement 37,8 des médecins généralistes (48,8%), 58,6 des médecins psychiatres (27,3%) et 42,2% des internes de psychiatrie sont en accord avec la déclaration 11 (plus de 30% des patients continuent de présenter des symptômes cognitifs malgré une rémission des autres symptômes cognitifs avec respectivement) 48,8%, 27,3% et 52,6% de ces professionnels qui ont répondu « ne savent pas/incertain ».

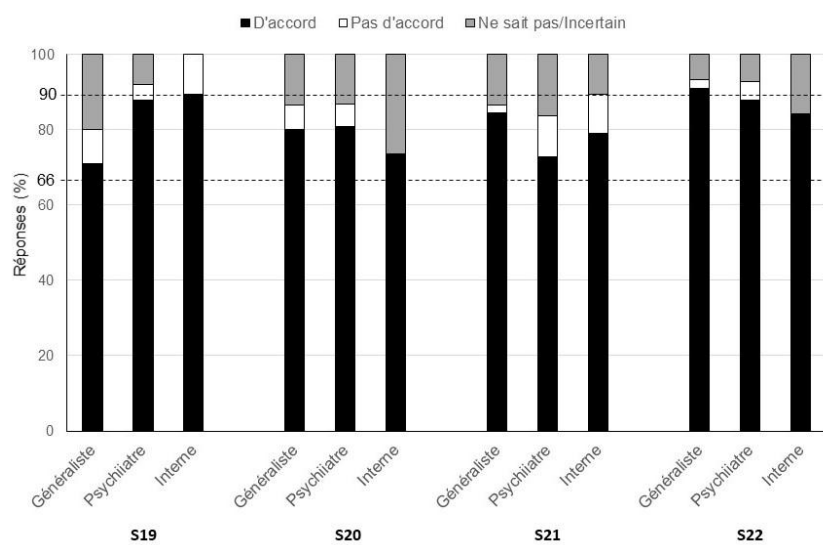
b. Détection des troubles cognitifs dans la dépression

Pour la partie s'intéressant à la détection, 7 affirmations sur 9 ont reçu un « accord important/très important » chez les médecins généralistes, 8 sur 9 chez les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie (Fig. 30, A, B).

Figure 30. A



14	Il y a un manque de prise de conscience que le dysfonctionnement cognitif dans la dépression représente un problème
15	Le dysfonctionnement cognitif est mal connu par les professionnels de santé
16	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est plus susceptible d'être détecté par un psychiatre que par un médecin généraliste
17	Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est un domaine dont les besoins sont insatisfaits
18	Il y a un manque d'outils facilement utilisables pour détecter le dysfonctionnement cognitif dans la dépression



19	Les patients présentant un épisode dépressif caractérisé ne sont généralement évalués qu'avec des questions subjectives pour déterminer la présence de troubles cognitifs
20	Les patients présentant une dépression doivent avoir accès à une évaluation cognitive de dépistage
21	D'autres recherches sont nécessaires pour évaluer le rapport coût-efficacité d'une détection systématique d'un dysfonctionnement cognitif dans la dépression
22	Chez des patients âgés de plus de 55 ans avec un trouble cognitif léger (MCI), la dépression doit être considérée comme un diagnostic possible

Figure 30. Réponses en pourcentage aux affirmations concernant la détection des troubles cognitifs (affirmations 14 à 23).

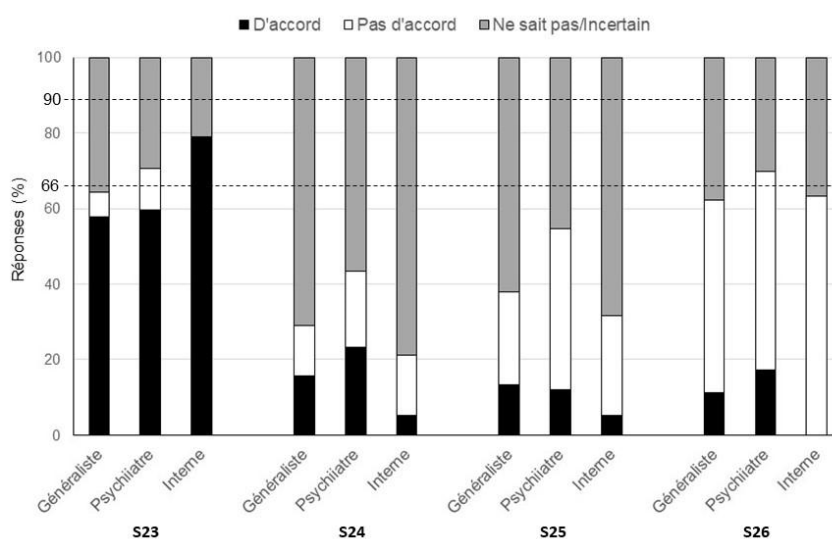
Les professionnels de santé s'accordent sur le fait qu'on retrouve un manque de conscience concernant le dysfonctionnement cognitif dans la dépression et que cela représente un problème. De plus, on retrouve un « accord très important » entre les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie pour dire que le dysfonctionnement cognitif est mal connu (74,8% et 79%) et pratiquement deux tiers des médecins généralistes sont « d'accord » (62%) avec la affirmation 15 (le dysfonctionnement cognitif est mal connu des professionnels de santé). Il y a un « accord important » parmi tous les participants à l'étude que les troubles cognitifs dans la dépression est un domaine dont les besoins restent non satisfaits et qu'il y a un manque d'outils facilement utilisables pour les détecter avec principalement une évaluation utilisant des questions subjectives. Par ailleurs, ils estiment que les patients présentant une dépression devraient bénéficier d'un dépistage des troubles cognitifs et que de nouvelles investigations sont nécessaires afin d'étudier le rapport coût-efficacité d'un tel dépistage. Enfin, il y a un « accord très important » parmi les médecins généralistes et « important » parmi les médecins psychiatres et les

internes de psychiatrie quant à la possibilité de considérer la dépression comme diagnostique chez un patient âgé de plus de 65 ans présentant un trouble cognitif léger.

c. Prise en charge des troubles cognitifs dans la dépression

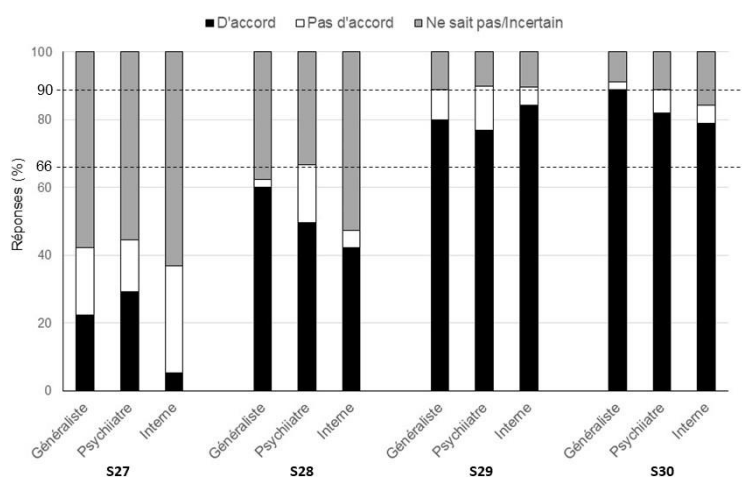
La prise en charge des troubles cognitifs est le domaine dans le lequel les résultats sont les plus contrastés. En effet, seulement 5 affirmations sur 12 ont reçu un « accord important/très important » chez les médecins généralistes et les médecins psychiatres et 7 sur 12 chez les internes de psychiatrie (Fig. 31 A, B, C).

Figure 31. A



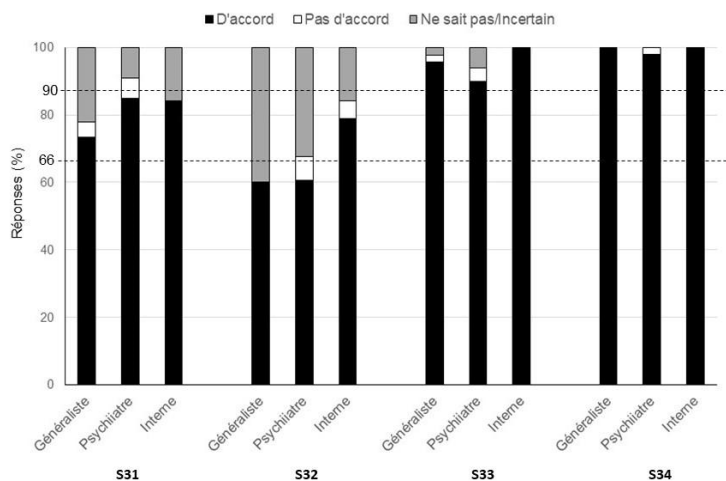
23	Il y a actuellement une incertitude par rapport à la meilleure prise en charge thérapeutique du dysfonctionnement cognitif dans la dépression
24	Les effets de la thérapie émotionnelle, cognitive et comportementale sur le dysfonctionnement cognitif n'ont pas été étudiés de façon formelle
25	Il n'y a pas de preuve pour soutenir les effets de l'entraînement cognitif ou de l'activation comportementale sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression
26	Il n'y a pas de preuve pour soutenir les effets de l'exercice physique sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression

Figure 31. B



27	Il y a un manque de preuve concernant le changement de style de vie sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression
28	L'amélioration du dysfonctionnement cognitif ne s'observe pas avec tous les antidépresseurs
29	L'investigation des effets (positifs et négatifs) des antidépresseurs sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression doit être une priorité
30	Le dysfonctionnement cognitif doit être ré-évalué 4 à 6 mois après l'arrêt du traitement antidépresseur

Figure 31. C



31	Le rétablissement clinique de la dépression n'est pas toujours associé à un rétablissement du fonctionnement cognitif
32	La persistance du dysfonctionnement cognitif après le rétablissement clinique de la dépression est un facteur prédictif d'un risque de rechute
33	Le dysfonctionnement cognitif doit être évalué tout le long de l'épisode dépressif et pendant le suivi à long terme
34	La présence d'un dysfonctionnement cognitif doit être pris en compte dans le plan de soins du patient

Figure 31. Réponses en pourcentage aux affirmations concernant la prise en charge des troubles cognitifs (affirmations 23 à 34).

On remarque que seul les internes de psychiatrie sont « d'accord » d'une manière importante (79%) avec l'affirmation qu'il y a des incertitudes quant aux meilleurs pratiques pour la prise en charge du dysfonctionnement cognitif observé chez les patients présentant un EDC. Cette affirmation a reçu un « accord » d'un peu moins des deux tiers des médecins généralistes (57,8%) et des médecins psychiatres (59,6%) alors que la réponse « ne sait pas/incertain » atteint 35,6% et 29,3% respectivement. Il existe donc globalement, parmi les professionnels ayant répondu, une incertitude quant à cette prise en charge. Ceci est en accord avec les réponses aux affirmations 24, 25, 26, 27 qui correspondent, respectivement, aux effets de la TCC, l'entraînement cognitif/l'activation comportementale, l'exercice ou le changement de style de vie sur la fonction cognitive dans la dépression, avec entre 30 à 79% des participants ayant répondu « ne sait pas/incertain ». Les réponses concernant l'effet des antidépresseurs sur le dysfonctionnement cognitif sont également empreintes d'incertitude. L'item « ne sait pas/incertain » a été coché par 37,8% des médecins généralistes, 33,3% des médecins psychiatres et 52,6% des internes en psychiatrie. D'autre part, le fait que la persistance d'un dysfonctionnement cognitif après le rétablissement clinique de la dépression représente un risque de facteur de rechute reçoit un « accord important » uniquement chez les internes de psychiatrie alors que deux tiers des médecins généralistes et psychiatres sont en « accord » avec cette affirmation 32 et respectivement 40% et 32% « ne savent pas/sont incertains ». Par ailleurs, il y a un « accord important » entre les participants pour l'affirmation 31, le rétablissement clinique de la dépression n'est pas toujours associé à un rétablissement du fonctionnement cognitif. Les réponses obtenues à cette affirmation 31 ne sont pas complètement compatibles avec celles données plutôt aux affirmations 3 et 11 dans la section sur la place des troubles cognitifs. Enfin, il y a un « accord important à très important » en ce qui concerne la priorité d'investiguer les effets des antidépresseurs sur les troubles cognitifs, le fait que l'évaluation de ces derniers doit être réalisée pendant l'épisode dépressif, le suivi à long terme et après l'arrêt du traitement et qu'il est nécessaire de le prendre en compte dans le plan de soins du patient.

2. Questions semi-ouvertes

Pour l'évaluation des troubles cognitifs l'évaluation subjective est celle qui est la plus utilisée parmi les professionnels (cf Tableau 11), entre 29% et 47,5% l'utilisent. La combinaison « évaluation subjective et objective » est utilisée par 20 à 26% des participants alors qu'un peu plus d'un quart des professionnels de santé n'explorent pas les troubles cognitifs par une évaluation subjective ou objective. Chez les médecins généralistes, les participants ayant répondu « autre » correspond à « questions orientées par le patient » et « questions ouvertes/fermées » ce qui peut être classé dans « évaluation objective ». Pour les psychiatres, les 4% ayant répondu « autre » correspond aux réponses suivantes : « clinique », « parfois », « je ne l'évalue pas, c'est le psychothérapeute qui s'en charge », « très peu de patient avec épisode dépressif caractérisé pris en charge ».

Tableau 11. Réponses en pourcentage de ce que les professionnels de santé utilisent pour évaluer les fonctionnements cognitifs chez les patients présentant un épisode dépressif majeur.

	Médecins Généralistes	Médecins Psychiatres	Internes de Psychiatrie
Evaluation subjective (%)	28,9	39,4	47,4
Evaluation objective (%)	13,3	4	0
Les deux (%)	20	23,3	26,3
Ni l'un ni l'autre (%)	33,3	29,3	26,3
Autre (%)	4,5	4	0

Parmi les participants ayant répondu qu'ils utilisent une évaluation subjective, 59,2%, 69,3% et 35,7% respectivement pour les médecins généralistes, les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie ont donné une réponse en ce qui concerne le questionnaire/test subjectif utilisé (cf. Fig. 32). Pour ceux ayant répondu qu'ils utilisent une évaluation objective, les chiffres sont plus élevés avec 73,3%, 81,5% et 80% (cf. Fig. 32).

Chez les médecins généralistes, l'évaluation objective se fait principalement par des « questions ciblées/entretien » tandis que quatre répondent « aucun » (cf. Fig. 32). De plus, deux répondent « MMSE » et « l'échelle de Hamilton ». Tout comme pour les médecins généralistes, la réponse qui est

le plus citée chez les médecins psychiatres est « questions ciblées/l'entretien » (cf. Fig. 32). On retrouve ensuite les échelles utilisées pour évaluer la sévérité des symptômes dépressifs avec « l'échelle de Beck, l'échelle de Hamilton et l'échelle MADRS ». Enfin chez les internes de psychiatrie, sur les cinq réponses aucune n'a été donnée plus qu'une autre (cf. Fig. 32).

Pour les « tests/questionnaires » utilisées pour évaluer de façon objective les troubles cognitifs chez des patients présentant un EDC, les médecins généralistes utilisent préférentiellement le « MMSE » puis « l'échelle de Hamilton » et le « MoCA ». D'une façon similaire le « MMSE » et le « MoCA » sont également majoritairement cités par les médecins psychiatres. Ces derniers évoquent également un bilan neuropsychologique. Enfin, les internes de psychiatrie utilisent le « MMSE », le « MoCA » et la « BREF » puis la « MADRS » citée une fois.

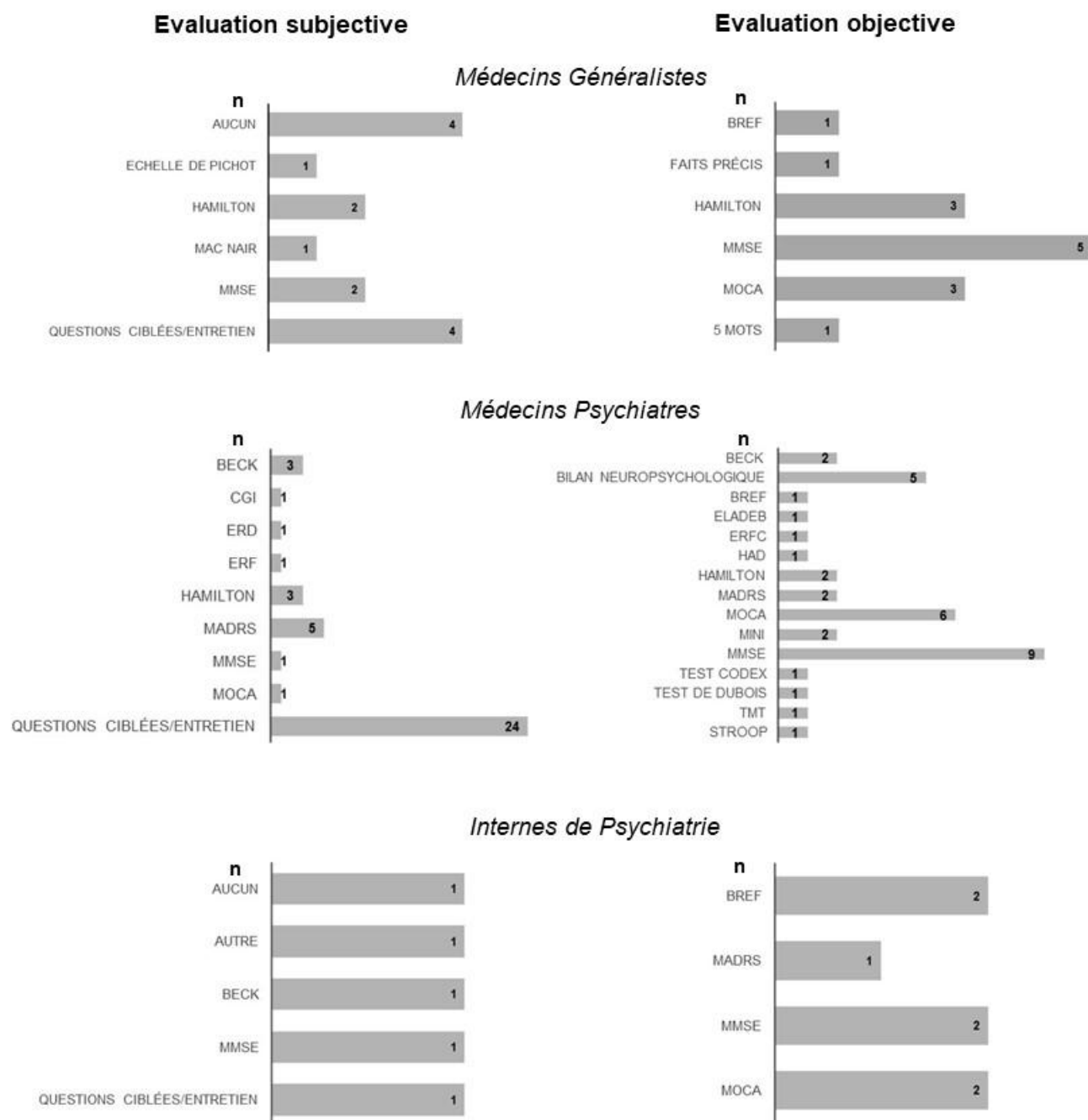


Figure 32. Tests ou questionnaires utilisés par les participants de l'étude afin d'évaluer subjectivement et objectivement la fonction cognitive chez les patients présentant un EDM. Les chiffres correspondent au nombre de fois où le test/questionnaire a été cité.

Pour ce qui est de la prise en charge médicamenteuse, les antidépresseurs les plus utilisés sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (tableau 12) que ce soit chez les médecins généralistes (cités 37 fois, soit 82,2% des familles de molécules citées), les médecins psychiatres (cités 78 fois, soit 74% des familles de molécules citées) ou chez les internes de psychiatrie (cités 16 fois, soit 80% des familles de molécules citées).

Tableau 12. Classes de molécules utilisées par les professionnels de santé chez les patients présentant un épisode dépressif majeur (réponse en nombre de fois cité)

	Médecins Généralistes	Médecins Psychiatres	Internes de Psychiatrie
ISRS (n)	37	78	16
IRS-NA (n)	6	21	2
Neuroleptique (n)	0	1	0
Thymorégulateur (n)	0	1	0
Autre (n)	2	4	2

Parmi les ISRS, les plus utilisés par les médecins généralistes sont l'escitalopram suivi de la paroxétine alors que les médecins psychiatres prescrivent préférentiellement, de la sertraline suivi de la vortioxétine puis l'escitalapram et la paroxétine. Les médecins psychiatres prescrivent pour 20% des inhibiteurs mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline avec préférentiellement la venlafaxine suivie par la miansérine et la duloxétine. Chez les internes de psychiatrie, l'escitalopram et la sertraline sont les ISRS les plus cités puis la fluoxétine, la paroxétine et la vortioxétine (tableau 13).

Tableau 13. Molécules utilisées par les professionnels de santé chez les patients présentant un épisode dépressif majeur (réponse en nombre de fois cité).

	Médecins Généralistes	Médecins Psychiatres	Internes de Psychiatrie
Depakote (n)	0	1	0
Duloxetine (n)	1	2	0
Escitalopram (n)	14	10	4
Fluoxetine (n)	3	3	2
Mianserine (n)	2	3	0
Mirtazapine (n)	1	0	0
Paroxetine (n)	10	8	2
Sertraline (n)	2	18	4
Venlafaxine (n)	4	9	2
Vortioxetine (n)	2	14	2
Xeroquel (n)	0	1	0

En ce qui concerne la prise en charge non médicamenteuse, plus de 80% des médecins généralistes et des médecins psychiatres et plus de 90% des internes estiment que l'exercice physique peut être proposé. La remédiation cognitive est principalement citée par les médecins psychiatres et les

internes de psychiatrie (82% et 89,5% respectivement) alors que 35,5% la proposeraient. On retrouve également un profil similaire au niveau des réponses avec un décalage entre les médecins psychiatres et les internes versus les médecins généralistes en ce qui concerne la méditation pleine conscience (67,7% et 68,4% versus 53% respectivement). Pour le yoga environ 50% des participants pourraient proposer cette prise en charge. Enfin, les internes de psychiatrie sont ceux qui proposeraient le plus la neuromodulation. Par ailleurs, les réponses autres, correspondent pour *les médecins généralistes* à « hypnose », « tout ce qui lui est agréable peut être essayé », « question ouverte au patient : que pensez-vous d'une activité qui vous plait et qui vous ferez du bien ? », *pour les médecins psychiatres* à « approche psycho corporelle, TECC, thérapie avec bonne alliance avec le thérapeute, accompagnement social », « sophrologie/hypnose », « ergothérapie, activités thérapeutiques », « relaxation médicale », « repos, vacances, activités thérapeutiques », « TECC, soutien par les pairs, intervention sociale, soutien familial et amical, formation à la sante », « TECC », « atelier thérapeutique », « ETP dépression et EHS selon le cas » (Fig. 33).

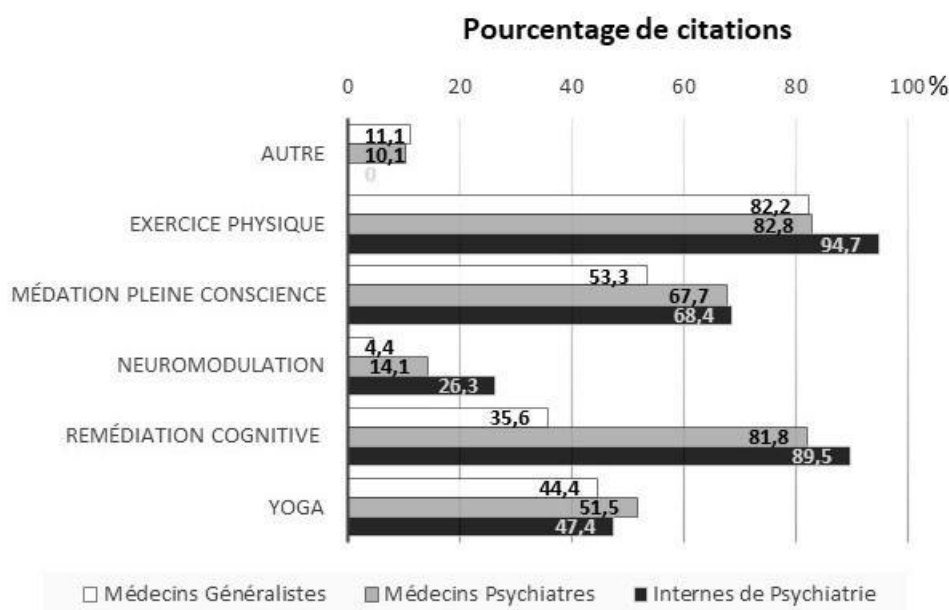


Figure 33. Prise en charge non médicamenteuse des troubles cognitifs. Réponses en pourcentage de citations par les participants à l'étude.

La dernière question concerne les professionnels de santé vers qui les participants orientent les patients présentant des troubles cognitifs associé à une dépression si cela s'avère nécessaire. Pour cette dernière question, 100% des médecins généralistes ont donné une réponse contre 78% des psychiatres et 74% des internes de psychiatrie. Lorsqu'un nuage de mots est réalisé en prenant toutes les réponses indépendamment des trois groupes de participants, cinq professionnels de santé ressortent, à savoir, les neuropsychologues, les psychiatres, les neurologues et les psychologues (avec ou sans spécifications TECC). Pour les médecins généralistes, la profession vers qui les patients sont orientés en premier est le psychiatre (60%) suivi par le neurologue (24,4%), le psychologue (17,8%), et neuropsychologue (15,6%). Pour les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie, le neuropsychologue est le professionnel de choix (50,6% et 46,2% respectivement) suivi par le psychologue, le neurologue et le psychiatre pour les médecins psychiatres et par le psychiatre et le neurologue chez les internes de médecine générales (Fig.34 A, B, C, D).

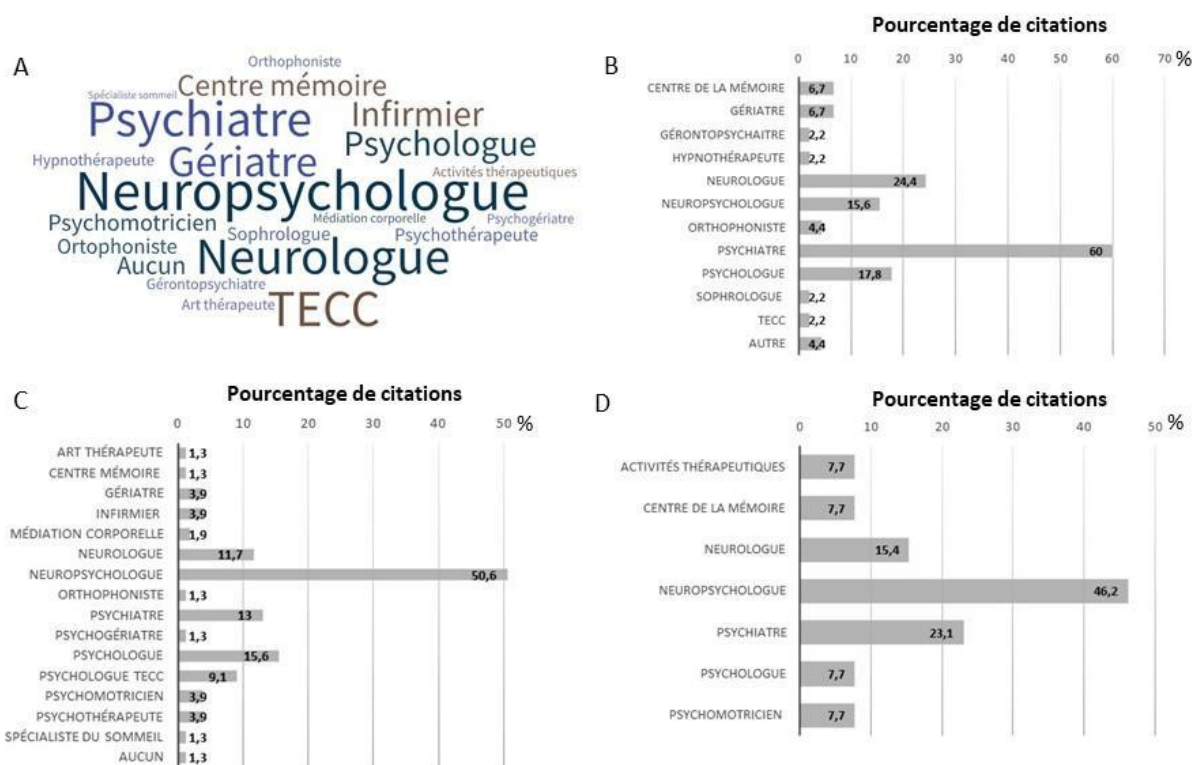


Figure 34. A. Nuage de mots établis avec les réponses de tous les participants quant aux professionnels vers qui ils adressent un patient présentant un EDM avec des troubles cognitifs. B, C, D. Pourcentage de citations de ces mêmes professionnels pour les médecins généralistes (MG, B), les médecins psychiatres (MP, C) et les internes de psychiatrie (IP, D).

