

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES

ECOLE DOCTORALE N° 603

Education, Langages, Interaction, Cognition, Clinique

Spécialité : « *Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives* »

Par

Alison ROBIN

Valeur pronostique et diagnostique du ralentissement psychomoteur dans la dépression

Thèse présentée et soutenue à l'UFR STAPS amphi 250, le Vendredi 12 Novembre 2021

Unité de recherche : **E.A. 4334 « Motricité, Interactions, Performance »**

Rapporteurs avant soutenance :

Raphaëlle RICHIERI PU-PH, Aix-Marseille Université
Emmanuel POULET PU-PH, Université Lyon 1

Composition du Jury :

Président : Virginie POSTAL-LE DORSE PU, Université de Bordeaux
Examineurs : Virginie POSTAL-LE DORSE PU, Université de Bordeaux

Directeur de thèse : Thibault DESCHAMPS MCF-HDR, Université de Nantes
Co-directrice de thèse : Anne SAUVAGET PU-PH, Université de Nantes
Co-encadrante : Véronique THOMAS-OLLIVIER MCF, Université de Nantes

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	4
PARTIE THEORIQUE	7
A. LE FONCTIONNEMENT PSYCHOMOTEUR	7
1. Définition de la psychomotricité	7
1.1. <i>La fonction psychomotrice au centre d'une pratique clinique</i>	8
1.2. <i>La fonction psychomotrice, un symptôme transnosographique</i>	9
2. Description du symptôme de ralentissement psychomoteur	11
2.1. <i>Les manifestations du symptôme</i>	11
2.2. <i>Le ralentissement psychomoteur en psychiatrie</i>	13
2.3. <i>Evaluation du ralentissement psychomoteur</i>	17
B. DEPRESSION	31
1. Epidémiologie	31
2. Clinique et diagnostic	32
3. Les principales hypothèses étiologiques	36
4. Principaux traitements	36
C. DIMENSIONS DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU RALENTISSEMENT	38
1. Comment se manifeste l'intérêt diagnostique et pronostique du ralentissement psychomoteur à travers les différentes évaluations ?	38
2. Le ralentissement psychomoteur, une mesure prédictive d'efficacité de la neurostimulation ?	42
2.1. <i>L'électroconvulsivothérapie</i>	44
2.2. <i>Stimulation magnétique transcrânienne</i>	46

PARTIE EXPERIMENTALE **49**

A. APPORT DIAGNOSTIQUE DU RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR.....51

1. Introduction 51

2. Résultats 54

3. Discussion et conclusion..... 55

B. APPORT PRONOSTIQUE DU RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR58

1. Introduction 58

2. Résultats 80

3. Discussion et conclusion..... 80

DISCUSSION GENERALE **84**

LIMITES ET PERSPECTIVES93

CONCLUSION96

REFERENCES **98**

INTRODUCTION GENERALE

Le ralentissement psychomoteur est un symptôme observable dans de nombreuses pathologies : 1- des pathologies somatiques tel que l'hypothyroïdie ou encore l'insuffisance surrénalienne (Wuerzner, Pasche, Rodondi, & Portmann, 2010) ; 2- des pathologies neurodégénératives tel que la maladie d'Alzheimer, la maladie d'Huntington, ou encore la maladie de Parkinson (Ring, 2003) ; 3- des pathologies psychiatriques tel que la schizophrénie ou encore la dépression. Bien souvent vu comme un indicateur de sévérité dans les pathologies somatiques, le ralentissement psychomoteur s'avère être un outil essentiel dans les pathologies neurodégénératives notamment pour son apport pronostique et diagnostique.

En psychiatrie, le ralentissement psychomoteur est décrit comme un symptôme central de la dépression où il se caractérise par un ralentissement moteur, verbale et cognitif (Bennabi, Vandell, Papaxanthis, Pozzo, & Haffen, 2013; Sobin & Sackeim, 1997). Son histoire est intimement liée à celle de la dépression depuis les descriptions d'Hippocrate et Arethée de Capadoce à sa place au sein de la CIM et du DSM.