3. Question ouverte

a. Médecins généralistes

- « j'avoue ne pas être à l'aise avec les questions posées » ;
- « les questions ne sont pas vraiment adaptées à la pratique des MG » ;
- « je ne connais aucune échelle d'évaluation des troubles cognitifs chez les patients dépressifs, je n'ai pas souvenir que cela soit évoqué pendant notre cursus » ;
- « votre questionnaire ne prend pas en compte l'approche holiste du patient en MG »

b. Médecins psychiatres

- « 1°) j'ai franchement eu l'impression de remplir un questionnaire "prétexte" élaboré par l'industrie pharmaceutique pour me vendre une molécule ; 2°) rien ne fonctionne chez le dépressif : la priorité essentielle est de soigner sa dépression ; 3°) le terme "cognitif" mérite d'être clairement défini : il est employé dans trop de sens très différents (démence, schizophrénie, dépression, handicap mental...) si cette recherche pouvait contribuer à sa définition, ce serait déjà un grand pas en avant ! » Daniel Delcroix, 59G10
- « la première chose à rechercher dans les MCI + dépression = le syndrome d'apnées du sommeil. » ;
- « la prise en charge des troubles cognitifs est intrinsèquement liée à celle des troubles dépressifs » ;
- « ce questionnaire va m'aider à améliorer mon travail »
- « 1°) on dirait un questionnaire de promotion de l'industrie pharmaceutique pour nous vendre une Nième molécule pour nos dépressifs ; 2°) il faudrait d'abord définir l'usage du terme "cognitif" que je réserve personnellement aux altérations neurologiques mais pas du tout à l'altération fonctionnelle du dépressif ; 3°) la priorité des patients est d'être soulagé de son angoisse et de son ralentissement psychomoteur 4°) ce questionnaire oriente trop les réponses » ;

- « pas de doute sur l'association trouble cognitif et syndrome dépressif mais peu de connaissance sur le sujet » :
- « sujet peu abordé dans les études donc diagnostic et prise en charge mal connue. » :
- « à quand la remédiation cognitive dans les bonnes pratiques professionnelles ? ».

Discussion

L'objectif de cette discussion est de reprendre certains points clés abordés dans la partie théorique et de discuter les résultats du questionnaire à la lumière des données de la littérature.

I. Partie théorique

A. Problème majeur de santé publique

Nous avons vu que la dépression représente un problème majeur de santé publique. La prévalence sur 12 mois d'un épisode dépressif varie considérablement d'un pays à l'autre, mais elle est d'environ 6 % dans l'ensemble (507). Le risque de dépression au cours de la vie varie entre 5-18% (883), ce qui signifie que le trouble dépressif caractérisé est fréquent, près d'une personne sur cinq connaissant un épisode à un moment donné de sa vie. En plus d'être hautement prévalent, l'épisode dépressif est un trouble chronique et hétérogène qui est associé à une morbidité et une mortalité importante, représentant l'une des principales causes d'invalidité dans le monde (884, 885). Le fardeau économique de l'épisode dépressif tient à ses coûts directs et indirects. Il est donc primordial de mieux appréhender cette pathologie, de la prévenir et de développer des stratégies de prises en charge adaptées.

B. Importance de l'hétérogénéité clinique

L'épisode dépressif caractérisé fait partie des troubles de l'humeur. Dans un premier temps, il est important de pouvoir différencier un EDC rentrant dans le cadre d'une dépression unipolaire et de celui entrant dans le cadre d'une dépression bipolaire afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique. Il faut noter par ailleurs que l'EDC représente une pathologie hétérogène sur un plan clinique et diagnostique avec de nombreuses caractérisations au niveau des critères du DSM-V. Avec cette classification, la présence d'au moins cinq symptômes parmi une liste de neuf critères d'inclusion, dont au moins un doit être la tristesse de l'humeur ou l'anhédonie, est nécessaire pour remplir les critères diagnostiques de l'EDC. Au total, 227 combinaisons différentes de symptômes, ou plus, peuvent donc répondre aux critères diagnostiques d'EDC. Dans des situations cliniques réelles, 170 et 119 combinaisons différentes

de symptômes dépressifs ont été identifiées chez 1 566 patients souffrant d'EDC, diagnostiqués selon le DSM-IV dans le cadre du projet MIDAS (Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services) de Rhode Island (6) et chez 853 patients souffrant d'EDC diagnostiqués selon le DSM-IV, dans le cadre du CRESCEND (Clinical Research Center for Depression) (7). Il apparaît donc difficile de penser que l'on puisse adopter une stratégie thérapeutique identique pour tous les patients présentant un EDC et par conséquent, il est important d'avoir une approche individualisée. Cette individualisation du soin fait déjà partie des pratiques des cliniciens au niveau pharmacologique. En effet, un patient présentant une anhédonie et de la fatigue se verra plus facilement proposer un antidépresseur qui agit sur la noradrénaline comme la venlafaxine, alors que si les troubles du sommeil sont majeurs, un antidépresseur sédatif type miansérine ou mirtazapine pourront être prescrits (99). Le sous-typage peut également avoir des implications potentielles sur le traitement. Le sous-type mélancolie est généralement plus sensible à la pharmacothérapie et à l'électroconvulsivothérapie (886). De même, le trouble dépressif caractérisé avec des caractéristiques psychotiques (dépression psychotique) répond souvent mieux à la thérapie électroconvulsive, surtout lorsque les caractéristiques psychotiques sont congruentes avec l'humeur, c'est-à-dire qu'elles comportent des thèmes dépressifs concernant la mort, la perte, la maladie et l'abandon, la punition (887). Parfois, certains patients peuvent présenter une perturbation psychomotrice marquée (888) et d'autres symptômes qui reflètent la catatonie (889). Ces sous-types d'EDC sont peu fréquents et la plupart des présentations de la dépression dans la population générale présente une comorbidité avec des symptômes anxieux (890, 891). De telles présentations répondent préférentiellement à des antidépresseurs telles que la paroxétine. Quoi qu'il en soit, lors du traitement d'un EDC, l'objectif initial est la rémission complète des symptômes dépressifs et, d'une manière générale, cet objectif peut généralement être atteint par le recours à une psychothérapie, à une pharmacothérapie ou aux deux. Cependant, avant de s'engager dans une voie thérapeutique spécifique, il est important d'arrêter l'administration de médicaments qui peuvent potentiellement abaisser l'humeur, de traiter tout abus de substances et, lorsque cela est possible, d'utiliser des mesures générales telles que l'hygiène du sommeil, l'exercice régulier et une alimentation saine. Pour les cas légers d'EDC, le

traitement psychologique seul peut suffire et une psychothérapie fondée sur des preuves, telle que la thérapie cognitivo-comportementale ou la thérapie interpersonnelle, peut être proposée en premier lieu. Cette thérapie peut également être utilisée pour traiter la dépression de sévérité modérée, mais dans la plupart des cas, un traitement médicamenteux est probablement nécessaire, et une combinaison de pharmacothérapie et de traitement psychologique est préférable. En cas d'EDC sévère, les médicaments doivent être envisagés comme traitement de première intention, et l'électroconvulsivothérapie est une option pour les patients qui ne répondent pas aux médicaments.

C. Une certaine impasse thérapeutique

Si la rémission complète est l'objectif de toute prise en charge, nous avons vu que la dépression est considérée maintenant comme une maladie chronique. Bien que d'autres hypothèses que celle initiale concernant les monoamines, soient apparues pour mieux appréhender les mécanismes biologiques sous-tendant le développement de la dépression, une seule molécule actuellement cible un autre système que les monoamines. Il s'agit de la kétamine agissant sur la voie glutamatergique et mise sur le marché pour le traitement de la dépression résistante. Par ailleurs, au cours des 20 dernières années, seulement quelques nouveaux antidépresseurs ont été approuvés avec une efficacité équivoque, peu d'amélioration des effets secondaires ou du t -délais avant d'obtenir l'efficacité de la molécule. L'incapacité de la recherche dans le domaine de la dépression à développer de nouvelles thérapeutiques efficaces est inhérente à de nombreux facteurs, dont la complexité de la (des) maladie(s), à une conception inadéquate et biaisée des essais cliniques, à des critères d'inclusion/exclusion restrictifs et biaisés, à l'absence de biomarqueurs approuvés/robustes, à une technologie d'imagerie coûteuse (13).

D. Importance des récurrences

En clinique, la problématique du traitement peut se traduire par une réponse qui peut être incomplète avec la persistance de symptômes résiduels ou parfois par une absence de réponse qui peut aboutir à la définition de dépression résistante. Un des aspects cliniques de la dépression est donc son caractère récurrent. Après un premier épisode dépressif, plus d'un patient sur deux présente un second

épisode et le taux de rechute augmente ultérieurement après chaque décompensation. En effet, la fréquence de survenue d'une récurrence dépressive est de 64 % à 5 ans, 80 % à 10 ans et 85 % à 15 ans (18). Les symptômes résiduels sont des facteurs de rechutes ou de récurrences. Il est donc indispensable de bien les caractériser et de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour leur prise en charge.

E. Symptômes cognitifs : critère diagnostique d'un EDC

Parmi ces symptômes résiduels, on peut citer la présence de troubles cognitifs. Dans ce contexte, à côté des symptômes affectifs, certains symptômes cognitifs se retrouvent dans les différentes classifications internationales comme critère diagnostique. On retrouve dans la CIM-10 une réduction de la concentration et de l'attention et dans le DSM-V une diminution dans la capacité à penser et à se concentrer. A l'instar de ce qui se passe chez les patients présentant une schizophrénie, l'évaluation et la prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs chez les patients souffrant d'une dépression font l'objet de plus en plus de recherche et d'essais cliniques (21, 22, 23).

F. Neurocognition et cognitions sociales

La cognition est un domaine très vaste avec de nombreux concepts qui font l'objet de recherches actives au sein des neurosciences cognitives. Il est généralement admis que la cognition peut être divisée en cognition chaude (cognition sociale) et cognition froide (neurocognition). Pour rappel, les processus de neurocognition sont théoriquement indépendants des processus émotionnels et sont habituellement évalués à l'aide de tests neuropsychologiques (10). Ils incluent les sous-domaines suivants : les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire, l'attention et la concentration et la vitesse de traitement. Sur un plan neurophysiologique, le terme de cognition chaude est souvent utilisé pour les cognitions sociales (reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, théorie de l'esprit, empathie, attributions causales, métacognition). Rappelons que la cognition sociale désigne les activités mentales qui permettent aux êtres humains de comprendre leurs propres pensées, sentiments et intentions, y compris ceux des autres (11, 12).

G. Déficits des neurocognitions et des cognitions sociales dans la dépression

De nombreuses pathologies psychiatriques ou neurologiques présentent des troubles cognitifs, que ce soit pour la neurocognition (21) ou la cognition sociale (375, 892). En ce qui concerne plus précisément la dépression, il a été constaté que les déficits cognitifs de l'EDC affectent plusieurs domaines neuropsychologiques, comme le démontrent un certain nombre de revues et de méta-analyses (363, 410, 411, 508, 523). Des altérations liées à la dépression ont été observées dans la vitesse de traitement (893, 894), l'attention (426, 596, 895, 896, 897), la mémoire (404, 596, 898), la mémoire de travail (899, 900, 901), et diverses fonctions exécutives, notamment la résolution de problèmes et la planification (902), l'inhibition (903, 904), et la flexibilité cognitive (902). Ces résultats ont été obtenus en grande partie sur des patients hospitalisés en phase aiguë ou en rémission de la maladie. Cependant il est important de noter que les déficits cognitifs sont également retrouvés chez des patients qui n'ont jamais été hospitalisés et qui sont suivis en ambulatoire. De plus, les tailles d'effet dans cette étude étaient rapportées comme moyennes à importantes et vingt-trois pour cent de l'échantillon des patients avec un EDC présentaient des déficiences cognitives cliniquement pertinentes (performance < 16^e centile) dans le domaine de la vitesse de traitement, 77 % dans le domaine de l'attention, 39 % dans le domaine de la mémoire figurative, 31 % dans le domaine de la mémoire de travail verbale et 57 % dans les fonctions exécutives. Seuls 26% des patients ambulatoires présentant un EDC ne présentaient aucun dysfonctionnement cognitif cliniquement pertinent ; 30% présentaient des troubles dans un domaine et 44% dans deux domaines cognitifs ou plus. Cela permet de revenir sur une notion importante et qui concerne l'amplitude des troubles cognitifs, plus particulièrement ceux de la cognition froide, dans la dépression. Lors des évaluations subjectives les troubles cognitifs sont présents chez 85% à 94% des patients en phase aiguë de l'EDC et chez 39% à 44% des patients lors de la rémission (522). Dans une autre étude dans laquelle une batterie de test neuropsychologique a été utilisée, il est rapporté approximativement que 25-50% des patients avec un EDC présentent des déficits inférieurs à la moyenne de plus d'une déviation standard, dans au moins un domaine cognitif et 21% présente plus de deux déviations en dessous de la moyenne (285).

D'une manière générale, que ce soit pour l'étude de la neurocognition et de la cognition sociale, il existe de nombreux points méthodologiques qui peuvent expliquer qu'on puisse trouver des résultats parfois contradictoires dans la littérature et que la taille des effets soit difficile à clairement établir. Parmi ces différents points, on peut citer le recrutement de patients présentant des âges différents avec des caractéristiques cliniques différentes, une évolution de la maladie différente, des schémas médicamenteux différents, des évaluations objectives hétérogènes devant l'absence de recommandations précises, et une évaluation soit subjective, soit objective des dysfonctions cognitives.

En ce qui concerne, les cognitions sociales, des données suggèrent que l'épisode dépressif caractérisé est associé à des déficits tant au stade aigu (30, 694) qu'au stade de rémission de l'épisode (29, 30), principalement dans les domaines de la reconnaissance des affects, de la théorie de l'esprit et de la métacognition (27, 28, 30, 426, 905). Cependant contrairement à ce qui est observé pour les déficits de certains domaines des cognitions froides (906), les déficits de la cognition sociale ne sont pas mis en évidence lors du premier épisode dépressif chez les adolescents (907).

Il apparaît donc que les troubles dépressifs présentent des altérations des cognitions froides et des cognitions chaudes. Il est important de noter, comme déjà précédemment signalé, que des altérations sont retrouvées dans d'autres pathologies psychiatriques comme dans la schizophrénie, le trouble bipolaire mais également les troubles anxieux (21). Dans ce contexte, la comparaison entre les différents profils cognitifs, notamment ceux décrits chez les patients présentant un trouble bipolaire ou encore une schizophrénie, avec ceux décrits chez les patients ayant une EDC présentent de grande similarité avec seulement des variations dans l'amplitude des déficits tableau 15. Ces observations ont amené certains auteurs à suggérer que les déficits observés pourraient résulter de facteurs communs ou une vulnérabilité au dysfonctionnement qui pourraient entraîner de larges déficits neurocognitifs (908).

Tableau 14. Principales caractéristiques des dysfonctions cognitives observées lors d'un épisode dépressif caractérisé, le trouble bipolaire et la schizophrénie.

	Attention et/ou Vigilance	Mémoire de travail	Fonction exécutive	Mémoire épisodique	Mémoire sémantique	Mémoire visuelle	Mémoire verbale	Vitesse de traitement	Mémoire procédurale	Cognition sociale (Théorie de l'esprit)
Episode dépressif	+(+)	++	++	++	+	+	+(+)	++(+)	+	+(+)
Trouble bipolaire	++(+)	++	++	++	+	+	++	++	0	++
Schizophrénie	+++	+++	+++	+++	++	+(+)	+++	++	+	+++

0, essentiellement absent ; 0/+, peu documenté, ambigu, faible et/ou variable ; +, constamment présent mais pas prononcé ; ++, une caractéristique commune et marquée ; +++, une caractéristique centrale, grave et pratiquement universelle du trouble. Les parenthèses autour des symboles '+' indiquent une ampleur intermédiaire du déficit : par exemple, '+(+)' indique une valeur entre '+' et '++'. (Adapté de Millan et coll., 2012, (21)).

H. Importances des dysfonctions cognitives observées dans la dépression

La littérature actuelle suggère que les déficits observés dans les neurocognitions peuvent contribuer aux problèmes psychosociaux associées à la dépression et ceci indépendamment d'autres symptômes dépressifs. (521, 593, 598, 601). Plus précisément, des relations ont été identifiées entre plusieurs domaines cognitifs froids (les dysfonctionnements des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire) et les problèmes de fonctionnement professionnel, de relations interpersonnelles et de qualité de vie (594, 598, 909). De plus, les problèmes psychosociaux associés à l'EDC persistent souvent chez les patients dont les symptômes affectifs et végétatifs sont rétablis (c'est-à-dire rémittents) et sont associés à une rechute de la maladie (19, 26, 593). Concernant les problèmes professionnels, les troubles dépressifs impactent les personnes sur leur lieu de travail, en augmentant à la fois le présentisme (perte de productivité due à la présence malgré la maladie) et l'absentéisme (incapacité à se rendre au travail à cause de la maladie) qui dans les cas les plus sévères peuvent aboutir à une cessation de l'activité.

En ce qui concerne les cognitions sociales, même si nous avons vu qu'il y a des altérations à la fois en phase aiguë et en phase de rémission, la mesure dans laquelle ces déficits cognitifs sociaux contribuent de manière indépendante au dysfonctionnement psychosocial (par exemple, le

fonctionnement professionnel, les relations interpersonnelles) n'est que très peu documenté. Bien que les recherches existantes aient identifié des liens entre la cognition sociale et la fonction psychosociale dans l'EDC (28, 594, 601, 686), il n'était pas clair auparavant si cette relation était associée aux symptômes de l'humeur ou à la fonction cognitive non sociale. Cependant, il est possible que les déficits observés dans le domaine des cognitions sociales contribuent également aux déficits fonctionnels de l'EDC (27, 601), en particulier dans les domaines qui dépendent fortement du fonctionnement social (par exemple, le fonctionnement professionnel et les relations interpersonnelles). C'est dans ce cadre, afin de mieux appréhender cette contribution, que Knight et Baune ont réalisé leur étude en 2019. Leurs résultats suggèrent que la relation entre le déficit cognitif social et le dysfonctionnement psychosocial n'est pas expliquée par une influence des symptômes relatifs à l'humeur ou de cognition non sociale. Cependant, ils émettent l'hypothèse que les fonctions exécutives ont servi de médiateur à une relation indirecte entre la théorie de l'esprit et le dysfonctionnement cognitif subjectif (594).

L'importance des troubles cognitifs dans la dépression vient également de la vision, perception qu'en a le patient. En effet, compte tenu des perspectives potentiellement différentes des évaluations de l'expérience et du fardeau de la maladie par le patient et les prestataires de soins de santé (c'est-à-dire gravité de la maladie, amélioration de la maladie et hiérarchisation des symptômes) (910, 911), il est important d'évaluer le point de vue des patients sur leur propre maladie. Les patients reconnaissent que le dysfonctionnement cognitif limite leur capacité à se rétablir complètement et à retrouver un niveau normal de fonctionnement social et professionnel (912). De plus, cette perception des troubles cognitifs dans l'EDC n'est pas la même entre les patients et les professionnels de santé avec une plus grande importance donnée par les patients à la nécessité d'améliorer les symptômes négatifs à la fois à la phase aiguë et lors de la rémission (536).

Il apparaît donc fondamental de mieux appréhender la perception des professionnels de santé en ce qui concerne les troubles cognitifs dans la dépression ainsi que leur prise en charge. Notre hypothèse était que ces troubles restent encore largement méconnus, mal évalués et que leur prise en charge thérapeutique était inadéquate.

II. Partie expérimentale

Les résultats obtenus, en collaboration avec la Fédération de Recherche en Psychiatrie et en Santé Mentales Hauts de France, ont fait l'objet d'une communication orale par poster au congrès de l'Encéphale en Janvier 2020 et un manuscrit est en préparation pour une soumission dans une revue à comité de lecture.

Notre étude donne un aperçu du niveau de perception du dysfonctionnement cognitif dans la dépression et leur prise en charge par les médecins généralistes, les psychiatres et les internes du Nord-Pas de Calais.

Bien que les médecins généralistes, les psychiatres et les internes de psychiatrie s'accordent à reconnaître le dysfonctionnement cognitif dans la dépression et ses implications pour les individus et la société, il est à craindre que cela puisse être en parti dû au fait qu'ils aient répondu à des questions suggestives, puisqu'ils semblent également penser que les cliniciens en général ne sont pas conscients de ce problème. Cette observation est en accord avec les résultats obtenus dans l'étude de McAllister sur 100 médecins généralistes et 100 psychiatres d'où est tiré notre questionnaire (35). Par ailleurs, même si dans la littérature, les études réalisées auprès des psychiatres montrent qu'ils sont conscients du dysfonctionnement cognitif chez les patients atteints d'EDC, leur prise en charge n'est pas optimale (33, 34). De plus, même si les psychiatres semblent sensibilisés au fait qu'il existe un dysfonctionnement cognitif lors d'un EDC, il n'apparaît pas parmi les premiers critères pour le diagnostic, la prise en charge et l'objectif de la rémission chez différents professionnels de santé (31, 34, 537, 913). Dans une population de psychiatre italien, les symptômes cognitifs sont considérés comme le quatrième facteur (sur les 9 du DSM-V) le plus important pour déterminer la présence un EDC, mais ils se retrouvent à la septième place lorsqu'il s'agit d'influencer leur choix d'antidépresseur (34). Lorsqu'on s'intéresse aux symptômes (classés en trois catégories : symptômes de l'humeur, physique et cognitif) nécessitant une prise en charge préférentielle par le traitement, les symptômes cognitifs arrivent loin derrière les deux autres, que ce soit en phase aiguë ou en phase de rémission (31). Enfin, lorsqu'il est demandé à des

médecins généralistes et des médecins psychiatres belges, quels sont les critères importants pour définir la rémission de la dépression, les deux groupes placent l’item “difficulté à se concentrer sur les choses” à la septième place (913).

Il apparaît donc qu’il existe un besoin clairement identifié d’informations pour les cliniciens, tant pour les généralistes que pour les psychiatres et les internes en psychiatrie, concernant la présence et la nature du dysfonctionnement cognitif dans la dépression. Quelques commentaires supportent cette hypothèse de nécessité d’informations. Parmi les commentaires des médecins généralistes, il a été déclaré : « j'avoue ne pas être à l'aise avec les questions posées » et « je ne connais aucune échelle d'évaluation des troubles cognitifs chez les patients dépressifs, je n'ai pas souvenir que cela soit évoqué pendant notre cursus » alors que chez les psychiatres, nous avons pu avoir les commentaires suivants : « ce questionnaire va m'aider à améliorer mon travail », « pas de doute sur l'association trouble cognitif et syndrome dépressif mais peu de connaissance sur le sujet », « sujet peu abordé dans les études donc diagnostic et prise en charge mal connue ».

L'une des conclusions les plus claires, parmi les différentes réponses données aux énoncés, est peut-être l'incertitude concernant la relation entre les symptômes dépressifs et le dysfonctionnement cognitif, ou la croyance que lorsque des symptômes tels que la tristesse de l’humeur disparaît, le dysfonctionnement cognitif disparaît également. Cependant comme nous l’avons déjà mentionné à plusieurs reprises, que ce soit pour les neurocognitions ou les cognitions sociales, le dysfonctionnement cognitif peut persister en rémission, même après l’amendement des autres symptômes dépressifs et ce au moins chez certains patients (410, 510). De plus, le dysfonctionnement cognitif peut précéder l'apparition des symptômes de l'humeur (914), une étude portant sur 708 personnes non déprimées ayant mis en évidence qu'une faible performance de la mémoire épisodique constituait un risque de diagnostic de dépression trois ans plus tard (424). Ces résultats suggèrent donc que les troubles cognitifs dans la dépression représentent une symptomatologie à part, au moins en partie indépendante des autres symptômes et nécessitant donc une prise en charge thérapeutique spécifique.

De même, malgré un grand nombre de réponses incertaines, particulièrement chez les médecins généralistes et les internes de psychiatrie et dans une moindre mesure chez les psychiatres, à la déclaration 11 (Plus de 30 % des patients présentent des symptômes cognitifs persistants malgré la rémission des symptômes dépressifs) les données de la littérature montre que le dysfonctionnement cognitif persiste jusqu'à la rémission chez un nombre significatif de patients (20, 425, 522). Dans une étude prospective de trois ans portant sur 267 patients pris en charge en ambulatoire, les troubles cognitifs étaient présents environ 94 % du temps pendant les épisodes dépressifs et 44 % du temps pendant les périodes de rémission (522). De plus, la dépression récurrente a des effets néfastes accrus sur les capacités cognitives (596). Dans ce contexte, les trois groupes ont reconnu que la récupération des fonctions cognitives est moins probable après des épisodes répétés de dépression (déclaration 12).

Concernant la partie abordant la détection des troubles cognitifs, les trois groupes sont d'accord pour dire qu'il y a manque de conscience par rapport au fait que ces troubles représentent un problème (déclaration 14). Par ailleurs, excepté pour les médecins généralistes, où les réponses « d'accord » n'atteignent pas 66%, les deux autres groupes pensent que les troubles cognitifs sont peu connus par les professionnels de santé.

Les trois groupes ont des points de vue similaires sur le fait de savoir si le dysfonctionnement cognitif est plus susceptible d'être détecté dans le cadre des soins primaires ou secondaires, en considérant que le médecin généraliste est autant susceptible que le médecin psychiatre de détecter les troubles cognitifs.

Pour évaluer la présence des troubles cognitifs dans la dépression, la très grande majorité des médecins psychiatres et des internes de psychiatrie et une grande majorité des médecins généralistes pensent que seules des questions subjectives sont utilisées (déclaration 19). Cette proportion importante de réponses "d'accord" pour cette déclaration est discordante avec les réponses que nous avons obtenues dans la partie avec les questions semi-ouvertes. En effet, seulement, 28,9 % des médecins généralistes, 39,4 % des médecins psychiatres et 47,4 % des internes de psychiatrie utilisent seulement une évaluation

subjective. Même si l'évaluation subjective reste la plus utilisée parmi les professionnels de santé dans notre étude, les chiffres obtenus sont loin de ceux rapportés à la déclaration 19, suggérant que les cliniciens ont été poussés à répondre "d'accord" à cette déclaration. Cette faible proportion est également en contradiction avec la littérature puisque dans son étude, El Hammi et coll. rapporte que la plupart des psychiatres s'appuient sur les entretiens avec les patients pour l'évaluation cognitive avec 83 % des psychiatres en France et environ 60 % aux États-Unis, en Allemagne, en Australie et à Hong Kong (33). En ce qui concerne les autres manières d'évaluer les troubles, peu de cliniciens utilisent uniquement une évaluation objective, à savoir, 13,3 %, 4 % et 0 % respectivement pour les médecins généralistes, les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie. Ceux utilisant à la fois une évaluation subjective et objective sont globalement moins nombreux que ceux n'utilisant ni l'un ni l'autre : 20% versus 33, 3% pour les médecins généralistes, 23, 3% versus 29,3 % pour les médecins psychiatres et 26,3 % versus 26,3 % pour les internes de psychiatrie. Il apparaît donc approximativement qu'1/3 des professionnels de santé ayant répondu à ce questionnaire n'utilise ni d'évaluation objective ni d'évaluation subjective, laissant suggérer qu'ils n'évoquent pas les cognitions chez les patients avec un EDC. De plus, il apparaît qu'il y a une ambiguïté concernant la terminologie. En effet, lorsqu'on demande par quels moyens les cliniciens évaluent de façon subjective les troubles cognitifs, certains répondent que leur évaluation se base sur des tests objectifs tels que la MOCA ou encore le MMSE. Parmi ceux qui répondent utiliser une évaluation subjective, seulement 59,2 % des médecins généralistes, 69,3 % des médecins psychiatres et 35,7 % des internes de psychiatrie donnent une réponse concernant ce qu'ils utilisent, suggérant qu'un nombre important de cliniciens ne peuvent préciser leur réponse. Certaines évaluations subjectives citées ne peuvent pas être considérées comme adéquates pour évaluer les troubles cognitifs, notamment, les échelles de Beck, Hamilton et la MADRS, qui sont utilisées pour évaluer la sévérité de la dépression. L'ERD (Échelle de Ralentissement Dépressif) ne permet pas d'avoir une vision globale des troubles cognitifs puisqu'elle s'intéresse uniquement au ralentissement psychomoteur. L'échelle CGI (Clinical Global Impression) évalue l'amélioration clinique du patient après un traitement alors que l'échelle d'auto-évaluation des difficultés cognitives de Mac Nair a été développée initialement pour évaluer les

troubles cognitifs provoqués par les antidépresseurs tricycliques. Actuellement, elle est utilisée en clinique pour apprécier l'intensité et les dimensions de la plainte cognitive des sujets âgés afin d'évaluer une démence par les neurologues (915). L'échelle de Pichot quant à elle, permet d'évaluer la fatigue. Enfin l'ERF (Échelle des Répercussions Fonctionnelles) fait partie d'un programme de remédiation cognitive (RECOS). Cette échelle dont la passation dure environ 45 minutes est réalisée après l'évaluation neuropsychologique et permet de dégager des objectifs de remédiation cognitives. Il apparaît donc qu'aucune échelle adaptée n'a été citée. Soixante pourcents des psychiatres, 40 % des médecins généralistes et 20 % des internes en psychiatrie ayant répondu qu'ils utilisaient une évaluation subjective utilisent l'entretien ou des questions ciblées. A ma connaissance, même s'il existe des outils dans la littérature anglo-saxonne, aucune échelle n'a été validée en français en ce qui concerne l'évaluation subjective des troubles cognitifs chez une personne présentant un EDC.

En ce qui concerne les évaluations objectives, on retrouve parmi les réponses une nouvelle fois des échelles d'évaluation subjective de la dépression comme l'échelle de Beck, de Hamilton, la MADRS et la HAD. Le MINI (Mini International Psychiatric Interview) ne permet pas d'évaluer les fonctions cognitives puisqu'il correspond à un questionnaire de démarche diagnostique des troubles psychiatriques. On retrouve également des outils développés pour évaluer les troubles cognitifs chez la personne âgée dans un contexte de suspicion de démence comme le test de Dubois, le Test Codex (Cognitive disorder examination) ou encore le MMSE. Bien qu'initialement, le MMSE développé par Folstein et coll. (1975, 916) a permis de séparer trois groupes de diagnostic démence, dépression, dépression avec troubles cognitifs), une étude ultérieure a suggéré que le MMSE n'était pas sensible aux effets cognitifs de la dépression (917, 918). C'est un test qui permet d'évaluer l'intensité des troubles cognitifs (919) Le MMSE n'apparaît donc pas être adapté comme un test de dépistage des troubles cognitifs associés à la dépression (308), notamment à cause d'un effet plafond (309) et donc, l'obtention de faux négatifs lors de la procédure de screening. On retrouve également l'ERFC (Evaluation Rapide des Fonctions Cognitives) qui a été proposé en 1986 par Gil et coll, et qui est utilisé pour détecter des sujets suspects de démence (919). Il ne semble pas que cet outil d'évaluation soit validé dans la dépression. Un psychiatre

mentionne ELADEB, qui est une échelle de mesure subjective des difficultés et du besoin d'aide de la personne évaluée à l'aide de cartes et qui est utilisée en réhabilitation psychosociale.

La BREF, le TMT et le Stroop peuvent être utilisés pour évaluer objectivement les troubles cognitifs mais ils ne permettent qu'une évaluation partielle car la BREF permet d'évaluer s'il y a un trouble global des fonctions exécutives sans pouvoir en préciser une capacité spécifique. Le TMT et le Stroop permettent d'évaluer une capacité spécifique des fonctions exécutives, à savoir la flexibilité mentale pour le premier et les capacités d'inhibition comportementales pour le second. Toutefois, le MOCA peut être considérée comme fiable et valide pour évaluer les performances cognitives globales et spécifiques des patients avec un EDC et il peut être utilisé comme outil de dépistage (310, 436). Si on considère ces tests comme valides pour évaluer les troubles cognitifs chez les patients avec un EDC, il apparaît que seulement 4 tests cités sur 15 sont pertinents. Ce résultat est en accord avec les données obtenus par Bakke et coll. (2014) montrant que pour la schizophrénie, le trouble bipolaire ou l'épisode dépressif caractérisé, les tests utilisés pour évaluer les troubles cognitifs ne sont pas appropriés (286). Enfin, certains psychiatres semblent ne pas évaluer eux-mêmes de façon objective les troubles cognitifs puisqu'ils font mention de bilan neuropsychologique.

Il est important de rappeler, comme nous avons pu l'expliciter dans la partie théorique, que plusieurs études impliquant des patients présentant un EDC montrent de faibles corrélations entre les mesures subjectives et objectives du dysfonctionnement cognitif (304, 339, 340, 388). Cette observation suggère que les évaluations des plaintes cognitives subjectives et les performances objectives peuvent mesurer des aspects différents du fonctionnement cognitif et que les deux évaluations semblent donc nécessaires (920).

Les participants de l'étude sont d'accord avec le fait qu'il manque d'outils facilement utilisables pour détecter le dysfonctionnement cognitif dans la dépression (déclaration 18) et que les patients qui présentent un épisode dépressif doivent avoir accès à une évaluation cognitive de dépistage. Pour répondre à cette attente et comme un diagnostic de dépression est une preuve insuffisante pour confirmer

la présence ou l'absence de déficits cognitifs (489), un des auteurs les plus actifs dans le domaine a développé et validé récemment un outil digital disponible en français sur internet pour le téléchargement sur tablette ou ordinateur (<https://thinc.progress.im/en/content/thinc-it-about>). Les déficits cognitifs sont souvent le résultat d'interactions complexes aux niveaux individuel et clinique, ce qui entraîne des degrés de présentation variables chez les patients déprimés. Une identification en temps opportun est donc essentielle pour préserver les résultats fonctionnels. L'outil THINC-it est une étape importante pour surmonter les limites des batteries neurocognitives exhaustives. Il s'agit d'un test composite avec des mesures à la fois objectives et subjectives qui nécessite 10 à 15 minutes pour être complété et qui évalue le domaine attentionnel, la mémoire et l'apprentissage, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives (295). Les déficits cognitifs mesurés avec cet outil sont associés avec une altération du fonctionnement psychosocial dans les troubles dépressifs (297).

Presque toutes les personnes interrogées sont d'accord pour dire que la dépression doit être considérée comme un diagnostic possible chez les patients âgés de plus de 55 ans présentant des troubles cognitifs légers (MCI). Dans un contexte, en plus d'être associé à des troubles cognitifs cliniquement significatifs, l'épisode dépressif caractérisé est également un facteur de risque et un prodrome de troubles cognitifs légers ainsi que de maladies démentielles (par exemple, la maladie d'Alzheimer, 921, 922). Par exemple, dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 280 000 anciens combattants âgés de 55 ans ou plus, les personnes chez qui on a diagnostiqué un EDC ou une dysthymie présentent deux fois plus de susceptibilités de développer une démence incidente, que les personnes sans EDC ou dysthymie (923). De plus, des études suggèrent un lien étroit entre le nombre d'épisodes dépressifs et le risque de développer une démence, indiquant une augmentation de 14 % du risque de démence, toutes causes confondues, pour chaque épisode de dépression (924, 925). Ce lien entre la dépression et les pathologies démentielles explique probablement pourquoi 24,4 % des médecins généralistes, 11,7 % des psychiatres et 15,4 % des internes de psychiatrie orientent un patient présentant une dépression avec des troubles cognitifs vers un neurologue. A cette déclaration, un psychiatre a déclaré : "la première chose à rechercher dans les MCI + dépression c'est un syndrome d'apnée du sommeil." Cette remarque permet

de discuter l'importance des troubles du sommeil dans la symptomatologie dépressive et dans les troubles cognitifs. Premièrement, la littérature rapporte une association entre le syndrome d'apnée du sommeil et les troubles cognitifs, les troubles anxieux et dépressifs mais aussi d'autres symptômes neuropsychiatriques (926, 927, 928). Dans ce contexte, il a été montré qu'un traitement par une ventilation en pression positive continue peut entraîner une profonde amélioration des symptômes cognitifs et dépressifs (929). Deuxièmement, les troubles du sommeil rencontrés lors d'un EDC entraînent des troubles cognitifs. Une méta-analyse a conclu que l'insomnie peut affecter un large éventail de domaines cognitifs, notamment la mémoire épisodique, la vigilance et l'attention complexe, la manipulation de la mémoire de travail, la résolution de problèmes et les fonctions perceptives (930). En 2021, l'équipe de Cui et coll. suggère que les troubles du sommeil sont associés à une altération cognitive dans les domaines des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information chez les patients souffrant d'un premier épisode d'EDC et n'ayant jamais reçu de traitement (931).

Il ressort de cette partie sur la détection des troubles cognitifs qu'il s'agit d'un domaine dont les besoins sont non satisfaits et qu'ils manquent d'outils facilement utilisables pour l'évaluer.

La dernière partie du questionnaire s'intéressait à la prise en charge des troubles cognitifs dans la dépression. Cette partie est celle où on retrouve le moins d'accord avec les affirmations et le pourcentage le plus important de réponse "ne sait pas" / "incertain" pouvant aller même jusqu'à 78 %. Cela souligne l'incertitude des cliniciens quant aux stratégies thérapeutiques. L'incertitude porte surtout sur les effets des différentes stratégies utilisées pour traiter un épisode dépressif caractérisé. En ce qui concerne les antidépresseurs, entre environ 40 % et 60 % des cliniciens pensent que l'amélioration du dysfonctionnement cognitif ne s'observe pas avec tous les antidépresseurs. Lorsqu'on s'intéresse aux questions semi-ouvertes, la classe de molécules principalement prescrite est celle des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine suivis par les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Les molécules les plus prescrites sont chez les médecins généralistes l'escitalopram et la paroxétine, chez les médecins psychiatres, la sertraline et la vortioxétine et les internes de psychiatrie, l'escitalopram et la sertraline. Dans le domaine de la cognition, les antidépresseurs ont été rapportés pour

avoir des effets positifs modestes sur l'attention partagé, les fonctions exécutives, la mémoire immédiate, la vitesse de traitement, la mémoire récente et l'attention soutenue uniquement chez les patients dépressifs (713). Des analyses en sous-groupes pour les différentes classes d'antidépresseurs pour chaque domaine cognitif montrent que la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la classe des inhibiteurs de la sérotonine et noradrénaline ont les effets positifs les plus consistants (714). Cependant, la majorité des résultats provenant de ces études montrant une efficacité des antidépresseurs présente de nombreux biais. Récemment, en essayant de s'affranchir au maximum des différents biais, Baune et coll. (2018) en utilisant le test de substitution de symbole numérique (DSST), qui cible de multiples domaines de la cognition et qui est reconnu comme étant sensible au changement, a utilisé les 12 essais contrôlés randomisés intégrés et ils ont pu montrer que parmi les différents antidépresseurs utilisés seuls la duloxétine, la sertraline et la vortioxétine montrent une amélioration des performances dans le test par comparaison au groupe placebo (734). Cette amélioration est significative uniquement pour la vortioxétine.

Toujours sur un plan pharmacologique, même si de nombreuses molécules ont été suggérées pour avoir des effets pro-cognitif en add-on thérapie, aucunes pour le moment n'ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour cette indication.

Pour les approches non pharmacologiques, l'exercice physique est l'approche qui est la plus préconisée. Même si l'exercice physique a été rapporté pour être bénéfique dans le traitement de la dépression (829), ses effets sur la cognition restent encore incertains. La revue systématique réalisée par Brondino et coll., 2017 conclut à une absence d'effet pro-cognitif de l'activité physique (833) alors que d'autres publications rapportent des résultats contradictoires en fonction des études et préconise une poursuite des investigations en améliorant les protocoles de recherche (741, 836). Cependant même si les effets ne sont pas encore montrés, étant donné par ailleurs des bénéfices de l'exercice physique sur la dépression et la santé en général, il n'est pas aberrant qu'il soit suggéré aux patients.

Même si les TECC sont recommandées pour prendre en charge les épisodes dépressifs caractérisés et qu'elles se sont révélées largement efficaces pour soulager les symptômes de l'humeur (801), via l'activation comportementale et la restructuration cognitive, son effet sur les performances neurocognitives et les cognitions sociales n'a pas encore été fermement établi (28, 802) ; d'autres études semblent donc être nécessaires dans ce contexte.

Concernant, le yoga, la méditation pleine conscience ou encore le style de vie, même s'ils pourraient constituer des thérapies complémentaires avec de potentiels effets sur la cognition, les études doivent se poursuivre (836).

Même si peu de cliniciens citent les techniques de neuromodulation, ces dernières méritent de s'y intéresser avec des effets potentiellement pro-cognitifs à la fois de la stimulation magnétique transcrânienne répétée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (768, 787) et de la stimulation transcrânienne à courant direct au niveau de cette même région (798).

Il apparaît clairement en regardant la littérature qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches afin de mieux cibler la prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs chez un patient présentant un EDC. Étant donné l'absence de données probantes et du manque de recommandations sur cette prise en charge, il n'est pas surprenant que la dernière partie ait obtenu autant de réponses "ne sait pas / incertain".

Cependant parmi les approches thérapeutiques, il est important de revenir sur la remédiation cognitive qui apparaît comme une approche non pharmacologique pouvant être proposée principalement par les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie. Les programmes de remédiation cognitive sont particulièrement utilisés dans une autre pathologie psychiatrique, la schizophrénie. Dans cette pathologie, la remédiation cognitive a montré des effets positifs à la fois pour l'amélioration du dysfonctionnement cognitif (819) et des fonctions psychosociales telles que la gestion de la vie quotidienne ainsi que le fonctionnement professionnel et social (932). Il apparaît que la remédiation cognitive peut avoir des effets bénéfiques dans d'autres désordres psychiatriques comme par exemple les troubles bipolaires, le déficit attentionnel avec hyperactivité ou encore l'anorexie (819). En ce qui

concerne les troubles cognitifs et la dépression, les résultats sont encourageants. Une étude randomisée pilote a apporté les évidences préliminaires que la remédiation cognitive appliquée en phase aigüe chez des patients hospitalisés améliore les performances cognitives en ce qui concerne la mémoire verbale et non verbale, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (822). Une revue de la littérature réalisée par Motter et coll en 2016 confirme l'intérêt de la remédiation cognitive avec une amélioration des symptômes dépressifs et du fonctionnement quotidien caractérisé par un effet modéré à large sur l'attention, la mémoire de travail et le fonctionnement cognitif global (729). Plus récemment, une méta-analyse indique que la remédiation cognitive dans la dépression améliore considérablement le fonctionnement cognitif, plus particulièrement l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire de travail et l'apprentissage et la mémoire verbale (933).

Enfin, concernant la possibilité d'orienter les patients avec un EDC présentant un dysfonctionnement cognitif vers un autre professionnel, les réponses varient entre les médecins généralistes et les médecins psychiatres/internes. En effet, pour les médecins généralistes, les personnes ressources dans une telle situation sont majoritairement les psychiatres puis dans une moindre mesure les neurologues. Pour les médecins psychiatres et les internes de psychiatrie, le professionnel ressource de première ligne est le psychologue spécialisé en neuropsychologie. C'est effectivement le professionnel qui apparaît être le plus adapté dans un premier temps pour mieux caractériser la plainte cognitive et fonctionnelle du patient puis d'éventuellement réaliser un bilan complémentaire afin de mieux caractériser les déficits objectifs, que ce soit sur le plan neurocognitif et le plan de la cognition sociale, et de poser une hypothèse diagnostique sur les troubles cognitifs afin de mieux orienter la prise en charge du patient.

Cette étude présente quelques limitations, les affirmations ont été examinées sur des échantillons relativement restreint de professionnels de santé exerçant dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais. Par ailleurs, les cliniciens ayant répondu à l'étude sont probablement en grande partie ceux dont les sujets les intéressent. En ce qui concerne les médecins généralistes, environ deux tiers ont moins de

45 ans. Nous avons donc des biais de sélection suggérant que les résultats de notre étude ne peuvent pas être généralisés. De plus, aucune analyse statistique formelle n'a été effectuée sur les résultats.

Par ailleurs, de par leur nature même, les affirmations peuvent induire les cliniciens en erreur, ceux-ci étant peut-être plus enclins à être d'accord qu'à être en désaccord. Dans l'ensemble, il y a eu beaucoup plus de réponses "d'accord" que de réponses "pas d'accord" ou "je ne sais pas". On peut également mentionner qu'il y a pour certaines affirmations, un biais de désirabilité.

Enfin, il peut y avoir une variabilité importante dans la façon dont les répondants individuels ont interprété le sens des affirmations.

Conclusion

Malgré les différentes limitations susmentionnées, notre étude a permis de montrer que les médecins généralistes et les psychiatres ainsi que les internes en psychiatrie reconnaissent l'importance du dysfonctionnement cognitif dans la dépression et ses implications pour les individus et la société. Ils s'accordent sur le fait qu'il s'agit d'un besoin non satisfait et que des recherches supplémentaires sont nécessaires, tant en ce qui concerne la nature que le traitement du dysfonctionnement. Cependant, dans l'ensemble, les réponses des trois groupes soutiennent l'idée que les cliniciens du Nord-Pas-de-Calais devraient suivre une formation concernant la présence, la nature et l'évaluation du dysfonctionnement cognitif dans la dépression, et sa relation avec les autres symptômes dépressifs. Dans ce cadre, des supports de formation professionnelle continue appropriés pourraient être mis à disposition pour combler les lacunes dans les connaissances des cliniciens. Par ailleurs, il serait avantageux que ces différents professionnels de santé puissent échanger ensemble sur ce sujet, ce qui leur permettrait de bénéficier du point de vue de chaque professionnel et des différentes perspectives et expériences cliniques.

Sur un plan clinique il apparaît donc nécessaire de disposer d'outils facilitant l'évaluation objective et subjective de la cognition et pouvant être facilement utilisés en clinique, tant en soins primaires que secondaires, et de former les cliniciens à l'utilisation de ces outils. Dans ce contexte on peut imaginer qu'une étude concernant l'utilité de l'outil Think-it pour aider à la détection des patients avec un EDC présentant des troubles cognitifs puisse être entreprise chez les psychiatres du Nord-Pas-de-Calais. Cet outil ne pourrait pas être utilisé en soins primaires de par le temps nécessaire à la passation, cependant, il apparaît important qu'il puisse également bénéficier d'un outil adapté. Il pourrait, par exemple, être envisagé de leur demander, lorsqu'ils reçoivent un patient avec un EDC, de faire passer le PDQ-5.

Par ailleurs étant donné que les symptômes cognitifs persistent au-delà de la rémission chez certains patients, qu'ils ont des répercussions fonctionnelles psychosociales majeurs tant sur un plan privé que professionnel, qu'ils sont associés à un risque élevé de rechute et à un faible taux de rémission, il est impératif de pouvoir suivre tout au long de la pathologie les déficits cognitifs des patients et de les

améliorer. Dans ce contexte, certains auteurs plaident en faveur d'un nouveau but pour le traitement de la dépression à savoir une « rémission cognitive » (20, 21, 461)

Afin d'établir une détection et une prise en charge adaptée des troubles cognitifs chez les patients présentant un trouble dépressif, la collaboration avec les psychologues spécialisés en neuropsychologies s'avère indispensable afin qu'ils puissent nous faire bénéficier de leur expertise et leur maîtrise des troubles cognitifs. Des groupes de travail devraient être mis en place afin de réfléchir à des plans d'informations et d'actions.

Il faut poursuivre les recherches sur les traitements possibles des dysfonctionnements cognitifs, qu'il s'agisse de traitements pharmacologiques ou non avec un intérêt tout particulier pour la remédiation cognitive étant donné son efficacité dans d'autres pathologies psychiatriques. L'arrivée de prises en charge efficaces rendra également nécessaire une recherche sur le rapport coût-efficacité du dépistage des dysfonctionnements cognitifs chez les patients souffrant de dépression.

Bibliographie

- 1 World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders : Global Health Estimates. Geneva. 2017. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO)
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019, 18:459-480.
3. Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E ; le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018, 32-33:637-44.
4. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJ, Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013 382:1575-86.
5. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012, 19:155-62.
6. Zimmerman M, Ellison W, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry.* 2015, 56:29-34.
7. Park SC, Kim JM, Jun TY, Lee MS, Kim JB, Yim HW, Park YC. How many different symptom combinations fulfil the diagnostic criteria for major depressive disorder? Results from the CRESCEND study. *Nord J Psychiatry.* 2017, 71:217-222.
8. World Health Organization. (1994). CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(F), Troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche / traduction de l'anglais coordonnée par C. B. Pull. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40538>
9. American Psychiatric Association (APA). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed.; DSM-5; 2013.
10. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr.* 2013, 18(3):139-49.
11. Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (1991). McGraw-Hill series in social psychology. Social cognition (2nd ed.). McGraw-Hill Book Company.
12. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry.* 2008, 64:48-61.
13. Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspect.* 2019 May 3;7(3):e00472. doi: 10.1002/prp2.472. PMID: 31065377; PMCID: PMC6498411.
14. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018, 392:2299-2312
15. Cadieux RJ. Practical management of treatment-resistant depression. *Am Fam Physician.* 1998, 58:2059-62.
16. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003, 53:649-59.
17. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord.* 2014, 152-154:19-27.
18. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry.* 1999, 156:1000-6.
19. Bortolato B, Carvalho AF, McIntyre RS. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014, 13:1804-18.

20. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, Alsuwaidan M, Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013, 30:515-27.
21. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, Connor R, Davis S, Deakin B, DeRubeis RJ, Dubois B, Geyer MA, Goodwin GM, Gorwood P, Jay TM, Joëls M, Mansuy IM, Meyer-Lindenberg A, Murphy D, Rolls E, Saletu B, Spedding M, Sweeney J, Whittington M, Young LJ. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012, 11:141-68.
22. Polosan M, Lemogne C, Jardri R, Fossati P. Cognition - the core of major depressive disorder. *Encephale*. 2016, 42:1S3-11.
23. McIntyre RS, Anderson N, Baune BT, Brietzke E, Burdick K, Fossati P, Gorwood P, Harmer C, Harrison J, Harvey P, Mansur RB, Medalia A, Miskowiak K, Ramey T, Rong C, Rosenblat JD, Young A, Stahl SM. Expert Consensus on Screening and Assessment of Cognition in Psychiatry. *CNS Spectr*. 2019; 24:154-162.
24. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, Alsuwaidan M, Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013, 30:515-27.
25. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018, 31:26-31.
26. Knight MJ, Air T, Baune BT. The role of cognitive impairment in psychosocial functioning in remitted depression. *J Affect Disord*. 2018, 235:129-134.
27. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2014, 5:179.
28. Weightman MJ, Knight MJ, Baune BT. A systematic review of the impact of social cognitive deficits on psychosocial functioning in major depressive disorder and opportunities for therapeutic intervention. *Psychiatry Res*. 2019, 274:195-212.
29. LeMoult J, Joormann J, Sherdell L, Wright Y, Gotlib IH. Identification of emotional facial expressions following recovery from depression. *J Abnorm Psychol*. 2009, 118:828-33.
30. Ladegaard N, Videbech P, Lysaker PH, Larsen ER. The course of social cognitive and metacognitive ability in depression: Deficit are only partially normalized after full remission of first episode major depression. *Br J Clin Psychol*. 2016, 55:269-86.
31. Baune BT, Christensen MC. Differences in Perceptions of Major Depressive Disorder Symptoms and Treatment Priorities Between Patients and Health Care Providers Across the Acute, Post-Acute, and Remission Phases of Depression. *Front Psychiatry*. 2019, 10:335.
32. Belgaied W, Samp J, Vimont A, Rémuzat C, Aballéa S, El Hammi E, Kooli A, Toumi M, Akhras K. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014, 24:133-41.
33. El Hammi E, Samp J, Rémuzat C, Auray JP, Lamure M, Aballéa S, Kooli A, Akhras K, Toumi M. Difference of perceptions and evaluation of cognitive dysfunction in major depressive disorder patients across psychiatrists internationally. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014, 4:22-9.
34. Albert U, Brugnoli R, Caraci F, Dell'Osso B, Di Sciascio G, Tortorella A, Vampini C, Cataldo N, Pegoraro V. Italian psychiatrists' perception on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016, 20:2-9.
35. McAllister-Williams RH, Bones K, Goodwin GM, Harrison J, Katona C, Rasmussen J, Strong S, Young AH. Analysing UK clinicians' understanding of cognitive symptoms in major depression: A survey of primary care physicians and psychiatrists. *J Affect Disord*. 2017, 207:346-352.

36. Lantéri-Laura, G. Introduction historique et critique à la notion de dépression en psychiatrie. *Psychiatr Sci Hum Neurosci*. 2003, 1 :39–47.
37. Horwitz A, Wakefield J, Lorenzo-Luaces L. (2016). History of Depression. In book: *The Oxford Handbook of Mood Disorders* Publisher: Oxford University Press Editors: Robert J. DeRubeis, Daniel R. Strunk
38. Hippocrates, Jones WHS, Withington ET, Smith WD, Potter P, Heraclitus, Heraclitus (1923). Hippocrates. Vol IV, p. 185
39. Hippocrates, Jones WHS, Withington ET, Smith WD, Potter P, Heraclitus, Heraclitus (1923). Hippocrates. Vol I, p. 263
40. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020 Jul;126:134-140.
41. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Feb 7;21(2):10.
42. Wykes T, Haro JM, Belli SR, Obradors-Tarragó C, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Bitter I, Brunn M, Chevreur K, Demotes-Mainard J, Elfeddali I, Evans-Lacko S, Fiorillo A, Forsman AK, Hazo JB, Kuepper R, Knappe S, Leboyer M, Lewis SW, Linszen D, Luciano M, Maj M, McDaid D, Miret M, Papp S, Park AL, Schumann G, Thornicroft G, van der Feltz-Cornelis C, van Os J, Wahlbeck K, Walker-Tilley T, Wittchen HU; ROAMER consortium. Mental health research priorities for Europe. *Lancet Psychiatry*. 2015, 2:1036-42
43. Greenberg PE, Leong SA, Birnbaum HG, Robinson RL. The economic burden of depression with painful symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:17-23.
44. McCrone P, Dhanasiri S, Patel A. Paying the price: the cost of mental health care in England to 2026. (2008) London: King's Fund
45. Baxter AJ, Patton G, Scott KM, Degenhardt L, Whiteford HA. Global epidemiology of mental disorders: what are we missing? *PLoS One*. 2013, 24;8:e65514.
46. Huijbregts KM, van der Feltz-Cornelis CM, van Marwijk HW, de Jong FJ, van der Windt DA, Beekman AT. Negative association of concomitant physical symptoms with the course of major depressive disorder: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2010, 68:511-9.
47. Gillen R, Tennen H, McKee TE, Gernert-Dott P, Affleck G. Depressive symptoms and history of depression predict rehabilitation efficiency in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001, 82:1645-9.
48. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP, Bush DE. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2000, 160:1818-23.
49. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002, 53:897-902.
50. Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res*. 1986, 18:65-87.
51. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. 1996, 26:477-86.
52. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, Markowitz JC, Ninan PT, Kornstein S, Manber R, Thase ME, Kocsis JH, Keller MB. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003, 54:573-83.