La dépression majeure est l'une des principales causes d'invalidité et un des problèmes de santé les plus répandus dans le monde. Pour autant, des questions diagnostiques persistent. Notamment dans la distinction de la bipolarité en phase dépressive. En effet, environ la moitié des patients bipolaires présentent un épisode dépressif en guise de premier épisode, et près de 60% seront alors diagnostiqués à tort en dépression unipolaire (Etain, 2014). De nombreuses études se basent actuellement sur des marqueurs neurobiologiques afin d'explorer les différences entre ces deux pathologies en phases dépressives. Il manque cruellement de marqueurs simples utilisables dans la pratique clinique courante. Le

ralentissement psychomoteur semble pouvoir apporter des pistes à cette distinction difficile. Bien que son évaluation se soit pendant longtemps basée sur l'observation clinique, plus récemment des échelles ont été créées afin de le quantifier. La littérature actuelle basée sur des tests comportementaux semble indiquer que le ralentissement psychomoteur seraient plus altérées dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire (Fekih-Romdhane, Homri, Mrabet, & Labbane, 2016; Sasayama et al., 2012). Pour cela, une première étude visait à étudier la sensibilité du ralentissement psychomoteur, évalué par l'Echelle de Ralentissement Dépressif (ERD) et la Montreal Cognitive Assessment (MoCA), pour distinguer les patients bipolaires des patients unipolaires en phase dépressives. Les patients atteints de dépression bipolaire présentent un ralentissement psychomoteur plus prononcé que les patients atteints de dépression unipolaire. Cette mesure par l'ERD associée à la MoCA pourrait ainsi permettre un diagnostic plus précoce de la dépression bipolaire.

Une fois diagnostiqué, les patients dépressifs ont accès à une multitude de traitements médicamenteux mais 1/3 de ces patients ne répondront pas aux traitements de première ligne. Des traitements par neuromodulation comme la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) sont alors souvent proposés à ces patients. Cependant, la place de ces traitements dans l'arbre de décision thérapeutique n'est pour autant pas claire. Il semble alors essentiel d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse. Pour répondre à cette question, une seconde étude porte sur la distinction des patients répondeurs et non-répondeurs à la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS). Une batterie de tests comportementaux a été mise en place afin d'englober l'ensemble des composantes du ralentissement psychomoteur et d'étudier quelles sont les composantes les plus sensibles à cette distinction. Les résultats montrent qu'il est en effet possible de distinguer les sous-groupes de patients répondeurs et non-répondeurs à la rTMS. Les tests plus sensibles à cette

distinction semblent être le trail making test (TMT), la fluence verbale ainsi que la force maximale, soit les composantes verbale et motrice du ralentissement psychomoteur. En effet, les patients répondeurs présentent significativement de meilleurs résultats sur ces composantes.

PARTIE THEORIQUE

A. LE FONCTIONNEMENT PSYCHOMOTEUR

1. Définition de la psychomotricité

Le ralentissement psychomoteur est un symptôme dont le terme renvoie couramment à une discipline : la psychomotricité. Celle-ci, née au XXème siècle, vient répondre à la question de l'unicité de l'être. Une question philosophique qui a longtemps perduré entre monistes et dualiste et qui contribue encore aujourd'hui à la définition de ce concept.

Chaque époque, chaque civilisation, à travers la religion ou les croyances populaires, s'est questionnée sur la relation entre le corps et l'esprit. On retrouve des traces de ce questionnement dans la civilisation égyptienne qui divisait l'individu en huit composantes étroitement intriquées et ayant chacune un rôle spécifique. Les Egyptiens distinguaient quatre entités dans l'imaginaire et quatre dans le réel, liées pendant la vie et dont la dissociation survenait au moment de la mort (Martin, 2013; Ziskind & Halioua, 2004). Ce questionnement perdure dans le tantrisme qui exposait huit consciences en lien soit avec les sens soit avec la conscience ou encore dans les visions aborigènes animistes qui considéraient qu'un esprit, une force vitale anime les êtres vivants, les objets mais aussi les éléments naturels (Schulz, 2012). Les philosophes de la Grèce antique se partageaient entre une conception dualiste ou unitaire du corps et de l'esprit. Les approches dualistes affirment que l'univers est constitué de deux parties, l'une physique avec le corps qui peut être situé dans le temps et l'espace, et l'autre immatérielle, impalpable, inaccessible c'est-à-dire la partie mentale. Cette conception postule que l'intelligence de l'être humain ne peut être assimilée ni expliquée par son corps matériel. La question des interactions corps/esprit devient alors centrale. Le dualisme cartésien admet l'existence de deux types de substances – l'esprit et le corps – tout en