53. Rush, Augu & Carmody, Thomas & Reimitz, Paul-Egbert. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): clinician (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2000, 9 :45-59.
54. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961, 4:561-71.
55. Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
56. Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep*. 1974, 34:1184-6.
57. Steer RA, Rissmiller DJ, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory-II with depressed geriatric inpatients. *Behav Res Ther*. 2000, 38:311-8.
58. Groth-Marnat G. *The handbook of psychological assessment*, 2nd éd. New York, John Wiley & Sons, 1990.
59. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation, *Clin Psychol Rev*. 1988, 8:77-100.
60. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998, 31:160-8.
61. Dozois DJ A, Dobson KS, Ahnberg JL. A psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Assessment*. 1998, 10 :83-89.
62. Arnau RC, Meagher MW, Norris MP, Bramson R. Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Health Psychol*. 2001, 20:112-9.
63. Gary FA, Yarandi HN. Depression among southern rural African American women: a factor analysis of the Beck Depression Inventory-II. *Nurs Res*. 2004, 53:251-9.
64. Holländare F, Andersson G, Engström I. A comparison of psychometric properties between internet and paper versions of two depression instruments (BDI-II and MADRS-S) administered to clinic patients. *J Med Internet Res*. 2010, 19, 12(5).
65. Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V, Martiny K, Bech P. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med*. 2003, 33:351-6.
66. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1977, 1:385-401
67. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983, 67:361-70.
68. M'Bailara K, Derguy C. « 13. Psychopathologie quantitative et psychométrie de la dépression », Frank Bellivier éd., *Actualités sur les maladies dépressives*. Lavoisier, 2018, pp. 141-153.
69. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960, 23:56-62
70. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967, 6:278-96.
71. Santor DA, Coyne JC. Examining symptom expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychol Assess*. 2001, 13:127-39.
72. Hedlund JL, Vieweg BW. "The Hamilton Rating Scale for Depression: A Comprehensive Review," *J. Op. Psychiat*. 1979, 10:149-165.
73. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. 2004, 161:2163-77.

74. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. User's guide for the structured clinical interview for DS-IV axis I disorders. 1999. Washington, DC : Americam Psychiatric Press.
75. Corruble E, Hardy P. Why the Hamilton Depression Rating Scale endures. *Am J Psychiatry*. 2005, 162:2394; author reply 2397-8.
76. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol*. 2005, 25:105-10.
77. Trajković G, Starčević V, Latas M, Leštarević M, Ille T, Bukumirić Z, Marinković J. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Res*. 2011, 189:1-9.
78. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979, 134:382-9.
79. Lempérière T, Lépine JP, Rouillon F, Hardy P, Ades J, Luaute JP, Ferrand I. Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression, à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30 mg [Comparison of various tools for evaluating depression apropos of a study on Athymil 30 mg]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1984, 142:1206-14.
80. Lançon C, Auquier P, Reine G, Toumi M, Addington D. Evaluation of depression in schizophrenia: psychometric properties of a French version of the Calgary Depression Scale. *Psychiatry Res*. 1999, 89:123-32.
81. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983,17:37-49.
82. Delay J. Les dérèglements de l'humeur. 1 éd. Paris: Presses universitaires de France, 1946.
83. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*. 2017, 54:4847-4865
84. Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WLDC, Rescia VC, de Carvalho PMG, de Carvalho AAV, Oesterreich SA. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019, 851:99-121.
85. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, Karagiannis TC. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep*. 2020, 47:753-770.
86. Loomer HP, Saunders JC, KlineE NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc*. 1957, 8:129-41.
87. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. 1958, 115(5):459-64.
88. Lemieux G, Davignon A, Genes J. Depressive states during Rauwolfia therapy for arterial hypertension; a report of 30 cases. *Can Med Assoc J*. 1956, 1;74:522-6.
89. Domenjoz R, Theobald W. [On the pharmacology of tofranil (N-(3-dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl hydrochloride]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1959, 120:450-89. German.
90. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *Int J Psychiatry*. 1967, ;4:203-17.
91. Montoya A, Bruins R, Katzman MA, Blier P. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016, 12:541-57.
92. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967, 113:1237-64.

93. Stahl SM, Zhang L, Damatarca C, Grady M. Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 14:6–17.
94. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*. 2012, 16:61–71
95. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013, 18:595–606.
96. Blier P. Neurotransmitter targeting in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2013;74 Suppl 2:19–2
97. Kuhn M, Popovic A, Pezawas L. Neuroplasticity and memory formation in major depressive disorder: an imaging genetics perspective on serotonin and BDNF. *Restor Neurol Neurosci*. 2014, 32:25–49.
98. Lum CT, Stahl SM. Opportunities for reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (RIMAs) in the treatment of depression. *CNS Spectr*. 2012, 17:107–120.
99. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013.
100. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008, 213:93–118.
101. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015, 11:875–88.
102. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016, 2:16065.
103. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. 2015, *Science* 349 :1489–1494.
104. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013, 45:984–94.
105. Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM, Prins BP, Terpstra P, Posthuma D, van Veen T, Willemsen G, DeRijk RH, de Geus EJ, Hoogendijk WJ, Sullivan PF, Penninx BW, Boomsma DI, Snieder H, Nolen WA. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry*. 2011, 16:516–32.
106. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. *Mol Psychiatry*. 2013, 18:497–511.
107. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014, 511:421–7.
108. Hyman S. Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature*. 2014, 515 :189–191.
109. CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015, 523:588–91.
110. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, Tung JY, Hinds DA, Perlis RH, Winslow AR. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*. 2016, 48:1031–6.
111. Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey ME, Colodro-Conde L, Ward J, Vedernikov A, Marioni R, Cullen B, Lyall D, Hagenaars SP, Liewald DC, Luciano M, Gale CR, Ritchie SJ, Hayward C, Nicholl B, Bulik-Sullivan B, Adams M, Couvy-Duchesne B, Graham N, Mackay D, Evans J, Smith BH, Porteous DJ, Medland SE, Martin NG, Holmans P, McIntosh AM, Pell JP, Deary IJ, O'Donovan MC. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Mol Psychiatry*. 2016, 21:749–57.

112. Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE, Turley P, Nivard MG, Fontana MA, et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet.* 2016, 48:624-33.
113. Botros M, Hodgins G, Nemeroff CB. Chapter 11 - The Long-Lasting Neurobiological Scars of Early-Life Stress: Implications for the Neurobiology of Depression, Editor(s): João Quevedo, André F. Carvalho, Carlos A. Zarate, *Neurobiology of Depression*, Academic Press, 2019, Pages 111-121,
114. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene $\times$ Environment Interactions. *Neuron.* 2015, 86:1343-57.
115. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, Pace TW, Mercer KB, Mayberg HS, Bradley B, Nemeroff CB, Holsboer F, Heim CM, Ressler KJ, Rein T, Binder EB. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci.* 2013, 16:33-41.
116. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology.* 2011, 36:415-25.
117. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009, 12:342-8.
118. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre RS. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019, 102:139-152.
119. Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol.* 2010, 61:81-109.
120. de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res.* 2006, 40:550-67.
121. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000, 23:477-501.
122. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res.* 1999, 33:363-70.
123. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, Künzel HE, Pfennig A, Uhr M, Holsboer F. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry.* 2007, 62:47-54.
124. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry.* 1999, 156:949-51.
125. Zaba M, Kirmeier T, Ionescu IA, Wollweber B, Buell DR, Gall-Kleebach DJ, Schubert CF, Novak B, Huber C, Köhler K, Holsboer F, Pütz B, Müller-Myhsok B, Höhne N, Uhr M, Ising M, Herrmann L, Schmidt U. Identification and characterization of HPA-axis reactivity endophenotypes in a cohort of female PTSD patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2015, 55:102-15.
126. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord.* 2018, 233:45-67.
127. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, Penninx BW, Schoevers RA, Boschloo L. Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. *PLoS One.* 2015, 21:10
128. Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology.* 1997, 65:216-22.

129. Herr AS, Tsolakidou AF, Yassouridis A, Holsboer F, Rein T. Antidepressants differentially influence the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor in vitro. *Neuroendocrinology*. 2003, 78:12-22.
130. Wochnik GM, Rüegg J, Abel GA, Schmidt U, Holsboer F, Rein T. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2005, 280:4609-16.
131. Hubler TR, Scammell JG. Intronic hormone response elements mediate regulation of FKBP5 by progestins and glucocorticoids. *Cell Stress Chaperones*. 2004, 9:243-52.
132. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Künzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R, Messer T, Köhnlein O, Dabitz H, Brückl T, Müller N, Pfister H, Lieb R, Mueller JC, Löhmußsaar E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Muller-Myhsok B. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*. 2004, 36:1319-25.
133. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017, 27:101-111.
134. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):215-21. doi: 10.1001/jama.290.2.215. PMID: 12851276; PMCID: PMC2776689.
135. Doolin K, Farrell C, Tozzi L, Harkin A, Frodl T, O'Keane V. Diurnal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures and Inflammatory Marker Correlates in Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2017, 18:2226.
136. Menke A. Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Front Psychiatry*. 2019, 10:101.
137. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol*. 2017, 313:92-98.
138. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016, 16:22-34.
139. Ambrósio G, Kaufmann FN, Manosso L, Platt N, Ghisleni G, Rodrigues ALS, Rieger DK, Kaster MP. Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018, 91:132-141.
140. Mao R, Zhang C, Chen J, Zhao G, Zhou R, Wang F, Xu J, Yang T, Su Y, Huang J, Wu Z, Cao L, Wang Y, Hu Y, Yuan C, Yi Z, Hong W, Wang Z, Peng D, Fang Y. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2018, 237:65-72.
141. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019, 81:24-40..
142. Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, Goldsmith DR, Baer WM, Wommack EC, Felger JC, Miller AH. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018, 95 :43-49.
143. Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA, Lowell JA, Craighead WE, Dunlop BW, Mayberg HS, Dhabhar F, Dietrich WD, Keane RW, de Rivero Vaccari JP, Nemeroff CB. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. *Neuron*. 2018, 99:914-924
144. Li Z, Qi D, Chen J, Zhang C, Yi Z, Yuan C, Wang Z, Hong W, Yu S, Cui D, Fang Y. Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013, 38:107-14.

145. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, de Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2018, 55:4195-4206.
146. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, Que J, Gadad BS, Trivedi MH, Kelsoe JR, Lu L. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020, 25:339-350.
147. Innes S, Pariante CM, Borsini A. Microglial-driven changes in synaptic plasticity: A possible role in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019, 102:236-247.
148. Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? *Mol Neurobiol*. 2017, 54:8071-8089.
149. Zhang L, Zhang J, You Z. Switching of the Microglial Activation Phenotype Is a Possible Treatment for Depression Disorder. *Front Cell Neurosci*. 2018, 12:306.
150. Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012, 367:2475-84.
151. Li YJ, Li YJ, Yang LD, Zhang K, Zheng KY, Wei XM, Yang Q, Niu WM, Zhao MG, Wu YM. Silibinin exerts antidepressant effects by improving neurogenesis through BDNF/TrkB pathway. *Behav Brain Res*. 2018, 348:184-191.
152. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020, 21:7777.
153. Zhang JJ, Gao TT, Wang Y, Wang JL, Guan W, Wang YJ, Wang CN, Liu JF, Jiang B. Andrographolide Exerts Significant Antidepressant-Like Effects Involving the Hippocampal BDNF System in Mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019, 22:585-600.
154. Wang JQ, Mao L. The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. *Mol Neurobiol*. 2019, 56:6197-6205.
155. Chiou YJ, Huang TL. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factors in Taiwanese Patients with Drug-Naïve First-Episode Major Depressive Disorder: Effects of Antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017, 20:213-218.
156. Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, Hsiung SC, Liu Y, Simpson NR, Bakalian MJ, Rosoklija GB, Dwork AJ, Arango V, Mann JJ. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018, 21:528-538.
157. Li J, Zhou Y, Liu BB, Liu Q, Geng D, Weng LJ, Yi LT. Nobiletin Ameliorates the Deficits in Hippocampal BDNF, TrkB, and Synapsin I Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:359682.
158. Kojima M, Matsui K, Mizui T. BDNF pro-peptide: physiological mechanisms and implications for depression. *Cell Tissue Res*. 2019, 377:73-79.
159. Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci*. 2017, 42:222-229.
160. Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*. 2012, 62:35-41.
161. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008, 7:426-37.

162. Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011, 35:1558-68.
163. Chandley MJ, Szebeni A, Szebeni K, Crawford JD, Stockmeier CA, Turecki G, Kostrzewa RM, Ordway GA. Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014, 17:1569-78.
164. Musazzi L, Treccani G, Popoli M. Functional and structural remodeling of glutamate synapses in prefrontal and frontal cortex induced by behavioral stress. *Front Psychiatry*. 2015, 6:60.
165. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA Jr. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019, 22:119-135.
166. Beurel E, Grieco SF, Amadei C, Downey K, Joje RS. Ketamine-induced inhibition of glycogen synthase kinase-3 contributes to the augmentation of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor signaling. *Bipolar Disord*. 2016, 18:473-480.
167. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. 2017, 179:223-244.
168. González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, Martínez-Pinto J, Sotomayor-Zárate R, Julio-Pieper M, Bravo JA. Do your gut microbes affect your brain dopamine? *Psychopharmacology (Berl)*. 2019, 236:1611-1622.
169. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002, 122:1140-56.
170. Zhang QE, Wang F, Qin G, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Yuan Z, Mei S, Wang G, Xiang YT. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci*. 2018, 14:1504-1512.
171. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 8:CD003460.
172. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, Zeng L, Chen J, Fan S, Du X, Zhang X, Yang D, Yang Y, Meng H, Li W, Melgiri ND, Licinio J, Wei H, Xie P. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016, 21:786-96.
173. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E, Wu M, Overall CC, Kipnis J, Gaultier A. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep*. 2017, 7:43859.
174. Curtis K, Stewart CJ, Robinson M, Molfese DL, Gosnell SN, Kosten TR, Petrosino JF, De La Garza R 2nd, Salas R. Insular resting state functional connectivity is associated with gut microbiota diversity. *Eur J Neurosci*. 2019, 50:2446-2452.
175. García-Ródenas CL, Bergonzelli GE, Nutton S, Schumann A, Cherbut C, Turini M, Ornstein K, Rochat F, Corthésy-Theulaz I. Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006, 43:16-24.
176. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009, 65:263-7.
177. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, Zeng L, Chen J, Fan S, Du X, Zhang X, Yang D, Yang Y, Meng H, Li W, Melgiri ND, Licinio J, Wei H, Xie P. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016, 21:786-96.

178. Hao Z, Wang W, Guo R, Liu H. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2019, 104:132-142.
179. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011, 105:755-64.
180. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019, 100:213-222.
181. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013, 36:305-12.
182. Briguglio M, Dell'Osso B, Panzica G, Malgaroli A, Banfi G, Zanaboni Dina C, Galentino R, Porta M. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients*. 2018, 10:591.
183. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, Fagundes CP, Malarkey WB, Laskowski B, Belury MA. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018, 98:52-60.
184. Di Caro V, Cummings JL, Alcamo AM, Piganelli JD, Clark RSB, Morowitz MJ, Aneja RK. Dietary Cellulose Supplementation Modulates the Immune Response in a Murine Endotoxemia Model. *Shock*. 2019, 51:526-534.
185. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, Reus VI, Verhoeven JE, Epel ES, Mahan L, Rosser R, Wolkowitz OM, Mellon SH. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2017, 76:197-205.
186. Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018, 80:309-321.
187. Xie X, Shen Q, Yu C, Xiao Q, Zhou J, Xiong Z, Li Z, Fu Z. Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020, 200:105607.
188. Chen X, Hu Q, Zhang K, Teng H, Li M, Li D, Wang J, Du Q, Zhao M. The clock-controlled chemokine contributes to neuroinflammation-induced depression. *FASEB J*. 2020, 34:8357-8366.
189. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ*. 2001, 322:419-21.
190. Byram Karasu T, Gelenberg A, Merriam A, Wang Ph. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Second Edition, Work group on major depressive disorder. American Psychiatric Press. Washington DC, USA 2000
191. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991, 48:851-5.
192. Corruble E. Dépression: concepts actuels [Depressions: current concepts]. *Encephale*. 2010 Dec;36 Suppl 5:S104-7. French.
193. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in major depression: a conceptual analysis. *Psychol Rev*. 2011, 118:655-74.
194. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991, 52 Suppl:28-34.
195. Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003, 53:743-53.

196. Keller, M. B., Boland, R., Leon, A., Solomon, D., Endicott, J., & Li, C. Clinical course and outcome of unipolar major depression. (2013) In M. B. Keller, W. H. Coryell, J. Endicott, J. D. Maser, & P. J. Schettler (Eds.), *Clinical guide to depression and bipolar disorder: Findings from the Collaborative Depression Study* (p. 155–173). American Psychiatric Publishing, Inc.
197. Rohde P, Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR, Gau JM. Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, Adulthood. *Clin Psychol Sci.* 2013, 1:10.1177/2167702612457599.
198. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008, 65:513-20.
199. Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lohr S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry.* 1992, 149:795-800.
200. Gopinath S, Katon WJ, Russo JE, Ludman EJ. Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *J Affect Disord.* 2007, 101:57-63.
201. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Hendriks SM, Licht CM, Nolen WA, Penninx BW, Beekman AT. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J Affect Disord.* 2013, 147:225-31.
202. Rohde P, Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR, Gau JM. Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, Adulthood. *Clin Psychol Sci.* 2013 Jan;1(1):10.1177/2167702612457599. doi: 10.1177/2167702612457599. PMID: 24273703; PMCID: PMC3833676.
203. Corruble E. Dépression: concepts actuels [Depressions: current concepts]. *Encephale.* 2010, 36 Suppl 5:S104-7. French.
204. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003, 253:236-40.
205. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev.* 2007, 27:959-85.
206. Gonnella JS, Hornbrook MC, Louis DZ. Staging of disease. A case-mix measurement. *JAMA.* 1984, 251:637-44.
207. Malhi GS, Morris G, Bell E. Make News: Staging psychiatric disorders? *Aust N Z J Psychiatry.* 2020, 54:324-328.
208. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand.* 1993, 87:225-30.
209. Hetrick SE, Parker AG, Hickie IB, Purcell R, Yung AR, McGorry PD. Early identification and intervention in depressive disorders: towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom.* 2008, 77:263-70.
210. Reneses B, Agüera-Ortiz L, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Carrillo A, Argudo I, Regatero MJ, López-Micó C, Fuentes M, Palomo T. Staging of depressive disorders: Relevance of resistance to treatment and residual symptoms. *J Psychiatr Res.* 2020, 129:234-240.
211. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013, 37:2331-71.
212. Sharp T. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;14:309-25. doi: 10.1007/7854_2012_216. PMID: 22865463.
213. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015, 49:1087-206.

214. Undurraga J, Baldessarini RJ. Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2017 Sep;31(9):1184-1189.
215. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000, 403:17-25.
216. Moret C, Isaac M, Briley M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*. 2009, 23:967-74.
217. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018, 391:1357-1366.
218. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med*. 2020 Aug;25(4):130. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111238. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554608; PMCID: PMC7418603.
219. Ormel J, Spinhoven P, de Vries YA, Cramer AOJ, Siegle GJ, Bockting CLH, Hollon SD. The antidepressant standoff: why it continues and how to resolve it. *Psychol Med*. 2020, 50:177-186.
220. Lazar MA, McIntyre RS. Chapter 34 - Novel Therapeutic Targets for Major Depressive Disorder, Editor(s): João Quevedo, André F. Carvalho, Carlos A. Zarate, *Neurobiology of Depression*, Academic Press, 2019, Pages 383-400,
221. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol*. 2008, 76:909-22.
222. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry*. 2013, 58:376-85.
223. Linde K, Rücker G, Sigterman K, Jamil S, Meissner K, Schneider A, Kriston L. Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2015, 16:103.
224. Solomonov N, Barber JP. What we know, what we do not know, and where are we heading? Efficacy and acceptability of psychological interventions for depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016, 25:301-8.
225. Martin DJ, Garske JP, Davis MK. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Jun;68(3):438-50.
226. Kim DM, Wampold BE, Bolt DM. Therapist effects in psychotherapy: A random-effects modeling of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program data. *Psychotherapy Research*. 2006, 16:161–172
227. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005, 62:409-16.
228. Cuijpers P. Are all psychotherapies equally effective in the treatment of adult depression? The lack of statistical power of comparative outcome studies. *Evid Based Ment Health*. 2016, 19:39-42.
229. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J, et al. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*. 1991, 148:997-1008.
230. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, Gallop R, McGlinchey JB, Markley DK, Gollan JK, Atkins DC, Dunner DL, Jacobson NS. Randomized trial of behavioral activation,

- cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol*. 2006, 74:658-70.
231. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, Forneris C, Asher GN, Morgan LC, Coker-Schwimmer E, Bolland E, Lux LJ, Gaylord S, Bann C, Pierl CB, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015, 351:h6019.
232. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, van Straten A, Huibers MJ, David D, DeRubeis RJ, Dimidjian S, Dunlop BW, Cristea IA, Faramarzi M, Hegerl U, Jarrett RB, Kheirkhah F, Kennedy SH, Mergl R, Miranda J, Mohr DC, Rush AJ, Segal ZV, Siddique J, Simons AD, Vittengl JR, Cuijpers P. Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015, 72:1102-9.
233. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005, 62:417-22.
234. Mohr DC, Ho J, Duffecy J, Baron KG, Lehman KA, Jin L, Reifler D. Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *J Clin Psychol*. 2010, 66:394-409.
235. Mohr DC, Vella L, Hart S, Heckman T, Simon G. The Effect of Telephone-Administered Psychotherapy on Symptoms of Depression and Attrition: A Meta-Analysis. *Clin Psychol (New York)*. 2008, 15:243-253.
236. Mohr DC, Ho J, Duffecy J, Reifler D, Sokol L, Burns MN, Jin L, Siddique J. Effect of telephone-administered vs face-to-face cognitive behavioral therapy on adherence to therapy and depression outcomes among primary care patients: a randomized trial. *JAMA*. 2012, 307:2278-85.
237. Cadieux RJ. Practical management of treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 1998 Dec;58(9):2059-62. Erratum in: *Am Fam Physician* 1999, 59:1412.
238. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004, 25:119-42.
239. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006, 163:1905-17.
240. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014 Aug, 65:977-87.
241. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2016, 173:174-83.
242. Hieronymus F, Nilsson S, Eriksson E. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Transl Psychiatry*. 2016, 6:e834.
243. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, Liu Y, Fang Y, da Silva T, Zhang Y, Fang L, Wang X, Xie P. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015, 76:e487-98.
244. Mulder R, Hamilton A, Irwin L, Boyce P, Morris G, Porter RJ, Malhi GS. Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar Disord*. 2018, Suppl 2:17-24.

245. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H, Rodrigues NB, Lipsitz O, Coles AC, Lee Y, Tamura JK, Iacobucci M, Phan L, Nasri F, Singhal N, Wong ER, Subramaniapillai M, Mansur R, Ho R, Lam RW, Rosenblat JD. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020, 276:576-584.
246. Na KS, Kim YK. Increased use of ketamine for the treatment of depression: Benefits and concerns. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021, 104:110060.
247. HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine. 2020
248. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Jan 21;16:221-234.
249. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003 Mar 8;361(9360):799-808.
250. Peter C.R. Mulders, Alberto Llera, Christian F. Beckmann, Mathieu Vandenbulcke, Max Stek, Pascal Sienaert, Ronny Redlich, Georgios Petrides, Mardien Leoniek Oudega, Leif Olteidal, Ketil J. Oedegaard, Katherine L. Narr, Peter O. Magnusson, Ute Kessler, Anders Jorgensen, Randall Espinoza, Verena Enneking, Louise Emsell, Annemieke Dols, Udo Dannlowski, Tom G. Bolwig, Hauke Bartsch, Miklos Argyelan, Amit Anand, Christopher C. Abbott, Philip F.P. van Eijndhoven, Indira Tendolkar, Structural changes induced by electroconvulsive therapy are associated with clinical outcome, *Brain Stimulation*, Volume 13, Issue 3, 2020, Pages 696-704, ISSN 1935-861X
251. Spaans HP, Kho KH, Verwijk E, Kok RM, Stek ML. Efficacy of ultrabrief pulse electroconvulsive therapy for depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2013, 150:720-6.
252. Ulubas L, Mezger Eva, Keeser D, Padberg F, Brunoni A. (2019).Chapter 31. Novel Neuromodulatory Approaches for Depression: Neurobiological Mechanisms,, Editor(s): João Quevedo, André F. Carvalho, Carlos A. Zarate, *Neurobiology of Depression*, Academic Press, 2019, Pages 347-360.
253. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Swinson Evans T, Viswanathan M, Lohr KN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014, 75:477-89.
254. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, Rossini PM. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014, 51:181-9.
255. Bersani FS, Girardi N, Sanna L, Mazzarini L, Santucci C, Kotzalidis GD, Sani G, De Rossi P, Raccach RN, Caltagirone SS, Battipaglia M, Capezzuto S, Bersani G, Girardi P. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *Neurocase.* 2013, 19:451-7.
256. Rapinesi C, Curto M, Kotzalidis GD, Del Casale A, Serata D, Ferri VR, Di Pietro S, Scatena P, Bersani FS, Raccach RN, Digiacomantonio V, Ferracuti S, Bersani G, Zangen A, Angeletti G, Girardi P. Antidepressant effectiveness of deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) in patients with Major Depressive Disorder (MDD) with or without Alcohol Use Disorders (AUDs): a 6-month, open label, follow-up study. *J Affect Disord.* 2015, 174:57-63.
257. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul.* 2009, 2:241-5.
258. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015, 57:46-62.
259. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016, 266:681-694.