reconnaissant leur interaction « Les passion de l'âme » (Descartes, 1649) – et témoigne de la difficulté à conceptualiser la séparation et la relation du corps et de l'esprit. Pour les monistes (Haeckel, 1892), le corps et l'esprit sont deux points de vue différents d'un même être. Les approches unitaires de Démocrite et Epicure procèdent d'une conception matérialiste : l'âme y est décrite comme une entité matérielle périssable qui ne se distingue du corps que par les propriétés particulières de ses atomes. Le Spinozisme représente le premier développement moderne du monisme marqué par un déterminisme qui postule qu'il n'y a aucune séparation entre le corps et l'esprit puisque Dieu est la nature, le monde est un et unique.

Ainsi, « le terme de comportement psychomoteur est complexe et ambigu. Née avec la séparation des maladies de l'âme de celles du cerveau, la psychomotricité suggère d'emblée une réunification de l'homme dans sa complexité somatopsychique et vise l'intégration des fonctions cognitives, affectives et motrices tout en considérant les contraintes environnementales. Le ralentissement psychomoteur comporte une lenteur gestuelle (bradykinésie) et psychique (bradypsychie). » (Henry, Védie, Witjas, Azulay, & Poinso, 2006)

1.1. LA FONCTION PSYCHOMOTRICE AU CENTRE D'UNE PRATIQUE CLINIQUE

Le premier service de rééducation psychomotrice fut créé en 1947 par J. de Ajuriaguerra, G. B. Soubiran, B. Jolivet et R. Zazzo. Les travaux de cette équipe ont été synthétisés dans un texte collectif qui définit la notion de trouble psychomoteur et en propose une classification et une évaluation codifiée (Charte de 1960, Joly, 2008, p. 17). La psychomotricité représente l'ensemble des phénomènes qui témoignent de l'inscription dans le corps de processus psychiques et plus particulièrement au niveau du mouvement, des attitudes, des positions, des mimiques. Elle étudie la façon dont sont marquées dans le corps un certain nombre de modalités évolutives des mécanismes des fonctions instrumentales et

relationnelles. Un psychomotricien s'occupe du corps ou plus précisément de l'investissement de celui-ci. Son mode d'approche demeure spécifique dans l'aide procurée à la personne à trouver un vécu harmonieux qui puisse lui permettre d'ajuster ou de réajuster sa personnalité aux conditions de l'environnement et de lui donner ainsi de meilleures possibilités d'adaptation (Ballouard, 2008). Cette approche « *se fonde sur l'idée que le corps et psychisme sont intimement mêlés et que l'un ne saurait exister sans l'autre.* » (Giromini, Albaret, & Scialom, 2015, p. 272). Elle définit un axe de travail très spécifique consistant, à la suite du bilan psychomoteur, à se concentrer sur l'amélioration des aspects non déficitaires pour favoriser la réorganisation du système. Ce travail va aboutir à la création du métier de psychomotricien, profession de santé qui s'installera progressivement en France et à l'étranger. Les influences théoriques ayant nourri la construction de cette pratique thérapeutique sont nombreuses. On peut l'illustrer à partir de la vision d'Ajuriaguerra qui choisit d'intégrer à sa vision de l'être humain à la fois des connaissances issues de la neurologie, de la psychologie génétique, de la psychanalyse et de la phénoménologie. La psychomotricité, en tant que discipline thérapeutique, est au carrefour de toutes ses composantes et la transdisciplinarité qu'elle impose dans sa définition est parfois difficile à mettre en œuvre dans la pratique.