260. Cretaz E, Brunoni AR, Lafer B. Magnetic Seizure Therapy for Unipolar and Bipolar Depression: A Systematic Review. *Neural Plast.* 2015, 2015:521398.
261. Codol, Jean-Paul. « Qu'est-ce que le cognitif ? », *Hermès, La Revue*, vol. 3, no. 3, 1988, pp. 172-178.
262. Squire LR, Knowlton B, Musen G. The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol.* 1993, 44:453-95.
263. Squire LR, Zola SM. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus.* 1998, 8:205-11.
264. Squire LR, Wixted JT. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci.* 2011, 34:259-88.
265. Piolino P. La mémoire autobiographique : théorie et pratique en neuropsychologie, *Revue Québécoise de Psychologie*, 2006, 27 :1-20
266. Picard L, Eustache F, Piolino P. « De la mémoire épisodique à la mémoire autobiographique : approche développementale », *L'Année psychologique*, vol. vol. 109, no. 2, 2009, pp. 197-236.
267. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.* 2000, 4:417-423.
268. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, eds. *Organization of memory*. New York : Academic Press, 1972, pp. 381-403.
269. Tulving, E., Thomson, D. M. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review.* 1973, 80 :352–373.
270. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull.* 1997, 121:331-54.
271. Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol.* 2002, 53:1-25.
272. Tulving E, Schacter DL, McLachlan DR, Moscovitch M. Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia. *Brain Cogn.* 1988, 8:3-20.
273. Piolino P. Mémoire autobiographique : modèles et évaluations. *Confrontations Psychiatriques.* 2000
274. Kinchla RA. Attention. *Annu Rev Psychol.* 1992, 43:711-42.
275. Maquestiaux F. *Psychologie de l'attention*. Ed DeBoeck Université. 2017
276. Van Zomeren AH, Brouwer WH. *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford University Press. 1994.
277. Aron AR. Progress in Executive-Function Research: From Tasks to Functions to Regions to Networks. *Current Directions in Psychological Science.* 2008, 17:124-129.
278. Chevalier N. Les fonctions exécutives chez l'enfant: Concepts et développement [Executive functions of infants: Developmental concepts]. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne.* 2010, 51:149–163.
279. Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behavior. 1986. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (pp. 1-18). New York: Plenum Press.
280. Seron X, Van Der Linden M, André P. Le lobe frontal : à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. 1999. Dans M. Van Der Linden, X. Seron, D. Le Gall & P. André (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux*. Marseille : Solal
281. Rabbit P. Methodologies and models in the study of executive function. 1997. In P. Rabbit (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 1-38). Hove, East Sussex : Psychological Press
282. Deslandre E, Lefebvre G, Girard C, Lemarchand M, Mimouni A, Les fonctions exécutives, *NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie.* 2004, 19:8-10,

284. Naismith SL, Longley WA, Scott EM, Hickie IB. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry*. 2007, 7:32.
285. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008, 69:1122-30.
- 286 Bakkour N, Samp J, Akhras K, El Hammi E, Soussi I, Zahra F, Duru G, Kooli A, Toumi M. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2014, 216:291-302.
287. Harrison JE. The assessment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. 2019. In *Cognitive Dimensions of Major Depressive Disorder*. Ed Baune T and Harmer C. Oxford University Press.
289. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998, 20:310-9.
291. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, Robbins TW. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*, 1988, 111 :695-718
292. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006, 21:623-43.
293. Simpson PM, Surmon DJ, Wesnes KA, Wilcock, GK. The Cognitive Drug Research computerized Assessment System for demented patients: A validation study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1991, 6:95–102.
294. Cysique LA, Maruff P, Darby D, Brew BJ. The assessment of cognitive function in advanced HIV-1 infection and AIDS dementia complex using a new computerised cognitive test battery. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006, 21:185-94.
295. McIntyre RS, Best MW, Bowie CR, Carmona NE, Cha DS, Lee Y, Subramaniapillai M, Mansur RB, Barry H, Baune BT, Culpepper L, Fossati P, Greer TL, Harmer C, Klag E, Lam RW, Wittchen HU, Harrison J. The THINC-Integrated Tool (THINC-it) Screening Assessment for Cognitive Dysfunction: Validation in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78:873-881.
296. Harrison JE, Barry H, Baune BT, Best MW, Bowie CR, Cha DS, Culpepper L, Fossati P, Greer TL, Harmer C, Klag E, Lam RW, Lee Y, Mansur RB, Wittchen HU, McIntyre RS. Stability, reliability, and validity of the THINC-it screening tool for cognitive impairment in depression: A psychometric exploration in healthy volunteers. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018, 27:e1736.
297. Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Mansur RB, Lee Y, Hon Lee J, Lee J, Rosenblat JD, Shekotikhina M, Park C, Rong C, Greer TL, Lam R, Baune BT, Harrison J, McIntyre RS. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017; 222:14-20.
298. Domen AC, van de Weijer SCF, Jaspers MW, Denys D, Nieman DH. The validation of a new online cognitive assessment tool: The MyCognition Quotient. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2019, 28:e1775.
299. Purdon SE: The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and three alternate forms. PNL Inc, Edmonton: Alberta; 2005
300. Cuesta MJ, Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Purdon SE, Franco M, Martínez-Arán A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Mesa F, Rojas J. Brief cognitive assessment instruments in schizophrenia and bipolar patients, and healthy control subjects: a comparison study between the Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia (B-CATS) and the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP). *Schizophr Res*. 2011, 130:137-42.
301. Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, Franco M, Martínez-Arán A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Purdon SE, Díez T, Rojas J; Spanish Working Group

- in Cognitive Function. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008, 99:139-48.
302. Guilera G, Pino O, Gómez-Benito J, Rojo JE, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R, Segarra N, Martínez-Arán A, Franco M, Cuesta MJ, Crespo-Facorro B, Bernardo M, Purdon SE, Díez T, Rejas J; Spanish Working Group in Cognitive Function. Clinical usefulness of the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S) scale in patients with type I bipolar disorder. *Health Qual Life Outcomes.* 2009, 7:28.
303. Rojo E, Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Purdon SE, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, Franco M, Martínez-Arán A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Bernardo M, Mesa F, Rejas J; Spanish Working Group in Cognitive Function. Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophr Res.* 2010, 116:243-51.
304. Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nord J Psychiatry.* 2012, 66:248-53.
305. Gómez-Benito J, Guilera G, Pino Ó, Rojo E, Tabarés-Seisdedos R, Safont G, Martínez-Arán A, Franco M, Cuesta MJ, Crespo-Facorro B, Bernardo M, Vieta E, Purdon SE, Mesa F, Rejas J; Spanish Working Group in Cognitive Function. The screen for cognitive impairment in psychiatry: diagnostic-specific standardization in psychiatric ill patients. *BMC Psychiatry.* 2013, 13:127.
306. Tourjman V, Beauchamp M, Djouini A, Neugnot M, Gagner C, Baruch P, Beaulieu S, Chanut F, Daigneault A, Juster RP, Montmayeur S, Potvin S, Purdon S, Renaud S, Villeneuve E. (2016). French Validation of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-F). *Open Journal of Psychiatry.* 2016, 6: 107-118.
307. Tourjman SV, Juster RP, Purdon S, Stip E, Kouassi E, Potvin S. The screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP) is associated with disease severity and cognitive complaints in major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019, 23:49-56.
308. Alpert JE, Uebelacker LA, McLean NE, Abraham M, Rosenbaum JF, Fava M. The Mini-Mental State Examination among adult outpatients with major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 1995;63(3-4):207-11. doi: 10.1159/000288961. PMID: 7624468.
309. Franco-Marina F, García-González JJ, Wagner-Echeagaray F, Gallo J, Ugalde O, Sánchez-García S, Espinel-Bermúdez C, Juárez-Cedillo T, Rodríguez MA, García-Peña C. The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. *Int Psychogeriatr.* 2010; 22:72-81.
310. Srisurapanont M, Eurviriyakul K, Suttajit S, Varnado P. Internal consistency and concurrent validity of the Montreal Cognitive Assessment in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2017; 253:333-337
311. Iverson GL, Le Page J, Koehler BE, Shojania K, Badii M. Test of Memory Malingering (TOMM) scores are not affected by chronic pain or depression in patients with fibromyalgia. *Clin Neuropsychol.* 2007, 21:532-46.
312. Iverson GL, Lam RW. Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2013, 25:135-40.
313. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996, 67:588-97.
- 314 Lam, RF. Subjective measures of cognitive dysfunction in ajor depressive disorder. In D. Cha (Author) and R. McIntyre (Ed.), *Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder : Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities* (pp. 242-250) Cambridge : Cambridge University Press.
315. Fava M, Iosifescu DV, Pedrelli P, Baer L. Reliability and validity of the Massachusetts general hospital cognitive and physical functioning questionnaire. *Psychother Psychosom.* 2009, 78:91-7.
316. Conners CK. The computerized continuous performance test. *Psychopharmacol Bull.* 1985, 21:891-2.

317. Baer L, Ball S, Sparks J, Raskin J, Dubé S, Ferguson M, Fava M. Further evidence for the reliability and validity of the Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ). *Ann Clin Psychiatry*. 2014, 26:270-80.
318. Sullivan M, Edgley K, DeHousx E. A survey of multiple sclerosis, part 1: perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Can J Rehabil*. 1990;4:99–105
319. Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 1999, 5:251-9.
320. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014, 17:1557-67.
321. Fehnel SE, Forsyth BH, DiBenedetti DB, Danchenko N, François C, Brevig T. Patient-centered assessment of cognitive symptoms of depression. *CNS Spectr*. 2016, 21:43-52.
322. Lam R, Saragoussi D, Danchenko N, Rive B, Lamy FX, Brevig T. (2013). QL4 – Psychometric Validation of Perceived Deficits Questionnaire – Depression (PDQ-D) in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *Value in Health*. 2013, 16. A330.
323. Lam RW, Lamy FX, Danchenko N, Yarlas A, White MK, Rive B, Saragoussi D. Psychometric validation of the Perceived Deficits Questionnaire-Depression (PDQ-D) instrument in US and UK respondents with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018, 14:2861-2877.
324. Vieta E. Tertiaryism in psychiatry: the Barcelona “Clínic” Bipolar Disorders Programme. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment*. 2011, 4 :1–4.
325. Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Mar Bonnin CD, Torrent C, Grande I, Sugranyes G, Popovic D, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E, Martinez-Aran A. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J Affect Disord*. 2013, 150:29-36.
326. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, Ullum H, Sjølland R, Purdon SE, Vieta E, Kessing LV, Miskowiak KW. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord*. 2016;190:607-615.
327. Vestergren P, Rönnlund M, Nyberg L, Nilsson LG. Development of the Cognitive Dysfunction Questionnaire (CDQ) in a population based sample. *Scand J Psychol*. 2011, 52:218-28.
328. Kaye NS, Graham J, Roberts J, Thompson T, Nanry K. Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2007, 27:387-91.
329. Crawford JR, Smith G, Maylor EA, Della Sala S, Logie RH. The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *Memory*. 2003;11:261-75.
330. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, Ader D, Fries JF, Bruce B, Rose M; PROMIS Cooperative Group. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007, 45:S3-S11.
331. Pilkonis PA, Yu L, Dodds NE, Johnston KL, Maihoefer CC, Lawrence SM. Validation of the depression item bank from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) in a three-month observational study. *J Psychiatr Res*. 2014, 56:112-9.
332. Trépanier S, Nolin P. Étude des relations entre des mesures d'évaluation subjective et objective de mémoire et des mesures psychosociales chez des personnes âgées entre 55 et 65 ans. *Canadian Journal on Aging / La Revue Canadienne Du Vieillissement*. 1997. 16:84-100.
333. Schmidt IW, Berg IJ, Deelman BG. Relations between subjective evaluations of memory and objective memory performance. *Percept Mot Skills*. 2001, 93:761-76.

334. Lovera J, Bagert B, Smoot KH, Wild K, Frank R, Bogardus K, Oken BS, Whitham RH, Bourdette DN. Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *J Rehabil Res Dev*. 2006, 43:73-82.
335. Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, Kimura H, Iidaka T, Ozaki N. Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010, 64:62-9.
336. Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res*. 2005 Jul 15;136(1):43-50. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.009. PMID: 16024090.
337. van der Werf-Eldering MJ, Burger H, Jabben N, Holthausen EA, Aleman A, Nolen WA. Is the lack of association between cognitive complaints and objective cognitive functioning in patients with bipolar disorder moderated by depressive symptoms? *J Affect Disord*. 2011 Apr;130(1-2):306-11. doi: 10.1016/j.jad.2010.10.005. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21353309.
338. Lahr D, Beblo T, Hartje W. Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cogn Neuropsychiatry*. 2007, 12:25-45.
339. Mowla A, Ashkani H, Ghanizadeh A, Dehbozorgi GR, Sabayan B, Chohedri AH. Do memory complaints represent impaired memory performance in patients with major depressive disorder? *Depress Anxiety*. 2008, 25:E92-6.
340. Huang CL. The Value of Patient-administered Depression Rating Scale in Detecting Cognitive Deficits in Depressed Patients. *J Clin Med Res*. 2010, 2:27-33.
341. Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nord J Psychiatry*. 2012, 66:248-53.
342. Beblo T, Mensebach C, Wingefeld K, Schlosser N, Rullkoetter N, Schaffrath C, Driessen M. The impact of neutral and emotionally negative distraction on memory performance and its relation to memory complaints in major depression. *Psychiatry Res*. 2010, 178:106-11.
343. Dehn LB, Beblo T. Are they just exaggerating? Differences between subjective and objective cognitive performance in patients with depression: Mounting evidence and open questions. *J Affect Disord*. 2019, 248:198-199.
344. Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, Lund A. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255:373-80
345. Biringer E, Mykletun A, Sundet K, Kroken R, Stordal KI, Lund A. A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007, 29:879-91.
346. Stenfors, C.U., Marklund, P., Magnusson Hanson, L.L. Are subjective cognitive complaints related to memory functioning in the working population?. *BMC Psychol* 2, 3 (2014). <https://doi.org/10.1186/2050-7283-2-3>
347. Dehn, L. B., Toepper, M., Driessen, M., & Beblo, T. Methodological influences on the association between self-rated and objective memory functioning: Preliminary results. *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*. 2017, 30:177–178
348. Dehn LB, Beblo T. Are they just exaggerating? Differences between subjective and objective cognitive performance in patients with depression: Mounting evidence and open questions. *J Affect Disord*. 2019, 248:198-199.
349. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. 2008, 165:969-77.

350. Chaytor N, Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev*. 2003, 13:181-97.
351. Beblo T, Kater L, Baetge S, Driessen M, Piefke M. Memory performance of patients with major depression in an everyday life situation. *Psychiatry Res*. 2017, 248:28-34.
352. Zimprich D, Martin M, Kliegel M. Subjective cognitive complaints, memory performance, and depressive affect in old age: a change-oriented approach. *Int J Aging Hum Dev*. 2003, 57:339-66.
353. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Morgan T, MacAllister WS, Canfora DM, Berry SA, Krupp LB. Perceived cognitive dysfunction and observed neuropsychological performance: longitudinal relation in persons with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005, 11:614-9.
354. Olsen CK, Lophaven S, McIntyre RS. Clinical relevance of subjective cognitive assessment in patients with major depressive disorders. Toronto : Abstracts of the Annual Meeting of the American Psychiatric Association
355. Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*. 2009, 60:693-716.
356. Bertoux M. Cognition sociale. *EMC Neurologie*. 2016. 13(4). <http://www.em-consulte.com/en/article/1055941>
357. Merceron K, Prouteau A, Évaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte : outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique, *L'Évolution Psychiatrique*. 2013,78:53-70,
358. Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*. 1978, 1:515-526.
359. Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, Brand M, Shamay-Tsoory S, Onur OA, Kessler J. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex*. 2010, 46:769-80.
360. Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman L, Medlovich S, Harari H, Levkovitz Y. Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007, 149:11-23.
361. Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F. & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de neuropsychologie*. 2011 1 :41-51. <https://doi.org/10.3917/rne.031.0041>
362. Ekman P, Friesen WV Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1971, 17:124-129.
363. Snyder M, Swann WB, Behavioral confirmation in social interaction: From social perception to social reality, *Journal of Experimental Social Psychology*. 1978, 14 :148-162
364. Weiner B. A theory of motivation for some classroom experiences. *Journal of Educational Psychology*. 1979, 71:3-25.
365. Weary G et Harvey JH. Evaluation in Attribution Processes. *Journal for the Theory of Social Behaviour*. 1981, 11: 93-98
366. Shaver KG. 1975. An introduction to attribution processes. Winthrop.
367. Flavell JH. Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*. 1979, 34:906-911.
368. Hart JT. Memory and the memory-monitoring process. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*. 1967, 6:685-691.
369. Tulving E, Madigan SA. Memory and verbal learning. *Annual Review of Psychology*. 1970, 21, 437-484.
370. Reynolds RE, Wade SE. Thinking about thinking about thinking: reflections on metacognition. *Harvard Educational Review*. 1986, 56 :307-317.

371. Spearman C. The Nature of "Intelligence" and the Principles of Cognition. 1923. 2nd ed. Macmillan, London.
372. Yussen SR. The role of metacognition in contemporary theories of cognitive development. 1985. In Contemporary Research in Cognition and Metacognition (Academic Press). Orlando: D. Forrest-Pressley et G. Waller.
373. Leclercq D, Poumay M. Une définition opérationnelle de la Métacognition et ses mises en œuvre. 2004. In 21e colloque de l'Association Internationale de Pédagogie Universitaire (AIPU) Université Cadi Ayyad de Marrakech (Maroc).« L'AIPU: 20 ans de recherches et d'actions pédagogiques; bilan et perspectives. »
374. Chartier D, Lautrey J. Peut-on apprendre à connaître et à contrôler son propre fonctionnement cognitif? L'Orientation Scolaire et Professionnelle. 1992, 21: 27-46.
375. Henry JD, von Hippel W, Molenberghs P, Lee T, Sachdev PS. Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2016, 12:28-39.
376. Beck AT, Baruch E, Balter JM, Steer RA, Warman DM. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. Schizophr Res. 2004, 68:319-29.
377. Favrod J, Zimmermann G, Raffard S, Pomini V, Khazaal Y. The Beck Cognitive Insight Scale in outpatients with psychotic disorders: further evidence from a French-speaking sample. Can J Psychiatry. 2008, 53:783-7.
378. Wells A, Davies MI. The Thought Control Questionnaire: a measure of individual differences in the control of unwanted thoughts. Behav Res Ther. 1994, 32:871-8.
379. Reynolds M, Wells A. The Thought Control Questionnaire--psychometric properties in a clinical sample, and relationships with PTSD and depression. Psychol Med. 1999, 29:1089-99.
380. Fehm L, Hoyer J. Measuring Thought Control Strategies: The Thought Control Questionnaire and a Look Beyond. Cognitive Therapy and Research, 2004, 28 :105–117.
381. Cartwright-Hatton S, Wells A. Beliefs about worry and intrusions: the Meta-Cognitions Questionnaire and its correlates. J Anxiety Disord. 1997, 11:279-96.
382. Wells, A. Metacognitive Therapy for Anxiety and Depression. 2009. New York, NY: Guilford Press.
383. Wells A, Cartwright-Hatton S. A short form of the metacognitions questionnaire: properties of the MCQ-30. Behav Res Ther. 2004, 42:385-96.
384. Lysaker PH, Carcione A, Dimaggio G, Johannesen JK, Nicolò G, Procacci M, Semerari A. Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life. Acta Psychiatr Scand. 2005, 112:64-71.
385. Semerari, A., Carcione, A., Dimaggio, G., Falcone, M., Nicolò, G., Procacci, M. and Alleva, G. (2003), How to evaluate metacognitive functioning in psychotherapy? The metacognition assessment scale and its applications. Clin. Psychol. Psychother., 10: 238-261. <https://doi.org/10.1002/cpp.362>
386. Lysaker PH, Clements CA, Plascak-Hallberg CD, Knipscheer SJ, Wright DE. Insight and personal narratives of illness in schizophrenia. Psychiatry. 2002, 65:197-206.
387. Seligman, MEP, Abramson LY, Semmel A, von Baeyer C. Depressive attributional style of Abnormal Psychology. 1979, 88:242–247.
388. Peterson, Semmel, Von Baeyer C, Abramson, Metalsky & Seligman ME. The attributional Style Questionnaire. Cogn Ther Res. 1982, 6 :287–299.
389. Liu C, Bates T. The structure of attributional style: Cognitive styles and optimism–pessimism bias in the Attributional Style Questionnaire. Personality and Individual Differences. 2004, 66. 79–85.
390. Kneebone II, Dewar SJ. Reliability and validity of the Attributional Style Questionnaire- Survey in people with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2017, 10:33-40.

391. Peterson C, Seligman ME. Causal explanations as a risk factor for depression: theory and evidence. *Psychol Rev.* 1984, 91:347-74.
392. Haeffel GJ, Gibb BE, Metalsky GI, Alloy LB, Abramson LY, Hankin BL, Joiner TE Jr, Swendsen JD. Measuring cognitive vulnerability to depression: development and validation of the cognitive style questionnaire. *Clin Psychol Rev.* 2008, 28:824-36.
393. Metalsky GI, Halberstadt LJ, Abramson LY. Vulnerability to depressive mood reactions: toward a more powerful test of the diathesis-stress and causal mediation components of the reformulated theory of depression. *J Pers Soc Psychol.* 1987, 52:386-93.
394. Metalsky GI, Joiner TE Jr. Vulnerability to depressive symptomatology: a prospective test of the diathesis-stress and causal mediation components of the hopelessness theory of depression. *J Pers Soc Psychol.* 1992, 63:667-75.
395. Metalsky GI, Joiner TE Jr, Hardin TS, Abramson LY. Depressive reactions to failure in a naturalistic setting: a test of the hopelessness and self-esteem theories of depression. *J Abnorm Psychol.* 1993, 102:101-9.
396. Needles DJ, Abramson LY. Positive life events, attributional style, and hopefulness: testing a model of recovery from depression. *J Abnorm Psychol.* 1990 May;99(2):156-65. doi: 10.1037//0021-843x.99.2.156. PMID: 2348009.
397. Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Hogan, M. E., Whitehouse, W. G., Rose, D. T., Robinson, M. S., et al. (2000). The Temple-Wisconsin Cognitive Vulnerability to Depression (CVD) Project: Lifetime history of Axis I psychopathology in individuals at high and low cognitive vulnerability to depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 403–418
398. Hankin, BL, Lakdawalla Z, Carter IL, Abela JRZ, Adams P. Are neuroticism, cognitive vulnerabilities and self-esteem overlapping or distinct risks for depression? Evidence from exploratory and confirmatory factor analyses. *Journal of Social and Clinical Psychology.* 2007, 26, 29–63
399. Peterson C, Villanova P. An Expanded Attributional Style Questionnaire. *Journal of Abnormal Psychology.* 1988, 97, 87– 89.
400. Anderson, Craig & Riger, Alice. A Controllability Attributional Model of Problems in Living: Dimensional and Situational Interactions in the Prediction of Depression and Loneliness. *Social Cognition.* 1991, 9 :149-181. .
401. Feather, N.T. and Tiggemann, M. (1984), A Balanced Measure Of Attributional Style. *Australian Journal of Psychology*, 36: 267-283. <https://doi.org/10.1080/00049538408255096>
402. Norman PD, Antaki C. Real events attributional style questionnaire. *Journal of Social and Clinical Psychology.* 1988;7(2–3):97–100..
403. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry.* 2001; 178:200-6.
404. Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsell Y. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychol Med.* 2004; 34:83-91
405. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord.* 2005; 89:125-35.
406. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2003; 182:214-20
407. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord.* 2009; 119:1-8
408. Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda MD, Houck PR, Reynolds CF 3rd. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med.* 2000; 30:679-91

409. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, Steffens DC, Doraiswamy PM. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:58-65.
410. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014, 44:2029-40.
411. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2012; 140:113-24.
412. Ahern E, Semkovska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*. 2017, 31:52-72.
413. Sumner JA, Griffith JW, Mineka S. Overgeneral autobiographical memory as a predictor of the course of depression: a meta-analysis. *Behav Res Ther*. 2010, 48:614-25.
414. Liu J, Dong Q, Lu X, Sun J, Zhang L, Wang M, Wan P, Guo H, Zhao F, Ju Y, Yan D, Li H, Fang H, Guo W, Liao M, Zhang X, Zhang Y, Liu B, Li L. Exploration of Major Cognitive Deficits in Medication-Free Patients With Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2019, 10:836.
415. Schwert C, Stohrer M, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Schröder A. Neurocognitive profile of outpatients with unipolar depressive disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019, 41:913-924.
416. Rao D, Xu G, Lu Z, Liang H, Lin K, Tang M. Comparative Study of Cognitive Function Between Treatment-Resistant Depressive Patients and First-Episode Depressive Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019, 15:3411-3417.
417. Galimberti C, Bosi MF, Volontè M, Giordano F, Dell'Osso B, Viganò CA. Duration of untreated illness and depression severity are associated with cognitive impairment in mood disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020, 24:227-235.
418. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med*. 1996; 26:591-603
419. Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, Lund A. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255:373-80
420. Gallagher P, Robinson LJ, Gray JM, Porter RJ, Young AH. Neurocognitive function following remission in major depressive disorder: potential objective marker of response? *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41:54-61.
421. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*. 2004; 82:253-8.
422. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry*. 2001, 50:35-43.
423. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord*. 2005, 89:125-35.
424. Airaksinen E, Wahlin A, Larsson M, Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up. *J Affect Disord*. 2006, 96:107-10.
425. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2006, 145:39-48.
426. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2011, 134:20-31.

427. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, Knittle H, Ahern E, Gload T. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019, 6:851-861.
428. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. 2008, 165:731-9
429. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998, 12:426-45.
430. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull*. 2010, 36:36-42.
430. Maalouf FT, Brent D, Clark L, Tavitian L, McHugh RM, Sahakian BJ, Phillips ML. Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: state vs. trait illness markers. *J Affect Disord*. 2011, 133:625-32.
431. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006, 67:e12.
432. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, Baca-Baldomero E, Gómez JL. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2009, 169:220-8.
433. Lopes R, Fernandes L. Bipolar disorder: clinical perspectives and implications with cognitive dysfunction and dementia. *Depress Res Treat*. 2012, 2012:275957.
434. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, Ma J, Chen J. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord*. 2012, 136:328-39..
435. Daniel BD, Montali A, Gerra ML, Innamorati M, Girardi P, Pompili M, Amore M. Cognitive impairment and its associations with the path of illness in affective disorders: a comparison between patients with bipolar and unipolar depression in remission. *J Psychiatr Pract*. 2013, 19:275-87.
436. Lee RS, Hermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Jones A, Scott J, Chitty KM, White D, Robillard R, Scott EM, Hickie IB. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry*. 2015, 5:e555.
436. Galimberti C, Bosi MF, Caricasole V, Zanello R, Dell'Osso B, Viganò CA. Using network analysis to explore cognitive domains in patients with unipolar versus bipolar depression: a prospective naturalistic study. *CNS Spectr*. 2020, 25:380-391.
437. MacQueen GM, Memedovich KA. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017, 71:18-27.
438. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res*. 1997, 26:127-37.
439. Martino DJ, Samamé C, Strejilevich SA. Social cognition in schizophrenia and bipolar disorder: Just quantitative differences..? *Schizophr Res*. 2017 May;183:164-165.
440. Vöhringer PA, Barroilhet SA, Amerio A, Reale ML, Alvear K, Vergne D, Ghaemi SN. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2013, 4:87.
441. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*. 2007, 33:912-20.
442. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*. 2008, 7:22-8.

443. Schaub A, Neubauer N, Mueser KT, Engel R, Möller HJ. Neuropsychological functioning in inpatients with major depression or schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013, 13:203.
444. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*. 1993, 150:1355-62.
445. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1996, 94:87-93.
446. Jeste DV, Heaton SC, Paulsen JS, Ercoli L, Harris J, Heaton RK. Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996, 153:490-6.
447. Mitrushina M, Abara J, Blumenfeld A. A comparison of cognitive profiles in schizophrenia and other psychiatric disorders. *J Clin Psychol*. 1996, 52:177-90.
448. Nelson EB, Sax KW, Strakowski SM. Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998, 155:137-9.
449. Verdoux H, Liraud F. Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *Eur Psychiatry*. 2000, 15:236-43.
450. Terachi S, Yamada T, Pu S, Yokoyama K, Matsumura H, Kaneko K. Comparison of neurocognitive function in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia in later life: A cross-sectional study of euthymic or remitted, non-demented patients using the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS-J). *Psychiatry Res*. 2017, 254:205-210.
451. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S, Geddes JR, Goodwin G, Frangou S. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*. 2009, 21:336-56.
452. Moritz S, Heeren D, Andresen B, Krausz M. An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2001, 101:23-31.
453. Soštarič M, Zalar B. The overlap of cognitive impairment in depression and schizophrenia: a comparative study. *Psychiatr Danub*. 2011, 23:251-6.
454. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999, 89:171-87.
455. Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landrø NI, Asbjørnsen A, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand*. 2003, 108:276-84.
456. Zihl J, Grön G, Brunbauer A. Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1998, 97:351-7.
457. Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Egeland J, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K. Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006, 113:350-9.
458. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*. 2009, 35:1022-9.
459. Fleming SK, Blasey C, Schatzberg AF. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2004, 38:27-35.
460. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry*. 2004, 161:996-1003

461. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, Carvalho AF. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med.* 2016; 22:14:9.
462. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008, 192:248-57.
463. Hammar A, Lund A, Hugdahl K. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a 6-month follow-up study. *Psychiatry Res.* 2003, 118:189-96.
461. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2005, 15:73-95.
462. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry.* 2012, 12:64.
463. Woodberry KA, McFarlane WR, Giuliano AJ, Verdi MB, Cook WL, Faraone SV, Seidman LJ. Change in neuropsychological functioning over one year in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2013, 146:87-94..
464. Roca M, Vives M, López-Navarro E, García-Campayo J, Gili M. Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp Psiquiatr.* 2015; 43:187-93.
465. Roca M, López-Navarro E, Monzón S, Vives M, García-Toro M, García-Campayo J, Harrison J, Gili M. Cognitive impairment in remitted and non-remitted depressive patients: A follow-up comparison between first and recurrent episodes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25:1991-8.
466. Franke P, Maier W, Hardt J, Frieboes R, Lichtermann D, Hain C. Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology.* 1993, 26:76-84.
- 467 Gooren T, Schlattmann P, Neu P. A comparison of cognitive functioning in acute schizophrenia and depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2013, 25:334-41.
468. Neu P, Gooren T, Niebuhr U, Schlattmann P. Cognitive impairment in schizophrenia and depression: A comparison of stability and course. *Appl Neuropsychol Adult.* 2019 May-Jun;26(3):215-228. doi: 10.1080/23279095.2017.1392962. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29161150.
469. Cserjési R, Luminet O, Poncelet AS, Lénárd L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite.* 2009, 52:535-9.
- 470 Larochette AC, Harrison AG, Rosenblum Y, Bowie CR. Additive neurocognitive deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and depressive symptoms. *Arch Clin Neuropsychol.* 2011, 26:385-95.
471. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, Fulgosi D, Kennedy SH. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? *Ann Clin Psychiatry.* 2007, 19:257-64.
472. Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter RJ, Young AH, Ferrier IN, O'Brien JT. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med.* 2009, 39:725-33.
473. Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med.* 2007, 37:1693-702.
474. Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010, 123:150-7.
475. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2009, 43:855-63.