1.2. LA FONCTION PSYCHOMOTRICE, UN SYMPTOME TRANSNOSOGRAPHIQUE

Au XIX^{ème} siècle, le terme psychomoteur est utilisé pour la première fois pour décrire le tableau clinique d'une pathologie et dans la description d'un état tonique. Lehmann & Cornu (1999) répertorient plusieurs auteurs s'y référant : Griesinger (Allemagne, 1844) évoque « l'hypotonie du déprimé », Spielmann (Prague, 1855) introduit l'idée d'un « appareil psychomoteur » qui correspond à l'équipement associant psychisme et système nerveux et

Muller (Berlin, 1863) caractérise trois névroses de la sphère psychomotrice (il associe des symptômes précis comme l'anesthésie psychomotrice dans le cas de l'aboulie, une hyperesthésie psychomotrice pour la manie et une paralysie psychomotrice pour la démence maniaque). C'est le début de l'intérêt pour l'expression motrice du fonctionnement mental à travers l'analyse des troubles psychiatriques.

Au début du 20^{ème} siècle, le psychiatre français Dupré (1907) décrit le syndrome de débilité motrice (paratonie¹, syncinésies², maladresse). Il affirme que « *plus on étudie les troubles moteurs chez les sujets psychopathes, plus on acquiert la conviction que les étroites relations qui unissent les anomalies psychiques et les anomalies motrices sont l'expression d'une solidarité originelle et profonde entre le mouvement et la pensée.* » (Dupré, 1925, cité par Hermant, 2008).

On observe des perturbations de la fonction psychomotrice dans le cadre de différentes pathologies. Dans l'évaluation neurologique du nouveau-né, la motricité spontanée est un outil diagnostique essentiel pouvant permettre la reconnaissance de paralysies cérébrales ou encore de troubles neurologiques mineurs qu'ils soient cognitifs ou relationnels (Belmonti & Cioni, 2014). Un ralentissement prononcé ou une agitation excessive serait l'expression de troubles psychomoteurs symptomatiques. En psychiatrie, une agitation psychomotrice peut indiquer un état de tension et d'hyperactivité physique et psychique. Cette agitation est souvent visible dès le premier regard et permet de guider l'entretien sur la dimension comportementale du trouble ou sur la disposition affective et émotionnelle à l'origine de celui-ci (Henry et al., 2006). Les symptômes psychomoteurs peuvent dès l'enfance être annonciateurs de troubles psychiatriques comme dans le cadre de l'autisme ou d'un

¹ Trouble du tonus musculaire avec difficulté du relâchement musculaire volontaire

² Mouvements involontaires lors d'un mouvement volontaire ou réflexe avec un groupe musculaire synergique

Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité, et permettent de diagnostiquer plus précocement ce trouble (Joly & Joly, 2008).

2. Description du symptôme de ralentissement psychomoteur

2.1. *LES MANIFESTATIONS DU SYMPTOME*

Le ralentissement psychomoteur se caractérise par un ralentissement à la fois verbal, cognitif et moteur. On peut donc l'observer aussi bien à travers le langage que la motricité globale, la posture ou encore la motricité fine. Au niveau cognitif, ce ralentissement atteint des composantes qui sont en lien direct avec l'action. Le ralentissement psychomoteur a un impact négatif important dans la vie quotidienne des patients. Le ralentissement psychomoteur n'est pas nécessairement associé au diagnostic d'une pathologie, en effet dans le vieillissement normal on peut observer une modification de la fonction psychomotrice.

Dans le vieillissement physiologique (normal) qui s'opère de façon progressive, tous les systèmes sont touchés, il en résulte parfois un ralentissement psychomoteur. On observe alors que la composition corporelle est modifiée avec une réduction de la masse maigre au profit de la masse grasse et donc une diminution de la force musculaire. Il est aussi associé au vieillissement, la diminution du nombre de neurones, une altération de l'équilibre, réduction de la fréquence cardiaque à l'effort, des capacités respiratoire et altérations des organes sensorielles. C'est de l'ensemble de ces phénomènes que découlent un ralentissement global, la personne âgée va marcher plus lentement, qui peuvent parfois s'apparenter à des petits pas, avec moins d'assurance. Les capacités d'attention sélective semblent détériorées avec l'âge, avec aussi une diminution du niveau d'alerte, de vigilance et de l'attention soutenue qui pourraient être due à une réduction même des capacités attentionnelles (Craik, 1982) ou à une réduction de la vitesse d'exécution (Salthouse, 1982). On trouve au niveau du

vieillesse de la mémoire des différences plus importantes dans les tâches doubles qui nécessitent à la fois le stockage et le traitement de l'information. Les effets sur la mémoire de travail seraient en partie liés à la vitesse de traitement des opérations simples. Les sujets âgés montrent aussi des déficits dans les tâches de récupération de l'information, au niveau donc de la mémoire épisodique qui seraient dus à un déficit au niveau de l'encodage, potentiellement au niveau de l'encodage du contexte, il se pourrait aussi que ce soit lié à des difficultés à mettre en œuvre des stratégies efficaces de récupération. Ainsi, le ralentissement psychomoteur qui peut résulter de l'avancée en âge nous permet une description précise de celui-ci.

Il peut être un indicateur de la sévérité de la maladie par exemple dans le cas de pathologies associées à des altérations de l'axe hypothalamo-hypophysaire comme l'hypothyroïdie ou dans le cas d'insuffisance surrénalienne³ (Wuerzner et al., 2010).

Il peut aussi être central dans le diagnostic d'une pathologie comme par exemple dans la maladie de Parkinson (symptôme de la triade parkinsonienne (Bourdain, Tir, & Trocello, 2013)). En effet, la maladie de Parkinson provoque chez le sujet une lenteur du mouvement, une raideur ainsi que des tremblements qui résultent de l'atteinte des neurones dopaminergiques, tout particulièrement ceux de la substance noire. Parallèlement, on observe un ralentissement psychomoteur qui, d'après les apports de la littérature scientifique, fait écho au ralentissement psychomoteur présent dans la dépression et s'exprime à travers des gestes qui se déclenchent avec retard, plus lentement, plus rarement et avec moins d'amplitude. Par ailleurs, une amélioration psychomotrice est un indicateur pertinent dans l'évaluation de l'efficacité des traitements pour cette maladie (Mouchabac, 2014).

2.2. LE RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR EN PSYCHIATRIE

Les symptômes psychomoteurs font partie des premiers indices perçus par le praticien lorsqu'il va chercher un patient dans la salle d'attente. La posture, l'intonation de la voix, la démarche donnent ainsi des indications essentielles.

Ainsi l'un des exemples les plus extrême de perturbation psychomotrice en psychiatrie est la catatonie. La catatonie est un syndrome décrit par Kahlbaum en 1974 (Albaret, Corraze, Soppelsa, & Golly, 2012) qui se manifeste par des symptômes psychomoteurs avec une dimension psychologique et organique. On y décrit l'hypokinétie⁴ avec la catalepsie, les stéréotypies, le négativisme ou encore l'hyperkinésie. Dans les premières définitions, on retrouve en 1933 par Jaspers une définition mettant d'un côté des troubles neurologiques et d'un autre des troubles psychologiques. En 1947, Baruk affirme que le psychisme est indissolublement lié avec le trouble moteur, et que ceux-ci sont liés au psychisme entier, et ne peuvent être localisés.

Dans le DSM-V, la catatonie est un syndrome neuropsychiatrique non spécifique, définit cliniquement par l'association de symptômes moteurs, psychiatriques et cognitifs. Son diagnostic est établi à l'apparition d'au moins trois de ces symptômes⁵ :

1. Stupeur : Absence d'activité psychomotrice. Il définit la stupeur comme une activité motrice suspendue (akinésie), un patient immobile, figé.
2. Catalepsie : maintien contre la gravité de postures imposées par l'examineur
3. Flexibilité cireuse : résistance légère et constante à la mobilisation passive

⁴ Diminution de la capacité de mouvement ou musculaire

⁵ Soit un spécificateur d'un autre trouble mental (trouble du spectre schizophrénique, bipolaire ou dépressif). Soit un diagnostic associé en cas de trouble organique.