476. Lemos-Miller A, Kearney CA. Depression and ethnicity as intermediary variables among dissociation, trauma-related cognitions, and PTSD symptomatology in youths. *J Nerv Ment Dis.* 2006, 194:584-90.
477. Riso LP, Miyatake RK, Thase ME. The search for determinants of chronic depression: a review of six factors. *J Affect Disord.* 2002, 70:103-15.
478. Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, Iacobucci M, Yim SJ, Lui LMW, Rong C, McIntyre RS. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 2018, 9:655.
479. Riddle M, Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Beyer JL, Taylor WD. Longitudinal Cognitive Outcomes of Clinical Phenotypes of Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017, 25:1123-1134.
480. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry.* 2013, 18:595-606.
481. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, Gilmer WS, Dresselhaus TR, Thase ME, Nierenberg AA, Trivedi MH, Rush AJ. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2007, 164:1539-46.
482. Baune BT, McAfoose J, Leach G, Quirk F, Mitchell D. Impact of psychiatric and medical comorbidity on cognitive function in depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009, 63:392-400.
483. Schatzberg AF, Posener JA, DeBattista C, Kalehzan BM, Rothschild AJ, Shear PK. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. *Am J Psychiatry.* 2000, 157:1095-100.
484. Pimontel MA, Culang-Reinlieb ME, Morimoto SS, Sneed JR. Executive dysfunction and treatment response in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012, 27:893-9.
485. Disabato BM, Morris C, Hranilovich J, D'Angelo GM, Zhou G, Wu N, Doraiswamy PM, Sheline YI. Comparison of brain structural variables, neuropsychological factors, and treatment outcome in early-onset versus late-onset late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014, 22:1039-46.
486. Köhler S, Thomas AJ, Barnett NA, O'Brien JT. The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychol Med.* 2010 Apr;40(4):591-602. doi: 10.1017/S0033291709990833. Epub 2009 Aug 6. PMID: 19656429.
487. Portella MJ, Marcos T, Rami L, Navarro V, Gastó C, Salamero M. Residual cognitive impairment in late-life depression after a 12-month period follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003, 18:571-6.
488. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol.* 2004, 61:1290-3.
489. Keilp JG, Madden SP, Gorlyn M, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ. The lack of meaningful association between depression severity measures and neurocognitive performance. *J Affect Disord.* 2018, 241:164-172.
490. Elgamal S, Denburg S, Marriott M, MacQueen G. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *Can J Psychiatry.* 2010, 55:653-61.
491. Lin K, Xu G, Lu W, Ouyang H, Dang Y, Lorenzo-Seva U, Guo Y, Bessonov D, Akiskal HS, So KF, Lee TM. Neuropsychological performance in melancholic, atypical and undifferentiated major depression during depressed and remitted states: a prospective longitudinal study. *J Affect Disord.* 2014, 168:184-91.
492. Markela-Lerenc J, Kaiser S, Fiedler P, Weisbrod M, Mundt C. Stroop performance in depressive patients: a preliminary report. *J Affect Disord.* 2006, 94:261-7.
493. Michopoulos I, Zervas IM, Pantelis C, Tsaltas E, Papakosta VM, Boufidou F, Nikolaou C, Papageorgiou C, Soldatos CR, Lykouras L. Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008, 258:217-25.

494. Pier MP, Hulstijn W, Sabbe BG. Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *J Psychiatr Res.* 2004, 38:425-35.
495. Quinn CR, Harris A, Felmingham K, Boyce P, Kemp A. The impact of depression heterogeneity on cognitive control in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012, 46:1079-88.
496. Quinn C, Harris A, Kemp A. The interdependence of subtype and severity: contributions of clinical and neuropsychological features to melancholia and non-melancholia in an outpatient sample. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012, 18:361-9.
497. Zaninotto L, Guglielmo R, Calati R, Ioime L, Camardese G, Janiri L, Bria P, Serretti A. Cognitive markers of psychotic unipolar depression: a meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2015, 174:580-8.
498. Zaninotto L, Solmi M, Veronese N, Guglielmo R, Ioime L, Camardese G, Serretti A. A meta-analysis of cognitive performance in melancholic versus non-melancholic unipolar depression. *J Affect Disord.* 2016, 201:15-24.
499. Bosaipo NB, Foss MP, Young AH, Juruena MF. Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017, 73:309-325.
500. Pu S, Noda T, Setoyama S, Nakagome K. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in patients with non-psychotic major depressive disorder: clinical implications. *Psychol Med.* 2018, 48:2717-2729.
501. Galecki P, Talarowska M, Moczulski D, Bobinska K, Opuchlik K, Galecka E, Florkowski A, Lewinski A. Working memory impairment as a common component in recurrent depressive disorder and certain somatic diseases. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013, 34:436-45.
502. Kupferman JC, Lande MB, Adams HR, Pavlakis SG. Primary hypertension and neurocognitive and executive functioning in school-age children. *Pediatr Nephrol.* 2013, 28:401-8.
503. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012, 36:658-76.
504. van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, Snoek F, Sartorius N. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010, 32:380-95.
505. Guo M, Mi J, Jiang QM, Xu JM, Tang YY, Tian G, Wang B. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014, 41:650-6.
506. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013, 10:e1001547.
507. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2012, 35:1-14.
508. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013, 43:2017-26
509. Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression--a systematic review. *Psychiatry Res.* 2014, 219:25-50.
510. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression--a summary. *Front Hum Neurosci.* 2009, 25:3:26.
512. Magnuson, K. New d3.js visualization: Interpreting Cohen's d effect size. Available at <http://rpsychologist.com/new-d3-js-visualization-interpreting-cohens-d-effect-size>. Accessed March 3, 2014

513. Zakzanis KK. Statistics to tell the truth, the whole truth, and nothing but the truth: formulae, illustrative numerical examples, and heuristic interpretation of effect size analyses for neuropsychological researchers. *Arch Clin Neuropsychol*. 2001, 16:653-67.
514. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011, 7:263-9.
515. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull*. 2007, 133:833-58..
516. Lim YY, Jaeger J, Harrington K, Ashwood T, Ellis KA, Stöffler A, Szoeki C, Lachovitzki R, Martins RN, Villemagne VL, Bush A, Masters CL, Rowe CC, Ames D, Darby D, Maruff P. Three-month stability of the CogState brief battery in healthy older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease: results from the Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle-rate of change substudy (AIBL-ROCS). *Arch Clin Neuropsychol*. 2013, 28:320-30.
517. Maruff P, Thomas E, Cysique L, Brew B, Collie A, Snyder P, Pietrzak RH. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009, 24:165-78.
518. Maruff P, Kurlander J, Kingery L. Assessment of cognitive function in patients treated for a major depressive disorder in ambulatory care settings in the United States : Results from a prospective observational study. 2013. Paper presented at the ENP Congress, Barcelona.
519. Maruff P, Jaeger J. Understanding the importance of cognitive dysfunction and cognitive change in major depressive disorder. In D. Cha (Author) and R. McIntyre (Ed.), *Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder : Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities* (pp. 15-29). Cambridge : Cambridge University Press.
520. Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, Carter JD, McIntosh VV, Frampton CM, Watson S, Young AH, Ferrier IN, Porter RJ. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018, 20:260-274.
521. McIntyre RS, Lee Y, Carmona NE, Subramaniapillai M, Cha DS, Lee J, Lee JH, Alageel A, Rodrigues NB, Park C, Ragguett RM, Rosenblatt JE, Almatham F, Pan Z, Rong C, Mansur RB. Characterizing, Assessing, and Treating Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2018, 26:241-249.
522. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011, 41:1165-74.
523. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadić A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2012, 125:281-92.
524. Jaeger J, Maruff P. Cognitive dysfunction in major depressive disorder is associated with higher levels of self-rated disability and lower work productivity. Paper presented at the International Society for Clinical Trials Methodology Conference. Boston.
525. Goeldner C, Ballard TM, Knoflach F, Wichmann J, Gatti S, Umbricht D. Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology*. 2013, 64:337-46.
526. Kurlander JK, Samp JC, Akhras KS. Association between cognitive function, disability, productivity, and quality of life among patients treated for depression in an ambulatory care settings. 2013. Paper presented at ENP Congress, Barcelona
527. Ogden EJ, Moskowitz H. Effects of alcohol and other drugs on driver performance. *Traffic Inj Prev*. 2004, 5:185-98.

528. Criswell HE, Breese GR. A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABAmimetic profile: a commentary. *Neuropsychopharmacology*. 2005, 30:1407-25.
529. Di Milia L, Smolensky MH, Costa G, Howarth HD, Ohayon MM, Philip P. Demographic factors, fatigue, and driving accidents: An examination of the published literature. *Accid Anal Prev*. 2011, 43:516-32.
530. Robb G, Sultana S, Ameratunga S, Jackson R. A systematic review of epidemiological studies investigating risk factors for work-related road traffic crashes and injuries. *Inj Prev*. 2008, 14:51-8.
531. Fletcher A, McCulloch K, Baulk SD, Dawson D. Countermeasures to driver fatigue: a review of public awareness campaigns and legal approaches. *Aust N Z J Public Health*. 2005, 29:471-6.
532. Falletti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG, McStephen M. Qualitative similarities in cognitive impairment associated with 24 h of sustained wakefulness and a blood alcohol concentration of 0.05%. *J Sleep Res*. 2003, 12:265-74.
533. Maruff P, Falletti MG, Collie A, Darby D, McStephen M. Fatigue-related impairment in the speed, accuracy and variability of psychomotor performance: comparison with blood alcohol levels. *J Sleep Res*. 2005, 14:21-7.
534. Mattingly G, Anderson RH, Mattingly SG, Anderson EQ. The impact of cognitive challenges in major depression: the role of the primary care physician. *Postgrad Med*. 2016, 128:665-71.
535. Ebert B, Miskowiak K, Kloster M, Johansen J, Eckholm C, Wærner T, Holme M, Bruun LM. An ethnographic study of the effects of cognitive symptoms in patients with major depressive disorder: the IMPACT study. *BMC Psychiatry*. 2017, 17:370.
536. Baune BT, Christensen MC. Differences in Perceptions of Major Depressive Disorder Symptoms and Treatment Priorities Between Patients and Health Care Providers Across the Acute, Post-Acute, and Remission Phases of Depression. *Front Psychiatry*. 2019, May 21;10:335.
537. Christensen MC, Wong CMJ, Baune BT. Symptoms of Major Depressive Disorder and Their Impact on Psychosocial Functioning in the Different Phases of the Disease: Do the Perspectives of Patients and Healthcare Providers Differ? *Front Psychiatry*. 2020, 11:280.
538. Belgaied W, Samp J, Vimont A, Rémuzat C, Aballéa S, El Hammi E, Kooli A, Toumi M, Akhras K. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014, 24:133-41.
539. Kennedy S. Full remission: a return to normal functioning. *J Psychiatry Neurosci*. 2002, 27:233-4.
540. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008, 10:271-7.
540. Iniesta R, Malki K, Maier W, Rietschel M, Mors O, Hauser J, Henigsberg N, Dernovsek MZ, Souery D, Stahl D, Dobson R, Aitchison KJ, Farmer A, Lewis CM, McGuffin P, Uher R. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res*. 2016, 78:94-102.
541. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, Hauser J, Dernovsek MZ, Souery D, Bajs M, Maier W, Aitchison KJ, Farmer A, McGuffin P. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med*. 2012, 42:967-80.
542. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010, 303:47-53.
543. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009, 70:344-53.

544. Williams LM, Rush AJ, Koslow SH, Wisniewski SR, Cooper NJ, Nemeroff CB, Schatzberg AF, Gordon E. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSPOT-D), a randomized clinical trial: rationale and protocol. *Trials*. 2011, 12:4.
545. Saveanu R, Etkin A, Duchemin AM, Goldstein-Piekarski A, Gyurak A, Debattista C, Schatzberg AF, Sood S, Day CV, Palmer DM, Rekshan WR, Gordon E, Rush AJ, Williams LM. The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*. 2015, 61:1-12.
546. Godlewska BR, Browning M, Norbury R, Cowen PJ, Harmer CJ. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Transl Psychiatry*. 2016, 6:e957.
547. Park C, Pan Z, Brietzke E, Subramaniapillai M, Rosenblat JD, Zuckerman H, Lee Y, Fus D, McIntyre RS. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2018, 353:154-160.
548. Shiroma PR, Thuras P, Johns B, Lim KO. Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014, 29:1132-9.
549. Tranter R, Bell D, Gutting P, Harmer C, Healy D, Anderson IM. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord*. 2009, 118:87-93.
550. Di Simplicio M, Norbury R, Harmer CJ. Short-term antidepressant administration reduces negative self-referential processing in the medial prefrontal cortex in subjects at risk for depression. *Mol Psychiatry*. 2012, 17:503-10.
551. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Perrett DI, Völlm BA, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003, 28:148-52.
552. Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry*. 2006 May, 59:816-20.
553. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, Goodwin GM, Cowen PJ. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2009, 166:1178-84.
554. Merens W, Willem Van der Does AJ, Spinhoven P. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *J Affect Disord*. 2007, 103:43-62.
555. Miskowiak K, Papadatou-Pastou M, Cowen PJ, Goodwin GM, Norbury R, Harmer CJ. Single dose antidepressant administration modulates the neural processing of self-referent personality trait words. *Neuroimage*. 2007; 37:904-11.
556. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. Short-term antidepressant treatment and facial processing. Functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 2007, 190:531-2.
557. Hoy KE, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the relationship between cognitive change and antidepressant response following rTMS: a large scale retrospective study. *Brain Stimul*. 2012, 5:539-46.
558. Gorwood P, Vaiva G, Corruble E, Llorca PM, Baylé FJ, Courtet P. The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015, 11:2875-82.
559. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017, 4:409-418.
560. Gorlyn M, Keilp JG, Grunebaum MF, Taylor BP, Oquendo MA, Bruder GE, Stewart JW, Zalsman G, Mann JJ. Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008, 115:1213-9.
561. Bruder GE, Alvarenga JE, Alschuler D, Abraham K, Keilp JG, Hellerstein DJ, Stewart JW, McGrath PJ. Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. *J Affect Disord*. 2014, 166:108-14.

562. Voegeli G, Cléry-Melin ML, Ramoz N, Gorwood P. Progress in Elucidating Biomarkers of Antidepressant Pharmacological Treatment Response: A Systematic Review and Meta-analysis of the Last 15 Years. *Drugs*. 2017, 77:1967-1986.
563. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006, 63:1217-23.
564. Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, Hompes T, Sienaert P, de Boer P, Schmidt M, Claes S. Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013, 73:639-45.
565. Vrieze E, Demyttenaere K, Bruffaerts R, Hermans D, Pizzagalli DA, Sienaert P, Hompes T, de Boer P, Schmidt M, Claes S. Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:35-41.
566. Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord*. 2011, 28:41-8.
567. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzmán D, Montoya-Pérez K, Guardia-Olmos J. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2008, 160:72-82.
568. Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *J Affect Disord*. 2000, 60:13-23.
569. Majer M, Ising M, Künzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S, Zihl J. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychol Med*. 2004, 34:1453-63.
570. Metts AV, Keilp JG, Kishon R, Oquendo MA, Mann JJ, Miller JM. Neurocognitive performance predicts treatment outcome with cognitive behavioral therapy for major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2018, 269:376-385.
571. IsHak WW, Greenberg JM, Balayan K, Kapitanski N, Jeffrey J, Fathy H, Fakhry H, Rapaport MH. Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2011, 19:229-39.
572. Woo JM, Kim W, Hwang TY, Frick KD, Choi BH, Seo YJ, Kang EH, Kim SJ, Ham BJ, Lee JS, Park YL. Impact of depression on work productivity and its improvement after outpatient treatment with antidepressants. *Value Health*. 2011, 14:475-82.
573. Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE. Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depress Anxiety*. 2010, 27:78-89.
574. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA*. 2003, 289:3135-44.
575. de Graaf R, Tuithof M, van Dorsselaer S, ten Have M. Comparing the effects on work performance of mental and physical disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012, 47:1873-83.
576. Allen D, Hines EW, Pazdernik V, Konecny LT, Breitenbach E. Four-year review of presenteeism data among employees of a large United States health care system: a retrospective prevalence study. *Hum Resour Health*. 2018, 16:59.
577. Ekman M, Granström O, Omérov S, Jacob J, Landén M. The societal cost of depression: evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care. *J Affect Disord*. 2013, 150:790-7.
578. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med*. 1997, 27:93-105.

579. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993, 4:353-65.
580. Saragoussi D, Touya M, Haro JM, Jönsson B, Knapp M, Botrel B, Florea I, Loft H, Rive B. Factors associated with failure to achieve remission and with relapse after remission in patients with major depressive disorder in the PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug, 13:2151-2165.
581. Wang G, Tan KHX, Ren H, Hammer-Helmich L. Impact of Cognitive Symptoms on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Chinese Patients with Major Depressive Disorder: Results from the PROACT Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Mar 13;16:749-759.
582. Beck A, Crain LA, Solberg LI, Unützer J, Maciosek MV, Whitebird RR, Rossom RC. The effect of depression treatment on work productivity. *Am J Manag Care*. 2014, 20:e294-301.
583. Uribe JM, Pinto DM, Vecino-Ortiz AI, Gómez-Restrepo C, Rondón M. Presenteeism, Absenteeism, and Lost Work Productivity among Depressive Patients from Five Cities of Colombia. *Value Health Reg Issues*. 2017, 14:15-19.
584. Hammer-Helmich L, Haro JM, Jönsson B, Tanguy Melac A, Di Nicola S, Chollet J, Milea D, Rive B, Saragoussi D. Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018, 14:239-249.
585. Chokka P, Bougie J, Rampakakis E, Proulx J. Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (AtWoRC): primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Spectr*. 2019, 24:338-347.
586. Chokka P, Bougie J, Proulx J, Tvistholm AH, Ettrup A. Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: results from the AtWoRC study. *CNS Spectr*. 2019, 24:616-627.
587. Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcome Res*. 2016, 16 :455-63
588. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015, 76:155-62.
589. Lerner D, Adler DA, Chang H, Lapitsky L, Hood MY, Perissinotto C, Reed J, McLaughlin TJ, Berndt ER, Rogers WH. Unemployment, job retention, and productivity loss among employees with depression. *Psychiatr Serv*. 2004, 55:1371-8.
590. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013, 43:2017-26
591. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004, 6:224-32.
592. Thomas JK, Suresh Kumar PN, Verma AN, Sinha VK, Andrade C. Psychosocial dysfunction and family burden in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Indian J Psychiatry*. 2004, 46:238-43.
593. Cambridge OR, Knight MJ, Mills N, Baune BT. The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018, 269:157-171.
594. Knight MJ, Baune BT. Social cognitive abilities predict psychosocial dysfunction in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2019, 36:54-62.
595. Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PLoS One*. 2014, 9:e90311.
596. Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res*. 2010, 176:183-9.

597. Westheide J, Quednow BB, Kuhn KU, Hoppe C, Cooper-Mahkorn D, Hawellek B, Eichler P, Maier W, Wagner M. Executive performance of depressed suicide attempters: the role of suicidal ideation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008, 258:414-21.
598. Evans VC, Iverson GL, Yatham LN, Lam RW. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014, 75:1359-70.
599. Kiosses DN, Klimstra S, Murphy C, Alexopoulos GS. Executive dysfunction and disability in elderly patients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001, 9:269-74.
600. Woo YS, Rosenblat JD, Kakar R, Bahk WM, McIntyre RS. Cognitive Deficits as a Mediator of Poor Occupational Function in Remitted Major Depressive Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016, 14:1-16.
601. Knight MJ, Baune BT. Executive Function and Spatial Cognition Mediate Psychosocial Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 29;9:539.
602. Knight MJ, Lyrtzis E, Baune BT. The association of cognitive deficits with mental and physical Quality of Life in Major Depressive Disorder. *Compr Psychiatry*. 2020, 97:152147.
603. Cotter J, Granger K, Backx R, Hobbs M, Looi CY, Barnett JH. Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018, 84:92-99.
604. Bowers, D., Bauer, R. M., Coslett, H. B., Heilman, K. M. (1985) Processing of faces by patients with unilateral lesions: I. Dissociation between judgements of facial affect and facial identity. *Brain Cognition*, 4, 258–272.
605. Joormann J, Gotlib IH. Is this happiness I see? Biases in the identification of emotional facial expressions in depression and social phobia. *J Abnorm Psychol*. 115(4):705-14.
606. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Möller HJ, Healy D, Baldwin D, Humble M, Versiani M, Montenegro R, Bourgeois M. Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2000, 61:268-75.
607. Segrin C. Social skills deficits associated with depression. *Clin. Psychol. Rev*. 2000, 20:379–403.
608. Bean CG, Pingel R, Hallqvist J, Berg N, Hammarström A. Poor peer relations in adolescence, social support in early adulthood, and depressive symptoms in later adulthood-evaluating mediation and interaction using four-way decomposition analysis. *Ann Epidemiol*. 2019, 29:52-59.
609. Elmer T, Stadtfeld C. Depressive symptoms are associated with social isolation in face-to-face interaction networks. *Sci Rep*. 2020, 10:1444.
610. Elmer T, Geschwind N, Peeters F, Wichers M, Bringmann L. Getting stuck in social isolation: Solitude inertia and depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*. 2020, 129:713-723.
611. Nezlek JB, Hampton CP, Shean GD. Clinical depression and day-to-day social interaction in a community sample. *J. Abnorm. Psychol*. 2000, 109:11–9.
612. Dalili MN, Penton-Voak IS, Harmer CJ, Munafò MR. Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2015, 45:1135-44.
613. Bourke C, Douglas K, Porter R. Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010, Aug;44:681-96.
615. Gollan JK, McCloskey M, Hoxha D, Coccato EF. How do depressed and healthy adults interpret nuanced facial expressions? *J Abnorm Psychol*. 2010, 119:804-10.

616. Anderson IM, Shippen C, Juhasz G, Chase D, Thomas E, Downey D, Toth ZG, Lloyd-Williams K, Elliott R, Deakin JF. State-dependent alteration in face emotion recognition in depression. *Br J Psychiatry*. 2011, 198:302-8.
617. Surguladze SA, El-Hage W, Dalgleish T, Radua J, Gohier B, Phillips ML. Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res*. 2010, 44:894-902
618. Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am J Psychiatry*. 2004, 161:166-8.
619. Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zwi AS, Heimberg C, Kraemer HC. Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res*. 1992, 42:241-51.
620. Surguladze SA, Young AW, Senior C, Brébion G, Travis MJ, Phillips ML. Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*. 2004,18:212-8.
621. Gollan JK, Pane HT, McCloskey MS, Coccaro EF. Identifying differences in biased affective information processing in major depression. *Psychiatry Res*. 2008, 159:18-24
622. Csukly G, Czobor P, Szily E, Takács B, Simon L. Facial expression recognition in depressed subjects: the impact of intensity level and arousal dimension. *J Nerv Ment Dis*. 2009, 197:98-103.
623. Yoon KL, Joormann J, Gotlib IH. Judging the intensity of facial expressions of emotion: depression-related biases in the processing of positive affect. *J Abnorm Psychol*. 2009, 118:223-8.
624. Milders M, Bell S, Platt J, Serrano R, Runcie O. Stable expression recognition abnormalities in unipolar depression. *Psychiatry Res*. 2010, 179:38-42.
625. Kan Y, Mimura M, Kamijima K, Kawamura M. Recognition of emotion from moving facial and prosodic stimuli in depressed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004, 75:1667-71.
626. Uekermann J, Abdel-Hamid M, Lehmkämer C, Vollmoeller W, Daum I. Perception of affective prosody in major depression: a link to executive functions? *J Int Neuropsychol Soc*. 2008, 14:552-61.
627. Péron J, El Tamer S, Grandjean D, Leray E, Travers D, Drapier D, Vérin M, Millet B. Major depressive disorder skews the recognition of emotional prosody. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011, 35:987-96
628. Naranjo C, Kornreich C, Campanella S, Noël X, Vandriette Y, Gillain B, de Longueville X, Delatte B, Verbanck P, Constant E. Major depression is associated with impaired processing of emotion in music as well as in facial and vocal stimuli. *J Affect Disord*. 2011 Feb;128(3):243-51.
629. Emerson CS, Harrison DW, Everhart DE. Investigation of receptive affective prosodic ability in school-aged boys with and without depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999, 12:102-9.
630. Duval C, Piolino P, Bejanin A, Laisney M, Eustache F, Desgranges B. La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de neuropsychologie*. 2011, 41-51. <https://doi.org/10.3917/rne.031.0041>
631. Berez H, Tényi T, Herold R. Theory of Mind in Depressive Disorders: A Review of the Literature. *Psychopathology*. 2016, 49:125-34.
632. Lee L, Harkness KL, Sabbagh MA, Jacobson JA. Mental state decoding abilities in clinical depression. *J Affect Disord*. 2005, 86:247-58.
633. Wang YG, Wang YQ, Chen SL, Zhu CY, Wang K. Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: a componential view. *Psychiatry Res*. 2008, 161:153-61.

634. Szily E, Kéri S. Anomalous subjective experience and psychosis risk in young depressed patients. *Psychopathology*. 2009, 42:229-35.
635. Harkness KL, Washburn D, Theriault JE, Lee L, Sabbagh MA. Maternal history of depression is associated with enhanced theory of mind in depressed and nondepressed adult women. *Psychiatry Res*. 2011, 189:91-6.
636. Cao Y, Zhao QD, Hu LJ, Sun ZQ, Sun SP, Yun WW, Yuan YG. Theory of mind deficits in patients with esophageal cancer combined with depression. *World J Gastroenterol*. 2013,19:2969-73.
637. Wolkenstein L, Schönenberg M, Schirm E, Hautzinger M. I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *J Affect Disord*. 2011, 132:104-11.
638. Zobel I, Werden D, Linster H, Dykieriek P, Drieling T, Berger M, Schramm E. Theory of mind deficits in chronically depressed patients. *Depress Anxiety*. 2010, 27:821-8.
639. Donges US, Kersting A, Dannlowski U, Lalee-Mentzel J, Arolt V, Suslow T. Reduced awareness of others' emotions in unipolar depressed patients. *J Nerv Ment Dis*. 2005, 193:331-7.
640. Bazin N, Brunet-Gouet E, Bourdet C, Kayser N, Falissard B, Hardy-Baylé MC, Passerieux C. Quantitative assessment of attribution of intentions to others in schizophrenia using an ecological video-based task: a comparison with manic and depressed patients. *Psychiatry Res*. 2009, 167:28-35.
641. Wilbertz G, Brakemeier EL, Zobel I, Härter M, Schramm E. Exploring preoperational features in chronic depression. *J Affect Disord*. 2010, 124:262-9.
642. Verboom CE, Sijtsma JJ, Verhulst FC, Penninx BW, Ormel J. Longitudinal associations between depressive problems, academic performance, and social functioning in adolescent boys and girls. *Dev Psychol*. 2014, 50:247-57.
643. Oshri A, Topple TA, Carlson MW. Positive Youth Development and Resilience: Growth Patterns of Social Skills Among Youth Investigated for Maltreatment. *Child Dev*. 2017, 88:1087-1099.
644. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016, 69:313-32.
645. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004, 3:71-100.
646. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*. 2009, 132:617-27.
647. Soenens B, Duriez B, Vansteenkiste M, Goossens L. The intergenerational transmission of empathy-related responding in adolescence: the role of maternal support. *Pers Soc Psychol Bull*. 2007, 33:299-311.
648. Smith RL, Rose AJ. The "cost of caring" in youths' friendships: considering associations among social perspective taking, co-rumination, and empathetic distress. *Dev Psychol*. 2011, 47:1792-803.
649. Chow CM, Ruhl H, Buhrmester D. The mediating role of interpersonal competence between adolescents' empathy and friendship quality: a dyadic approach. *J Adolesc*. 2013, 36:191-200..
650. Gambin M, Sharp C. The Differential Relations Between Empathy and Internalizing and Externalizing Symptoms in Inpatient Adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016, 47:966-974.
651. Schreiter S, Pijnenborg GH, Aan Het Rot M. Empathy in adults with clinical or subclinical depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2013, 150:1-16.
652. Gambin M, Sharp C. The relations between empathy, guilt, shame and depression in inpatient adolescents. *J Affect Disord*. 2018, ;241:381-387

653. Tone EB, Tully EC. Empathy as a "risky strength": a multilevel examination of empathy and risk for internalizing disorders. *Dev Psychopathol.* 2014, 26:1547-65
654. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol.* 1997, 48:191-214.
655. Batson CD, Fultz J, Schoenrade PA. Distress and empathy: two qualitatively distinct vicarious emotions with different motivational consequences. *J Pers.* 1987, 55:19-39
656. Eisenberg, N., & Eggum, N. D. (2009). Empathic responding: Sympathy and personal distress. In J. Decety & W. Ickes (Eds.), *Social neuroscience. The social neuroscience of empathy* (p. 71–83). MIT Press.
657. O'Connor LE, Berry JW, Weiss J, Gilbert P. Guilt, fear, submission, and empathy in depression. *J Affect Disord.* 2002, 71:19-27.
658. Chambliss C, Cattai A, Benton P, Elghawy A, Fan M, Thompson K, Scavicchio D, Tanenbaum J. Freudenfreude and Schadenfreude Test (FAST) scores of depressed and non-depressed undergraduates. *Psychol Rep.* 2012, 111:115-6.
659. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol.* 1978, 87:49-74.
660. Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LB. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 1996, 358–372.
661. Seligman ME, Peterson C, Kaslow NJ, Tanenbaum RL, Alloy LB, Abramson LY. Attributional style and depressive symptoms among children. *J Abnorm Psychol.* 1984, 93:235-8.
662. Thompson, M., Kaslow, N. J., Weiss, B., & Nolen-Hoeksema, S. Children's Attributional Style Questionnaire—Revised: Psychometric examination. *Psychological Assessment*, 1988, 10, 166–170
663. Conley CS, Haines BA, Hilt M, Metalsky, GI. The Children's Attributional Style Interview: Developmental tests of cognitive diathesis-stress theories of depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 2001, 29, 445–463.
664. Gladstone TR, Kaslow NJ. Depression and attributions in children and adolescents: a meta-analytic review. *J Abnorm Child Psychol.* 1995, 23:597-606.
665. Joiner TE, Wagner KD. Attribution style and depression in children and adolescents: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review.* 1996, 15, 777–798
666. Sweeney PD, Anderson K., Bailey S. (1986). Attributional style in depression: A meta-analytic review. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(5), 974–991
- 667 Wells A, Matthews G. Modelling cognition in emotional disorder: The S-REF model, *Behaviour Research and Therapy.* 1996, 34 :881-888,
- 668 Wells A. Emotional disorders and metacognition: Innovative cognitive therapy. 2000. John Wiley & Sons Ltd.
- 669 Wells A. Metacognitive therapy. Acceptance and Mindfulness in Cognitive Behavior Therapy: Understanding and Applying the New Therapies. 83–108 <https://doi.org/10.1002/9781118001851.ch4>
- 670 Wells. Metacognitive Therapy for Anxiety and Depression. 2009. Guilford Press, New York
- 671 Fisher PL, Wells A. Experimental modification of beliefs in obsessive-compulsive disorder: a test of the metacognitive model. *Behav Res Ther.* 2005, 43:821-9.
672. Kühne F, Meister R, Jansen A, Härter M, Moritz S, Kriston L. Effectiveness of metacognitive interventions for mental disorders in adults: a systematic review protocol (METACOG). *BMJ Open.* 2017, 7:e015428.

673. Semerari A, Cucchi M, Dimaggio G, Cavadini D, Carcione A, Battelli V, Nicolò G, Pedone R, Siccardi T, D'Angerio S, Ronchi P, Maffei C, Smeraldi E. The development of the Metacognition Assessment interview: instrument description, factor structure and reliability in a non-clinical sample. *Psychiatry Res.* 2012, 200:890-5.
674. Moritz S, Veckenstedt R, Bohn F, Köther U, Woodward TS. Metacognitive training in schizophrenia: Theoretical rationale and administration. 2013 In D. L. Roberts & D. L. Penn (Eds.), *Social cognition in schizophrenia: From evidence to treatment* (p. 358–383). Oxford University Press.
675. Moritz S, Lysaker PH. Metacognition - What did James H. Flavell really say and the implications for the conceptualization and design of metacognitive interventions. *Schizophr Res.* 2018, 201:20-26.
676. Ruiz FJ, Odriozola-González P. Comparing Cognitive, Metacognitive, and Acceptance and Commitment Therapy Models of Depression: a Longitudinal Study Survey. *Span J Psychol.* 2015, 18:E39.
677. Halvorsen M, Hagen R, Hjemdal O, Eriksen MS, Sørli ÅJ, Waterloo K, Eisemann M, Wang CEA. Metacognitions and thought control strategies in unipolar major depression: A comparison of currently depressed, previously depressed, and never-depressed individuals. *Cognitive Therapy and Research.* 2015, 39, 31–40.
678. Huntley CD, Fisher PL. Examining the role of positive and negative metacognitive beliefs in depression. *Scand J Psychol.* 2016, 57:446-52.
679. Papageorgiou A, Wells A, Metacognitive beliefs about rumination in recurrent major depression, *Cognitive and Behavioral Practice*, Volume 8, Issue 2, 2001, Pages 160-164,
680. Roelofs J, Papageorgiou C, Gerber RD, Huibers M, Peeters F, Arntz A. On the links between self-discrepancies, rumination, metacognitions, and symptoms of depression in undergraduates. *Behav Res Ther.* 2007, 45:1295-305.
681. Solem S, Hagen R, Hoksnes JJ, Hjemdal O. The metacognitive model of depression: An empirical test in a large Norwegian sample. *Psychiatry Res.* 2016, 242:171-173.
682. Weber, F., Exner, C. Metacognitive Beliefs and Rumination: A Longitudinal Study. *Cogn Ther Res*, 2013, 37 :1257–1261.
683. Yilmaz AE, Gençöz T, Wells A. Unique contributions of metacognition and cognition to depressive symptoms. *J Gen Psychol.* 2015, 142:23-33.
684. Ro E, Clark LA. Psychosocial functioning in the context of diagnosis: Assessment and theoretical issues. *Psychological Assessment.* 2009, 21:313–32
685. Bird T, Tarsia M, Schwannauer M. Interpersonal styles in major and chronic depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018, 239:93-101.
686. Szanto K, Dombrovski AY, Sahakian BJ, Mulsant BH, Houck PR, Reynolds CF 3rd, Clark L. Social emotion recognition, social functioning, and attempted suicide in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012, 20:257-65.
687. Derntl B, Seidel EM, Eickhoff SB, Kellermann T, Gur RC, Schneider F, Habel U. Neural correlates of social approach and withdrawal in patients with major depression. *Soc Neurosci.* 2011, 6:482-501.
688. Thoma P, Schmidt T, Juckel G, Norra C, Suchan B. Nice or effective? Social problem solving strategies in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2015, 228:835-42.
689. Radke S, Schäfer IC, Müller BW, de Bruijn ER. Do different fairness contexts and facial emotions motivate 'irrational' social decision-making in major depression? An exploratory patient study. *Psychiatry Res.* 2013, 210:438-43.
690. Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. In R. J. Friedman & M. M. Katz (Eds.), *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. John Wiley & Sons.

691. Loi F, Vaidya JG, Paradiso S. Recognition of emotion from body language among patients with unipolar depression. *Psychiatry Res.* 2013, 209:40-9.
692. Gilboa-Schechtman E, Ben-Artzi E, Jeczemien P, Marom S, Hermesh H. Depression impairs the ability to ignore the emotional aspects of facial expressions: Evidence from the Garner task. *Cogn Emot.* 2004, 18:209-231.
693. Bayliss AP, Tipper SP, Wakeley J, Cowen PJ, Rogers RD. Vulnerability to depression is associated with a failure to acquire implicit social appraisals. *Cogn Emot.* 2017, 31:825-833.
694. Persad SM, Polivy J. Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol.* 1993, 102:358-68.
695. Cusi AM, Macqueen GM, Spreng RN, McKinnon MC. Altered empathic responding in major depressive disorder: relation to symptom severity, illness burden, and psychosocial outcome. *Psychiatry Res.* 2011, 188:231-6.
696. Domes G, Spenthof I, Radtke M, Isaksson A, Normann C, Heinrichs M. Autistic traits and empathy in chronic vs. episodic depression. *J Affect Disord.* 2016, 195:144-7.
697. Schneider D, Regenbogen C, Kellermann T, Finkelmeyer A, Kohn N, Derntl B, Schneider F, Habel U. Empathic behavioral and physiological responses to dynamic stimuli in depression. *Psychiatry Res.* 2012 Dec, 200:294-305.
698. Arteché A, Joormann J, Harvey A, Craske M, Gotlib IH, Lehtonen A, Counsell N, Stein A. The effects of postnatal maternal depression and anxiety on the processing of infant faces. *J Affect Disord.* 2011, 133:197-203.
699. Stein A, Arteché A, Lehtonen A, Craske M, Harvey A, Counsell N, Murray L. Interpretation of infant facial expression in the context of maternal postnatal depression. *Infant Behav Dev.* 2010, 33:273-8.
700. Macrae JA, Pearson RM, Lee R, Chauhan D, Bennert K, Burns A, Baxter H, Evans J. The impact of depression on maternal responses to infant faces in pregnancy. *Infant Ment Health J.* 2015, 36:588-98.
701. Koelkebeck K, Liedtke C, Kohl W, Alferink J, Kret ME. Attachment style moderates theory of mind abilities in depression. *J Affect Disord.* 2017, 213:156-160.
702. Uekermann J, Channon S, Lehmkämpfer C, Abdel-Hamid M, Vollmoeller W, Daum I. Executive function, mentalizing and humor in major depression. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008, 14:55-62.
703. Förster K, Jörgens S, Air TM, Bürger C, Enneking V, Redlich R, Zaremba D, Grotegerd D, Dohm K, Meinert S, Leehr EJ, Böhnlein J, Reppele J, Opel N, Kavakbasi E, Arolt V, Zwieterlood P, Dannlowski U, Baune BT. The relationship between social cognition and executive function in Major Depressive Disorder in high-functioning adolescents and young adults. *Psychiatry Res.* 2018, 263:139-146.
704. Levens SM, Gotlib IH. Updating positive and negative stimuli in working memory in depression. *J Exp Psychol Gen.* 2010, 139:654-64.
705. Xie W, Li H, Zou Y, Sun X, Shi C. A suicidal mind tends to maintain less negative information in visual working memory. *Psychiatry Res.* 2018, 262:549-557.
706. Deveney CM, Deldin PJ. Memory of faces: a slow wave ERP study of major depression. *Emotion.* 2004, 4:295-304.
707. Dose-Grünefeld S, Eickhoff SB, Müller VI. Audiovisual emotional processing and neurocognitive functioning in patients with depression. *Front Integr Neurosci.* 2015, 9:3.
708. Cusi AM, Nazarov A, Macqueen GM, McKinnon MC. Theory of mind deficits in patients with mild symptoms of major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 15;210:672-4.
709. Segal HG, Westen D, Lohr NE, Silk KR. Clinical assessment of object relations and social cognition using stories told to the picture arrangement subtest of the WAIS-R. *J Pers Assess.* 1993, 61:58-80.

710. Phillips LH, Scott C, Henry JD, Mowat D, Bell JS. Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychol Aging*. 2010, 25:38-47.
711. Seeberg I, Kjaerstad HL, Miskowiak KW. Neural and Behavioral Predictors of Treatment Efficacy on Mood Symptoms and Cognition in Mood Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2018, 9:337.
712. Kaser M, Zaman R, Sahakian BJ. Cognition as a treatment target in depression. *Psychol Med*. 2017, 47:987-989
713. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014, 75:864-76.
714. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*. 2018, 28:32-72.
715. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 19.
716. Pan Z, Grovu RC, Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, Rong C, Lee Y, McIntyre RS. Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017, 16:891-899.
717. Andrade C, Rao NS. How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry*. 2010; 52:378-86
718. Danion JM. Antidepressive agents and memory. *Encephale*. 1993; 2:417-22.
- Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*. 2001, 178:200-6.
719. Goodwin GM. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol*. 1997, 11:115-22.
720. Liotti M, Mayberg HS. The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001, 23:121-36.
721. Peselow ED, Corwin J, Fieve RR, Rotrosen J, Cooper TB. Disappearance of memory deficits in outpatient depressives responding to imipramine. *J Affect Disord*. 1991, 21:173-83.
722. Spring B, Gelenberg AJ, Garvin R, Thompson S. Amitriptyline, clovoxamine and cognitive function: a placebo-controlled comparison in depressed outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992, 108:327-32.
723. Amado-Bocara I, Gougoulis N, Poirier Littré MF, Galinowski A, Lôo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1995, 19:479-93.
724. Brooks JO, Hoblyn JC. Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007, 20:199-214.
725. Atique-Ur-Rehman H, Neill JC. Cognitive dysfunction in major depression: From assessment to novel therapies. *Pharmacol Ther*. 2019, 202:53-71
726. Wroolie TE, Williams KE, Keller J, Zappert LN, Shelton SD, Kenna HA, Reynolds MF, Rasgon NL. Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol*. 2006, 26:361-6.
727. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *J Affect Disord*. 2018, 227:803-809.

728. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord.* 2018, 229:421-428.
729. Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D, Devanand DP, Doraiswamy PM, Sneed JR. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016, 189:184-91.
730. Blumberg MJ, Vaccarino SR, McInerney SJ. Procognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry.* 2020, ;81:19r13200.
731. Culang-Reinlieb ME, Sneed JR, Keilp JG, Roose SP. Change in cognitive functioning in depressed older adults following treatment with sertraline or nortriptyline. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012, 27:777-84.
732. Doraiswamy PM, Krishnan KR, Oxman T, Jenkyn LR, Coffey DJ, Burt T, Clary CM. Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003, 58:1137-44.
733. Tian Y, Du J, Spagna A, Mackie MA, Gu X, Dong Y, Fan J, Wang K. Venlafaxine treatment reduces the deficit of executive control of attention in patients with major depressive disorder. *Sci Rep.* 2016, 6:28028.
734. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018, 21:97-107.
735. Mullard A. FDA rejects first cognitive claim for antidepressant. *Nat Rev Drug Discov.* 2016, 3; 15:299
736. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. *J Psychopharmacol.* 2004, 18:205-14.
737. Wesnes KA, Gommoll C, Chen C, Sambunaris A, McIntyre RS, Harvey PD. Effects of levomilnacipran extended-release on major depressive disorder patients with cognitive impairments: post-hoc analysis of a phase III study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017, 32:72-79.
738. Dunlop BW, Reddy S, Yang L, Lubaczewski S, Focht K, Guico-Pabia CJ. Symptomatic and functional improvement in employed depressed patients: a double-blind clinical trial of desvenlafaxine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol.* 2011, 31:569-76.
739. Soares CN, Kornstein SG, Thase ME, Jiang Q, Guico-Pabia CJ. Assessing the efficacy of desvenlafaxine for improving functioning and well-being outcome measures in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of 9 double-blind, placebo-controlled, 8-week clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2009, 70:1365-71.
740. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015, 232:2061-70.
741. Greer TL, Grannemann BD, Chansard M, Karim AI, Trivedi MH. Dose-dependent changes in cognitive function with exercise augmentation for major depression: results from the TREAD study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015, 25:248-56.
742. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, Rotz BT, Mohs RC. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007, 164:900-9.
743. Deutschenbaur L, Beck J, Kiyhankhadiv A, Mühlhauser M, Borgwardt S, Walter M, Hasler G, Sollberger D, Lang UE. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016, 64:325-33.

744. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr.* 2014,19:121-33.
745. Peyrovian B, Rosenblat JD, Pan Z, Iacobucci M, Brietzke E, McIntyre RS. The glycine site of NMDA receptors: A target for cognitive enhancement in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019, 92:387-404.
746. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacol Ther.* 2018, 190:148-158.
747. Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology.* 2012, 62:35-41.
748. Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014, 16:11-27.
749. Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, Foulkes A, Charney DS, Mathew SJ, Iosifescu DV. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2015, 40:1084-90.
750. Crisanti C, Enrico P, Fiorentini A, Delvecchio G, Brambilla P. Neurocognitive impact of ketamine treatment in major depressive disorder: A review on human and animal studies. *J Affect Disord.* 2020, 276:1109-1118.
751. Davis MT, DellaGiorgia N, Maruff P, Pietrzak RH, Esterlis I. Acute cognitive effects of single-dose intravenous ketamine in major depressive and posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry.* 2021, 11:205.
752. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med.* 2009, 39:603-14.
753. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, Anderson CS, Lasser R. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2014, 39:1388-98.
754. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol.* 2010, 626:83-6.
755. Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry.* 2005, 57:1377-84.
756. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res.* 2002,130:65-71.
757. Richards C, McIntyre RS, Weisler R, Sambunaris A, Brawman-Mintzer O, Gao J, Geibel B, Dauphin M, Madhoo M. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Affect Disord.* 2016, 206:151-160.
758. Harvey PD, Roth RM, Bilder RM, Richards C, Lasser R, Geibel B. Assessment of executive dysfunction in adults with major depressive disorder receiving lisdexamfetamine dimesylate augmentation of escitalopram. 165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 5–9: Philadelphia, PA.
759. Epperson CN, Shanmugan S, Kim DR, Mathews S, Czarkowski KA, Bradley J, Appleby DH, Iannelli C, Sammel MD, Brown TE. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl).* 2015, 232:3091-100.
760. Young JL. Use of lisdexamfetamine dimesylate in treatment of executive functioning deficits and chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* 2013, 207:127-33.
761. Morrow SA, Smerbeck A, Patrick K, Cookfair D, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: a phase II study. *J Neurol.* 2013, 260:489-97.

762. Mahmoudi J, Farhoudi M, Talebi M, Sabermarouf B, Sadigh-Eteghad S. Antidepressant-like effect of modafinil in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic neurotransmission. *Pharmacol Rep*. 2015, 67:478-84.
763. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, Bublak P. Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004, 177:161-9.
764. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013, 74:1101-7.
765. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR; Modafinil in Depression Study Group. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2003, 64:1057-64.
766. Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry*. 2007, 19:153-9.
767. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008, 33:1477-502
768. Franke AG, Gränsmark P, Agricola A, Schühle K, Rommel T, Sebastian A, Balló HE, Gorbulev S, Gerdes C, Frank B, Ruckes C, Tüscher O, Lieb K. Methylphenidate, modafinil, and caffeine for cognitive enhancement in chess: A double-blind, randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017, 27:248-260.
769. Kaser M, Deakin JB, Michael A, Zapata C, Bansal R, Ryan D, Cormack F, Rowe JB, Sahakian BJ. Modafinil Improves Episodic Memory and Working Memory Cognition in Patients With Remitted Depression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017, 2:115-122.
770. Gandelman JA, Newhouse P, Taylor WD. Nicotine and networks: Potential for enhancement of mood and cognition in late-life depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018, 84:289-298.
771. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, Itri LM, Cerami A. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000, 97:10526-31.
772. Sirén AL, Fasshauer T, Bartels C, Ehrenreich H. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system. *Neurotherapeutics*. 2009, 6:108-27.
773. Carvalho AF, Miskowiak KK, Hyphantis TN, Kohler CA, Alves GS, Bortolato B, G Sales PM, Machado-Vieira R, Berk M, McIntyre RS. Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014, 13:1819-35.
774. Miskowiak KW, Vinberg M, Christensen EM, Bukh JD, Harmer CJ, Ehrenreich H, Kessing LV. Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology*. 2014, 39:1399-408.
775. Li XB, Zheng W, Ning YP, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Wang CY, Xiang YT. Erythropoietin for Cognitive Deficits Associated with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depression: A Systematic Review. *Pharmacopsychiatry*. 2018, 51:100-104.
776. Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, Mischoulon D, Papakostas GI. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2012, 27:518-21.
777. De Berardis D, Orsolini L, Serroni N, Girinelli G, Iasevoli F, Tomasetti C, de Bartolomeis A, Mazza M, Valchera A, Fornaro M, Perna G, Piersanti M, Di Nicola M, Cavuto M, Martinotti G, Di Giannantonio M. A comprehensive review on the efficacy of S-Adenosyl-L-methionine in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016, 15:35-44.

778. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013, 2;11:200.
779. Müller N. COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2019, 10:375.
780. Sullivan CRP, Olsen S, Widge AS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: From focal brain targets to cognitive networks. *Neuroimage.* 2021, 225:117515.
781. Grubert C, Hurlemann R, Bewernick BH, Kayser S, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Sturm V, Schlaepfer TE. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry.* 2011, 12:516-27.
782. Kubu CS, Malone DA, Chelune G, Malloy P, Rezai AR, Frazier T, Machado A, Rasmussen S, Friehs G, Greenberg BD. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation in the ventral capsule/ventral striatum for highly refractory obsessive-compulsive disorder or major depression. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013, 91:374-8.
783. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, Denys D. Cognitive functioning in psychiatric disorders following deep brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013, 6:532-7.
784. Kubu CS, Brelje T, Butters MA, Deckersbach T, Malloy P, Moberg P, Tröster AI, Williamson E, Baltuch GH, Bhati MT, Carpenter LL, Dougherty DD, Howland RH, Rezai AR, Malone DA Jr. Cognitive outcome after ventral capsule/ventral striatum stimulation for treatment-resistant major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017, 88:262-265.
785. Sackeim HA, Portnoy S, Neeley P, Steif BL, Decina P, Malitz S. Cognitive consequences of low-dosage electroconvulsive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;462:326-40.
786. Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, Respino M, Ghio L, Girardi P, Fitzgerald PB, Amore M. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. *Neuropsychobiology.* 2015, 71:125-39.
787. Martin DM, McClintock SM, Forster JJ, Lo TY, Loo CK. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depress Anxiety.* 2017, 34:1029-1039.
788. Noda Y, Zomorodi R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Nakamura M. Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Psychophysiol.* 2018, 133:169-174.
789. Limori T, Nakajima S, Miyazaki T, Tarumi R, Ogyu K, Wada M, Tsugawa S, Masuda F, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Mimura M, Noda Y. Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019, 88:31-40.
790. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna).* 2010, 117:105-22.
791. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The Action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol.* 1964, 172:369-82.
792. Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? *J Affect Disord.* 2009, 117:137-45.
793. Parkin BL, Ekhtiari H, Walsh VF. Non-invasive Human Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron.* 2015, 87:932-45
794. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2012, 200:52-9.

795. Brennan S, McLoughlin DM, O'Connell R, Bogue J, O'Connor S, McHugh C, Glennon M. Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed patients and controls. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017, 39:384-395.
796. Gögler N, Willacker L, Funk J, Strube W, Langgartner S, Napiórkowski N, Hasan A, Finke K. Single-session transcranial direct current stimulation induces enduring enhancement of visual processing speed in patients with major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017, 267:671-686.
797. Martin DM, Moffa A, Nikolin S, Bennabi D, Brunoni AR, Flannery W, Haffen E, McClintock SM, Moreno ML, Padberg F, Palm U, Loo CK. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018, 90:137-145.
798. Salehinejad MA, Ghanavai E, Rostami R, Nejati V. Cognitive control dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of major depression (MD): Evidence from transcranial brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *J Affect Disord*. 2017, 210:241-248.
799. Kumar S, Batist J, Ghazala Z, Zomorodi RM, Brooks H, Goodman M, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Mulsant BH, Rajji TK. Effects of bilateral transcranial direct current stimulation on working memory and global cognition in older patients with remitted major depression: A pilot randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020, 35:1233-1242.
800. Moreno ML, Goerigk SA, Bertola L, Suemoto CK, Razza LB, Moffa AH, Veronezi BP, Tort L, Nogueira BS, Gattaz WF, Fraguas R, Padberg F, Lotufo PA, Benseñor IM, Brunoni AR. Cognitive changes after tDCS and escitalopram treatment in major depressive disorder: Results from the placebo-controlled ELECT-TDCS trial. *J Affect Disord*. 2020, 263:344-352.
801. Newby JM, McKinnon A, Kuyken W, Gilbody S, Dalglish T. Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clin Psychol Rev*. 2015, 40:91-110.
802. Porter RJ, Bourke C, Carter JD, Douglas KM, McIntosh VV, Jordan J, Joyce PR, Frampton CM. No change in neuropsychological dysfunction or emotional processing during treatment of major depression with cognitive-behaviour therapy or schema therapy. *Psychol Med*. 2016, 46:393-404.
803. Shou H, Yang Z, Satterthwaite TD, Cook PA, Bruce SE, Shinohara RT, Rosenberg B, Sheline YI. Cognitive behavioral therapy increases amygdala connectivity with the cognitive control network in both MDD and PTSD. *Neuroimage Clin*. 2017, 14:464-470.
804. Yang Z, Oathes DJ, Linn KA, Bruce SE, Satterthwaite TD, Cook PA, Satchell EK, Shou H, Sheline YI. Cognitive Behavioral Therapy Is Associated With Enhanced Cognitive Control Network Activity in Major Depression and Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018, 3:311-319.
805. Goodkind MS, Gallagher-Thompson D, Thompson LW, Kesler SR, Anker L, Flournoy J, Berman MP, Holland JM, O'Hara RM. The impact of executive function on response to cognitive behavioral therapy in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016, 31:334-9.
806. Dajani DR, Uddin LQ. Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci*. 2015, 38:571-8.
807. da Silva SK, Wiener C, Ghisleni G, Oses JP, Jansen K, Molina ML, Silva R, Souza LD. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Braz J Psychiatry*. 2018, 40:361-366.
808. Deckersbach T, Hölzel BK, Eisner LR, Stange JP, Peckham AD, Dougherty DD, Rauch SL, Lazar S, Nierenberg AA. Mindfulness-based cognitive therapy for nonremitted patients with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2012, 18:133-41.
809. Chiesa A, Calati R, Serretti A. Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clin Psychol Rev*. 2011, 31:449-64..