4. Mutisme : absence ou quasi-absence de réponse verbale non secondaire à une aphasie connue
5. Négativisme : opposition ou absence de réponse à des instructions ou à des stimuli extérieurs
6. Prise de posture : Maintien actif, contre la gravité d'une posture adoptée spontanément
7. Maniérisme : caricature d'action ordinaire empreinte de bizarreries
8. Stéréotypies : mouvements non dirigés vers un but, répétitifs, et anormalement fréquents
9. Agitation : non influencée par des stimuli externes
10. Expression faciale grimaçante
11. Echolalies : répétition des paroles d'un autre
12. Echopraxies : reproduction des mouvements d'un autre

La catatonie est un syndrome psychomoteur associé à plusieurs affections psychiatriques et médicales. Les résultats d'études d'imagerie cérébrale de patients souffrant de troubles psychotiques indiquent une activité neuronale accrue dans les zones prémotrices chez les patients atteints de catatonie hypokinétique. Cependant, on ne sait pas si cette hyperactivité localisée est due à une inhibition corticocorticale ou à une activité excessive des boucles inhibitrices des ganglions corticobasiques (Walther, Stegmayer, Wilson, & Heckers, 2019). Dans le cas où, la catatonie serait associée à une activité excessive des boucles inhibitrices des ganglions corticobasiques, il se pourrait qu'elle s'apparente à un ralentissement psychomoteur extrême, avec là comme dans le ralentissement psychomoteur des atteintes du système dopaminergique qui ne seraient pas forcément dopaminergiques.

Dans le cadre de la schizophrénie, les symptômes psychomoteurs sont prévalents chez les patients – avec ou sans traitement - dès le premier épisode et tout au long de l'évolution du trouble (Walther, 2015).

Les différences sémiologiques entre un ralentissement dépressif et schizophrénique sont parfois bien minces. Le ralentissement dépressif est souvent douloureusement vécu par le déprimé qui se plaint fréquemment de son incapacité psychomotrice alors que le patient schizophrène est plus volontiers indifférent à son inhibition psychomotrice et à son apragmatisme (Henry et al., 2006).

Les batteries de tests psychomoteurs ne semblent pas en mesure de distinguer les patients atteints de schizophrénie, les patients schizo-affectifs et les patients psychotiques déprimés (Janssens et al., 2016). Les patients schizophrènes présentent un déficit dans la reconnaissance de la source de l'information lors d'une tâche de mémoire comparativement à des patients dépressifs ou à des sujets sains (Brunelin et al., 2008). D'autre part, le déficit en tâches de fluences verbales seraient plus important chez les patients schizophrènes présentant une symptomatologie déficitaire et désorganisée prédominantes (avec présence de ralentissement psychomoteur, troubles du cours de la pensée, dissociation mentale), alors que chez les patients présentant une symptomatologie positive prédominante (hallucination, idées délirantes) les performances seraient normales (Johnstone et Frith, 1996; cités par Gierski et Ergis, 2004).

Le ralentissement psychomoteur dans la dépression se définit par l'existence d'une variation par rapport au fonctionnement antérieur, sur une période d'observation d'au moins deux semaines. Ce symptôme induit une souffrance cliniquement significative et une altération du fonctionnement social et/ou professionnel. Ils ne sont pas imputables aux effets

physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale. Au sein de la CIM 10, le trouble psychomoteur est un des critères permettant de déterminer la sévérité de la dépression.

L'histoire du ralentissement psychomoteur est liée à celle de la dépression. Par exemple, il a été décrit depuis Hippocrate et Arethée de Capadoce comme « ralentissement dépressif » (Freton, 2012). Plus récemment, Widlocher (1983) a défini le ralentissement psychomoteur comme *« une caractéristique des actions humaines ; il s'articule avec d'autres conduites ou comportement général qui constitue la condition dépressive ; être déprimé, ce n'est pas être malade d'un trouble psychologique ou physiologique dont le ralentissement serait un des signes ; être déprimé, c'est être emprisonné dans un système d'actions, c'est agir, penser et parler selon des modalités dont le ralentissement constitue une caractéristique »*.

Dans ce cadre, deux approches s'opposent, l'une considérant que le ralentissement psychomoteur est la conséquence de l'humeur dépressive, l'autre postulant que le ralentissement est un phénomène primaire qui entraîne un moindre intérêt ou un moindre plaisir à l'action (Freton, 2012). La question demeure, et Allott, Fisher, Amminger, Goodall, & Hetrick (2016) se posent la question, à savoir si les déficits neurocognitifs sont l'expression d'un stade de dépression, d'une cicatrice cumulative laissée par la dépression ou alors un trait présent chez les patients dépressifs ? Question qui convient de se poser pour le ralentissement psychomoteur et que nous tenterons d'aborder lors de la discussion de ce travail.