- 810 Alfonso JP, Caracuel A, Delgado-Pastor LC, Verdejo-García A. Combined Goal Management Training and Mindfulness meditation improve executive functions and decision-making performance in abstinent polysubstance abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2011, 117:78-81.
811. Mitchell JT, Zylowska L, Kollins SH. Mindfulness Meditation Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adulthood: Current Empirical Support, Treatment Overview, and Future Directions. *Cogn Behav Pract.* 2015, 22:172-191.
812. Soler J, Valdepérez A, Feliu-Soler A, Pascual JC, Portella MJ, Martín-Blanco A, Alvarez E, Pérez V. Effects of the dialectical behavioral therapy-mindfulness module on attention in patients with borderline personality disorder. *Behav Res Ther.* 2012, 50:150-7.
813. van der Velden AM, Kuyken W, Wattar U, Crane C, Pallesen KJ, Dahlgard J, Fjorback LO, Piet J. A systematic review of mechanisms of change in mindfulness-based cognitive therapy in the treatment of recurrent major depressive disorder. *Clin Psychol Rev.* 2015, 37:26-39.
814. Segal, Z. V., Williams, J. M. G., & Teasdale, J. D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse.* Guilford Press.
815. Joormann J, Quinn ME. Cognitive processes and emotion regulation in depression. *Depress Anxiety.* 2014, 31:308-15.
816. Bostanov V, Keune PM, Kotchoubey B, Hautzinger M. Event-related brain potentials reflect increased concentration ability after mindfulness-based cognitive therapy for depression: a randomized clinical trial. *Psychiatry Res.* 2012, 199:174-80.
817. Medalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract.* 2004, 10:17-25.
818. Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015, 168:213-22.
819. Kim EJ, Bahk YC, Oh H, Lee WH, Lee JS, Choi KH. Current Status of Cognitive Remediation for Psychiatric Disorders: A Review. *Front Psychiatry.* 2018, 9:461.
820. Cella M, Stahl D, Morris S, Keefe RSE, Bell MD, Wykes T. Effects of cognitive remediation on negative symptoms dimensions: exploring the role of working memory. *Psychol Med.* 2017, 47:1-9.
- 821 Mothersill D, Donohoe G. Neural Effects of Cognitive Training in Schizophrenia: A Systematic Review and Activation Likelihood Estimation Meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2019, 4:688-696.
822. Trapp W, Engel S, Hajak G, Lautenbacher S, Gallhofer B. Cognitive remediation for depressed inpatients: Results of a pilot randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016, 50:46-55.
823. Théron A, Pezzoli P, Abbas M, Howard A, Bowie CR, Guimond S. The Efficacy of Cognitive Remediation in Depression: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord.* 2021, 284:238-246.
824. Galderisi S, Piegari G, Mucci A, Acerra A, Luciano L, Rabasca AF, Santucci F, Valente A, Volpe M, Mastantuono P, Maj M. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010, 260:305-15.
825. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review. *Alzheimers Res Ther.* 2013, 5:35.
826. Twamley EW, Thomas KR, Burton CZ, Vella L, Jeste DV, Heaton RK, McGurk SR. Compensatory cognitive training for people with severe mental illnesses in supported employment: A randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 2019, 203:41-48.
827. Meusel LA, Hall GB, Fougere P, McKinnon MC, MacQueen GM. Neural correlates of cognitive remediation in patients with mood disorders. *Psychiatry Res.* 2013, 214:142-52

828. Knight MJ, Baune BT. Psychosocial Dysfunction in Major Depressive Disorder-Rationale, Design, and Characteristics of the Cognitive and Emotional Recovery Training Program for Depression (CERT-D). *Front Psychiatry*. 2017, 8:280.
829. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Sep 15;202:67-86.
830. Greer TL, Furman JL, Trivedi MH. Evaluation of the benefits of exercise on cognition in major depressive disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017, 49:19-25
831. Vasques PE, Moraes H, Silveira H, Deslandes AC, Laks J. Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011, 66:1553-7.
832. Hoffman BM, Blumenthal JA, Babyak MA, Smith PJ, Rogers SD, Doraiswamy PM, Sherwood A. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2008, 40:1344-52.
833. Brondino N, Rocchetti M, Fusar-Poli L, Codrons E, Correale L, Vandoni M, Barbui C, Politi P. A systematic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017, 135:285-295.
834. Sun M, Lanctot K, Herrmann N, Gallagher D. Exercise for Cognitive Symptoms in Depression: A Systematic Review of Interventional Studies. *Can J Psychiatry*. 2018, 63:115-128.
835. Malchow B, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knöchel V, Keller K, Hasan A, Schmitt A, Scheewe TW, Cahn W, Kahn RS, Falkai P. The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013, 263:451-67.
836. Listunova L, Roth C, Bartolovic M, Kienzle J, Bach C, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Cognitive Impairment Along the Course of Depression: Non-Pharmacological Treatment Options. *Psychopathology*. 2018, 51:295-305.
837. Gothe N, Pontifex MB, Hillman C, McAuley E. The acute effects of yoga on executive function. *J Phys Act Health*. 2013;10:488-95.
838. Gothe NP, McAuley E. Yoga and Cognition: A Meta-Analysis of Chronic and Acute Effects. *Psychosom Med*. 2015, 77:784-97.
839. Sharma VK, Das S, Mondal S, Goswami U, Gandhi A. Effect of Sahaj Yoga on neuro-cognitive functions in patients suffering from major depression. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006, 50:375-83.
840. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, Stubbs B, Schuch FB, Carvalho AF, Jacka F, Sarris J. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. 2019, 81:265-280.
841. Difrancesco S, Lamers F, Riese H, Merikangas KR, Beekman ATF, van Hemert AM, Schoevers RA, Penninx BWJH. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: A 2-week ambulatory assessment study. *Depress Anxiety*. 2019 Oct;36(10):975-986. doi: 10.1002/da.22949. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31348850; PMCID: PMC6790673.
842. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013, 148:12-27.
843. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, Bernstein EE, Friedman ES, Brody BD, McElroy SL, Singh V, Tohen M, Bowden CL, Ketter TA, Deckersbach T, Thase ME, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Rabideau DJ, Kinrys G, Kocsis JH, Bobo WV, Kamali M, McInnis MG, Calabrese JR. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord*. 2015, 17:212-23.
844. Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, Firth J, Stubbs B, Tripodi E, Burrows TL. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019, 214:251-259.

845. Lopresti AL, Jacka FN. Diet and Bipolar Disorder: A Review of Its Relationship and Potential Therapeutic Mechanisms of Action. *J Altern Complement Med*. 2015, 21:733-9.
846. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, Akbaraly T. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019, 24:965-986.
847. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017, 76:427-436.
848. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, Borsini A, Firth J, Pariante CM, Berding K, Cryan JF, Clarke G, Craig JM, Su KP, Mischoulon D, Gomez-Pinilla F, Foster JA, Cani PD, Thuret S, Staudacher HM, Sánchez-Villegas A, Arshad H, Akbaraly T, O'Neil A, Segasby T, Jacka FN. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021, 26:134-150.
849. Mueller M, Ganesh R, Bonnes S. Gut Health = Mental Health? The Impact of Diet and Dietary Supplements on Mood Disorders. *Curr Nutr Rep*. 2020, 9:361-368.
850. Mörk S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Curr Nutr Rep*. 2020, 9:171-182.
851. Bioque M, González-Rodríguez A, Garcia-Rizo C, Cobo J, Monreal JA, Usall J, Soria V; PNECAT Group, Labad J. Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: A narrative review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021, 105:110130.
852. Balanzá-Martínez V, Shansis FM, Tatay-Manteiga A, López-García P. Diet and Neurocognition in Mood Disorders - An Overview of the Overlooked. *Curr Pharm Des*. 2020, 26:2353-2362.
853. Ekman P, Friesen WV. Pictures of facial affects. 1976. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA, USA
854. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Turecki G. Theory of mind in subjects with major depressive disorder: is it influenced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *World J Biol Psychiatry*. 2012, 13:474-9.
855. Shiroma PR, Thuras P, Johns B, Lim KO. Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014, 29:1132-9.
856. Naudin M, Carl T, Surguladze S, Guillen C, Gaillard P, Belzung C, El-Hage W, Atanasova B. Perceptive biases in major depressive episode. *PLoS One*. 2014, 9:e86832.
857. MacDonald K, MacDonald TM, Brüne M, Lamb K, Wilson MP, Golshan S, Feifel D. Oxytocin and psychotherapy: a pilot study of its physiological, behavioral and subjective effects in males with depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013, 38:2831-43.
858. Schutter DJ, van Honk J, Laman M, Vergouwen AC, Koerselman F. Increased sensitivity for angry faces in depressive disorder following 2 weeks of 2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010, 13:1155-61.
859. Douglas KM, Porter RJ, Knight RG, Maruff P. Neuropsychological changes and treatment response in severe depression. *Br J Psychiatry*. 2011, 198:115-22.
860. Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, Öhman A, Drevets WC. Changes in the neural correlates of implicit emotional face processing during antidepressant treatment in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013, 16:2195-208.
861. Fu CH, Costafreda SG, Sankar A, Adams TM, Rasenick MM, Liu P, Donati R, Maglanoc LA, Horton P, Marangell LB. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry*. 2015, 15:82.
862. Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. The Effect of Repeated Ketamine Infusion Over Facial Emotion Recognition in Treatment-Resistant Depression: A Preliminary Report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015, 27:362-4.

863. Cha DS, Best MW, Bowie CR, Gallagher LA, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Lewis G, MacQueen G, Sahakian BJ, Kennedy SH, Lui JP, Mansur RB, McIntyre RS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating the effect of intranasal insulin on cognition and mood in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2017, 210:57-65.
864. Antypa N, Smelt AH, Strenghtolt A, Van der Does AJ. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on mood and emotional information processing in recovered depressed individuals. *J Psychopharmacol.* 2012, 26:738-43.
865. Zhou Z, Cao S, Li H, Li Y. Treatment with escitalopram improves the attentional bias toward negative facial expressions in patients with major depressive disorders. *J Clin Neurosci.* 2015, 22:1609-13.
866. Domes G, Normann C, Heinrichs M. The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression. *BMC Psychiatry.* 2016, 16:92.
867. Leyman L, De Raedt R, Vanderhasselt MA, Baeken C. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in major depression: a pilot study. *Psychiatry Res.* 2011,185:102-7.
868. Keeley RD, Davidson AJ, Crane LA, Matthews B, Pace W. An association between negatively biased response to neutral stimuli and antidepressant nonadherence. *J Psychosom Res.* 2007, 62:535-44.
869. Klein JP, Becker B, Hurlemann R, Scheibe C, Colla M, Heuser I. Effect of specific psychotherapy for chronic depression on neural responses to emotional faces. *J Affect Disord.* 2014, 166:93-7.
870. Karparova SP, Kersting A, Suslow T. Disengagement of attention from facial emotion in unipolar depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005, 59:723-9.
871. Suslow T, Dannlowski U, Lalee-Mentzel J, Donges US, Arolt V, Kersting A. Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: a longitudinal study. *J Affect Disord.* 2004, 83:59-63.
872. Ajilchi B, Kisely S, Nejati V, Frederickson J. Effects of intensive short-term dynamic psychotherapy on social cognition in major depression. *J Ment Health.* 2020 Feb;29(1):40-44. doi: 10.1080/09638237.2018.1466035. Epub 2018 May 23. PMID: 29792087.
873. De Raedt R, Baert S, Demeyer I, Goeleven E, Raes A, Visser A, Wismans M, Jansen E, Schacht R, Van Aalderen JR, Speckens A. Changes in attentional processing of emotional information following mindfulness-based cognitive therapy in people with a history of depression: Towards an open attention for all emotional experiences. *Cognitive Therapy and Research.* 2012, 36, 612–620.
874. Dannlowski U, Kersting A, Donges US, Lalee-Mentzel J, Arolt V, Suslow T. Masked facial affect priming is associated with therapy response in clinical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006, 256:215-21.
875. Penton-Voak IS, Bate H, Lewis G, Munafò MR. Effects of emotion perception training on mood in undergraduate students: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2012, 201:71-2.
876. Smith HL, Dillon KH, Coughle JR. Modification of Hostile Interpretation Bias in Depression: A Randomized Controlled Trial. *Behav Ther.* 2018, 49:198-211.
877. Merkl A, Neumann WJ, Huebl J, Aust S, Horn A, Krauss JK, Dziobek I, Kuhn J, Schneider GH, Bajbouj M, Kühn AA. Modulation of Beta-Band Activity in the Subgenual Anterior Cingulate Cortex during Emotional Empathy in Treatment-Resistant Depression. *Cereb Cortex.* 2016, 26:2626-38.
878. Ridout N, O'Carroll RE, Dritschel B, Christmas D, Eljamel M, Matthews K. Emotion recognition from dynamic emotional displays following anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for chronic depression. *Neuropsychologia.* 2007, 45:1735-43.
879. Yang CC, Khalifa N, Völm B. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on empathy: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2018, 48:737-750.

880. Wingenfeld K, Kuehl LK, Dziobek I, Roepke S, Otte C, Hinkelmann K. Effects of mineralocorticoid receptor blockade on empathy in patients with major depressive disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2016, 16:902-10.
881. Nowacki J, Wingenfeld K, Kaczmarczyk M, Chae WR, Abu-Tir I, Deuter CE, Piber D, Hellmann-Regen J, Otte C. Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2020, 45:2155-2161.
882. Christ M, Michael N, Hihn H, Schüttke A, Konrad C, Baune BT, Jansen A, Pfeleiderer B. Auditory processing of sine tones before, during and after ECT in depressed patients by fMRI. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008, 115:1199-211
883. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013, 34:119-38.
884. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 2002, 72:227-36..
885. Sjonnesen K, Bulloch AG, Williams J, Lavorato D, B Patten S. Characterization of Disability in Canadians with Mental Disorders Using an Abbreviated Version of a DSM-5 Emerging Measure: The 12-Item WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0. *Can J Psychiatry*. 2016, 61:227-35.
886. Taylor MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Disord*. 2008, 105:1-14.
887. Keller J, Schatzberg AF, Maj M. Current issues in the classification of psychotic major depression. *Schizophr Bull*. 2007, 33:877-85.
888. Kaufmann C, Agalawatta N, Masson M, Malhi GS. Phenomenal insights: Catatonia - a matter of positioning ideas? *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Aug;51(8):851-852.
889. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013, 441:1-47.
890. Möller HJ, Bandelow B, Volz HP, Barnikol UB, Seifritz E, Kasper S. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016, 266:725-736.
891. Goldberg DP. Anxious forms of depression. *Depress Anxiety*. 2014, 31:344-51.
892. Dekerle M, Franck N. Mesures neuropsychologiques en psychiatrie. 2020. EMC - Psychiatrie. 37-092-A-10. 9. 10.1016/S0246-1072(20)41497-X.
893. Beblo T, Baumann B, Bogerts B, Wallesch CW, Herrmann M. Neuropsychological correlates of major depression: A short-term follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*. 1999, 4 ;333–341.
894. Schmid M, Hammar Å. Cognitive function in first episode major depressive disorder: poor inhibition and semantic fluency performance. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013, 18:515-30.
895. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Neuropsychology*. 2012, 26:642-651.
896. Schock L, Schwenzer M, Sturm W, Mathiak K. Alertness and visuospatial attention in clinical depression. *BMC Psychiatry*. 2011, 11:78.
897. Nilsson J, Thomas AJ, Stevens LH, McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Gallagher P. The interrelationship between attentional and executive deficits in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016, 134:73-82.
898. Matthews K, Coghill D, Rhodes S. Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *J Affect Disord*. 2008, 111:113-8.
899. Hubbard NA, Hutchison JL, Hambrick DZ, Rypma B. The enduring effects of depressive thoughts on working memory. *J Affect Disord*. 2016, 190:208-213.

900. Preiss M, Kucerova H, Lukavsky J, Stepankova H, Sos P, Kawaciukova R. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Res.* 2009, 169:235-9.
901. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry.* 2007, 62:917-24.
902. Naismith SL, Hickie IB, Turner K, Little CL, Winter V, Ward PB, Wilhelm K, Mitchell P, Parker G. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003, 25:866-77.
903. Gohier B, Ferracci L, Surguladze SA, Lawrence E, El Hage W, Kefi MZ, Allain P, Garre JB, Le Gall D. Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009, 116:100-5.
904. Hugdahl K, Calhoun VD. An update on neurocognitive impairment in schizophrenia and depression. *Front Hum Neurosci.* 2010, 4:4.
905. Baune BT, Air T. Clinical, Functional, and Biological Correlates of Cognitive Dimensions in Major Depressive Disorder - Rationale, Design, and Characteristics of the Cognitive Function and Mood Study (CoFaM-Study). *Front Psychiatry.* 2016, 7:150.
906. Allott K, Fisher CA, Amminger GP, Goodall J, Hetrick S. Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav.* 2016, 6:e00527.
907. Tekin U, Erermiş HS, Satar A, Aydın AN, Köse S, Bildik T. Social cognition in first episode adolescent depression and its correlation with clinical features and quality of life. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2021, 26:140-153.
908. McTeague LM, Goodkind MS, Etkin A. Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *J Psychiatr Res.* 2016, 83:37-46.
909. Caldirola D, Grassi M, Riva A, Daccò S, De Berardis D, Dal Santo B, Perna G. Self-reported quality of life and clinician-rated functioning in mood and anxiety disorders: relationships and neuropsychological correlates. *Compr Psychiatry.* 2014, 55:979-88.
910. Demyttenaere K, Desai D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Patient-assessed versus physician-assessed disease severity and outcome in patients with nonspecific pain associated with major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009, 11:8-15.
911. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A, Ansseau M, Constant E, van Heeringen K. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients (1). *J Affect Disord.* 2015, 174:390-6.
912. Chiauzzi E, Drahos J, Sarkey S, Curran C, Wang V, Tomori D. Patient Perspective of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder: Retrospective Database and Prospective Survey Analyses. *J Particip Med.* 2019, 11(2):e11167.
913. Demyttenaere K, Ansseau M, Constant E. Do general practitioners and psychiatrists agree about defining cure from depression? The DEsCRIBE™ survey. *BMC Psychiatry.* 2011, 11, 169.
914. Foland-Ross LC, Gotlib IH. Cognitive and neural aspects of information processing in major depressive disorder: an integrative perspective. *Front Psychol.* 2012, ;3:489.
915. Michel B.F, Sambuchi N. Principales échelles de mémoire utilisable par le neurologue dans le diagnostic des démences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-055-H-20, (2011) a
916. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975, 12:189-98.
917. Forsell Y, Jorm AF, Winblad B. Association of age, sex, cognitive dysfunction, and disability with major depressive symptoms in an elderly sample. *Am J Psychiatry.* 1994, 151:1600-4.

918. McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*. 2010, 24:9-34.
919. Michel B.F, Sambuchi N. Principales échelles cognitives globales utilisables par le neurologue dans le diagnostic des démences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-055-H-15, 2011
920. Serra-Blasco M, Torres IJ, Vicent-Gil M, Goldberg X, Navarra-Ventura G, Aguilar E, Via E, Portella MJ, Figuerio I, Palao D, Lam RW, Cardoner N. Discrepancy between objective and subjective cognition in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019, 29:46-56.
921. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2011, 24:461-72.
922. Dafsari FS, Jessen F. Depression-an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2020, 10:160.
923. Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K. Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012, 20:664-72.
924. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004, 75:1662-6.
925. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010, 75:27-34.
926. BaHammam AS, Kendzerska T, Gupta R, Ramasubramanian C, Neubauer DN, Narasimhan M, Pandi-Perumal SR, Moscovitch A. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath*. 2016, 20:447-56.
927. Bilyukov RG, Nikolov MS, Pencheva VP, Petrova DS, Georgiev OB, Mondeshki TL, Milanova VK. Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Front Psychiatry*. 2018, 9:357.
928. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, Slepecky M, Nesnidal V, Kolek A, Sova M. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020, 72:50-58.
929. Araújo MV, Norton A. Cognitive Impairment and Depressive Symptoms in a Patient With Obstructive Sleep Apnea: Full Recovery After CPAP Treatment. *Cureus*. 2020,12:e12152.
930. Wardle-Pinkston S, Slavish DC, Taylor DJ. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019, 48:101205.
931. Cui F, Liu Q, Lv X, Leonhart R, Tian H, Wei J, Zhang K, Zhu G, Chen Q, Wang G, Wang X, Zhang N, Huang Y, Si T, Yu X. Severe sleep disturbance is associated with executive function impairment in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorders. *BMC Psychiatry*. 2021, 21:198.
932. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011, 168:472-85.
933. Legemaat AM, Semkovska M, Brouwer M, Geurtsen GJ, Burger H, Denys D, Bockting CL. Effectiveness of cognitive remediation in depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2021, 14:1-16.

Annexe

Perceptions des troubles cognitifs dans la dépression

Section 1 : Profil Personnel

Questions pour obtenir le profil démographique et professionnel des personnes interrogées

- Quel âge avez-vous ?
- Vous êtes :
 - Une femme
 - Un homme
- Quelle est votre année de thèse ?
- Combien de patients présentant un épisode dépressif avez-vous vu depuis les trois derniers mois ?
 - Moins de 10
 - Entre 10 et 20
 - Entre 20 et 30
 - Plus de 30

Section 2 : Troubles cognitifs et dépression

Pour chaque phrase pouvez-vous indiquer si vous êtes totalement d'accord, d'accord, pas d'accord ou totalement pas d'accord, ne sait pas/incertain

1. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est retrouvé dans les domaines cognitifs suivant : la réflexion, la mémoire, les fonctions exécutives et la concentration
2. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est indépendant des symptômes dépressifs
3. Les problèmes de réflexion, de concentration et de mémoire ont un impact clinique significatif sur la vie du patient, avant le traitement, pendant le traitement et après la réponse au traitement
4. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement professionnel même quand les symptômes dépressifs se sont améliorés ou lors de la rémission

5. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement sociale
6. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement marital
7. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression s'accompagne d'une détérioration du fonctionnement parental
8. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression réduit la confiance en soi
9. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression entraîne un impact économique sur l'individu (i.e, réduit la capacité de gagner de l'argent en entraînant des difficultés à obtenir ou maintenir un emploi, ou réduit les capacités à gérer le budget)
10. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est associé à une augmentation des coûts économiques pour la société (i.e, réduction de la productivité, augmentation de l'utilisation des ressources, des difficultés dans les relations familiales ou dans les relations interpersonnelles qui peuvent aboutir à des divorces ou des séparations
11. Plus de 30% des patients continuent de présenter des symptômes cognitifs malgré une rémission des symptômes dépressifs.
12. Le rétablissement des fonctions cognitives est moins probable après des épisodes dépressifs répétés
13. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre le poids du dysfonctionnement cognitif dans la dépression.
14. Il y a un manque de prise de conscience que le dysfonctionnement cognitif dans la dépression représente un problème
15. Le dysfonctionnement cognitif est mal connu par les professionnels de santé

16. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est plus susceptible d'être détecté par un psychiatre que par un médecin généraliste
17. Le dysfonctionnement cognitif dans la dépression est un domaine dont les besoins sont insatisfaits
18. Il y a un manque d'outils facilement utilisables pour détecter le dysfonctionnement cognitif dans la dépression
19. Les patients ne sont généralement interrogés que sur des questions subjectives pour déterminer la présence de dysfonctions cognitives
20. Les patients présentant une dépression doivent avoir accès à une évaluation cognitive de dépistage
21. D'autres recherches sont nécessaires pour évaluer le rapport coût-efficacité d'une détection systématique d'un dysfonctionnement cognitif dans la dépression
22. Chez des patients âgés de plus de 55 ans avec un trouble cognitif léger (MCI), la dépression doit être considérée comme un diagnostic possible.
23. Il y a actuellement une incertitude par rapport à la meilleure prise en charge thérapeutique du dysfonctionnement cognitif dans la dépression
24. Les effets de la thérapie émotionnelles, cognitives et comportementales sur le dysfonctionnement cognitif n'a pas été étudié de façon formelle
25. Il n'y a pas de preuve pour soutenir les effets de l'entraînement cognitif ou de l'activation comportementale sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression
26. Il n'y a pas de preuve pour soutenir les effets de l'exercice physique sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression
27. Il y a un manque de preuve concernant le changement de style de vie sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression

28. L'amélioration du dysfonctionnement cognitif ne s'observe pas avec tous les antidépresseurs
29. L'investigation des effets (positifs et négatifs) des antidépresseurs sur le dysfonctionnement cognitif dans la dépression doit être une priorité
30. Le dysfonctionnement cognitif doit être ré-évaluer 4 à 6 mois après l'arrêt du traitement antidépresseur
31. Le rétablissement clinique de la dépression n'est pas toujours associé à un rétablissement du fonctionnement cognitif
32. La persistance du dysfonctionnement cognitif après le rétablissement clinique de la dépression est un facteur prédictif d'un risque de rechute
33. Le dysfonctionnement cognitif doit être évalué tout le long de l'épisode dépressif et pendant le suivi à long terme
34. La présence d'un dysfonctionnement cognitif doit être pris en compte dans le plan de soins du patient

Section 3 : Troubles cognitifs et dépression

1. Pour évaluer les fonctionnements cognitifs chez les patients présentant un épisode dépressif majeur vous utilisez :

- une évaluation subjective
- une évaluation objective
- les deux
- ni l'un ni l'autre
- autre (préciser)

2. Si vous pratiquez une évaluation subjective quel(s) questionnaire(s)/test(s) utilisez-vous ?

3. Si vous pratiquez une évaluation objective quel(s) questionnaire(s)/test(s) utilisez-vous ?
4. Quelle(s) molécule(s) prescrivez-vous en première intention (classe et molécule) chez un patient épisode dépressif avec des troubles cognitifs ?
5. Quelles sont pour vous les prises en charge non médicamenteuses qui peuvent être proposées pour un patient présentant un épisode dépressif avec des troubles cognitifs ?
- Exercice physique
 - Yoga
 - Méditation pleine conscience
 - Remédiation cognitive
 - Neuromodulation
 - Autre (préciser)
6. Si vous devez adresser un patient présentant un épisode dépressif avec des troubles cognitifs, vers quels professionnels le faites-vous ?

AUTEUR : Nom : SALOME

Prénom : Nicolas

Date de Soutenance : 10/06/2021

Titre de la Thèse :

Les troubles cognitifs dans la dépression : Perceptions cliniques et prise en charge.

Questionnaire auprès de professionnels de santé du Nord-Pas de Calais (Mai-Septembre 2020)

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : (Psychiatrie) DES + spécialité : (Psychiatrie)

Auteur : SALOME

Mots Clefs : dépression, trouble cognitif, fonctions exécutives, remédiation cognitive

Introduction : L'évaluation et la prise en charge des troubles cognitifs rencontrent en psychiatrie un intérêt croissant y compris dans le champ des troubles de l'humeur dépressifs. La reconnaissance de la place essentielle des troubles cognitifs dans la dépression est toutefois récente.

Méthodes. Un auto-questionnaire a été envoyé à une population de médecins généralistes, de psychiatres et d'internes du Nord-Pas-de-Calais. Il était demandé aux participants d'évaluer leur niveau d'accord avec 34 affirmations. Des questions semi-ouvertes ont permis de savoir comment les troubles cognitifs sont évalués et quelle est leur prise en charge thérapeutique.

Résultats :

Un total de 45 médecins généralistes, 99 psychiatres et 19 internes de psychiatrie ont complété le questionnaire. Un accord important/très important quel que soit le groupe (généralistes, psychiatres, internes) a été retrouvé pour 10 des 13 affirmations relatives à la place des troubles cognitifs dans la dépression, 7 sur 9 pour la détection et 5 sur 12 pour la prise en charge. Concernant la place des troubles cognitifs dans la dépression, 47 % à 62 % des praticiens estiment à tort que ceux-ci sont indépendants des autres symptômes de la dépression. Pour la partie explorant la détection, 62 % à 78 % des praticiens estiment que le dysfonctionnement cognitif est mal connu des professionnels de santé, qu'il s'agit d'un domaine dont les besoins sont non satisfaits et qu'ils manquent d'outils facilement utilisable pour l'évaluer. Enfin, près de 78 % des praticiens cochaient « ne sait pas » concernant les questions relatives à la stratégie thérapeutique. Pour l'évaluation des troubles cognitifs, les professionnels utilisent préférentiellement une évaluation subjective alors qu'environ un tiers n'utilisent aucune évaluation, objective ou subjective. Les questionnaires ou les tests utilisés pour les évaluations sont majoritairement non adaptés pour cet objectif. En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse, les molécules les plus prescrites les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avec une prédominance pour la vortioxétine, la sertraline et l'escitalopram. L'exercice physique et la remédiation cognitive apparaissent comme un outil pertinent. Enfin, les professionnels ressources pour prendre en charge les patients avec des troubles cognitifs sont les psychiatres pour les médecins généralistes et les neuropsychologues pour les médecins psychiatres et les internes.

Composition du Jury :

Président : Professeur COTTENCIN Olivier

Assesseurs : Professeur JARDRI Renaud, Dr. RASCLE Claire, Dr. NOTREDAME Charles Edouard

Directrice de Thèse : Dr RASCLE Claire