Les principales pistes de recherche concernant les explications biologiques du ralentissement psychomoteur évoquées sont :

- Des dysfonctions au niveau des ganglions de la base et du cortex préfrontal

- Des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- Des anomalies des systèmes neuromédiateurs monoaminergiques, et principalement dopaminergiques mais aussi noradrénergiques

Ces hypothèses neurobiologiques pourraient être la clé afin de répondre à la question précédemment exposée.

2.3. EVALUATION DU RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR

Si nous avons interrogé dans la section précédente l'intérêt de l'étude du ralentissement psychomoteur dans différentes pathologies, la question de sa caractérisation et de son évaluation persiste. Le but de cette troisième partie est d'exposer comment les fonctions sont altérées par le ralentissement psychomoteur, et de décrire les principaux tests mobilisés pour son évaluation.

Différents travaux se sont intéressés à la définition et à la description du ralentissement psychomoteur dans la dépression. Ils le définissent comme un ralentissement moteur, cognitif et verbal (Bennabi et al., 2013; Sobin & Sackeim, 1997). D'un point de vue moteur, cela englobe l'ensemble des mouvements du corps en distinguant la motricité globale et la motricité fine. L'aspect cognitif englobe l'attention, la vigilance ou encore une partie des fonctions exécutives tel que la flexibilité, la planification ou encore le contrôle et l'initiation du mouvement. Du point de vue verbal, cela englobe tout ce que l'on peut observer et quantifier à partir de la parole, c'est-à-dire, le débit verbal, le volume de la voix, la qualité d'élocution, la monotonie ou encore les temps de pause.

Observation clinique et échelles d'évaluation

En milieu clinique, l'évaluation du ralentissement psychomoteur se base, pour l'essentiel, sur deux grands marqueurs significatifs : la motricité globale et le discours.

S'agissant de la motricité globale, le ralentissement psychomoteur se manifestera à travers la baisse de vitesse et d'amplitude des actions motrices (mouvements des bras plus lents, moins intenses) ainsi que dans la posture générale (épaules affaissées, tête basse). On peut également observer des modifications au niveau du visage notamment le contact oculaire (Sobin & Sackeim, 1997) ou l'intensité des expressions faciales (Zwick & Wolkenstein, 2017). Pour ce qui est de l'analyse du discours, différentes composantes doivent être prise en considération qu'il s'agisse de la vitesse, du volume, du ton, du timbre, du positionnement des temps de pause et de leur durée ou encore de la qualité de l'articulation.

Afin d'évaluer plus précisément les caractéristiques de ce symptôme, des échelles d'hétéroévaluation ont été validées. Les échelles d'évaluation les plus utilisées sont l'échelle de CORE, la Motor Agitation and Retardation Scale (MARS) et l'Echelle de Ralentissement Dépressif (ERD).

- L'échelle de CORE a été conçue par Parker et al. (1990). Elle se fonde sur le ralentissement psychomoteur en tant que signe de dépression associé à la mélancolie. Cette échelle est composée de 18 items : six pour la composante psychique du trouble psychomoteur, communs aux patients agités et ralentis, sept portent sur le ralentissement et cinq sur l'agitation. Chacun est noté de 0 (absence) à 3 (sévère) avec un score total allant de 0 à 54.
- L'échelle Motor Agitation and Retardation Scale (MARS) a été spécialement conçue pour évaluer les troubles moteurs chez les patients dépressifs par Sobin, Mayer, &

Endicott (1998) dans le but d'une passation clinique simple et rapide (10-15 minutes). Elle est composée de 19 items englobant l'agitation et le ralentissement au niveau du corps, du visage, de la voix et du regard. Chacun des items étant noté de 1 à 4, les scores pouvant aller de 19 à 76.

- L'Échelle de Ralentissement Dépressif (ERD ; Widlöcher & Ghozlan, 1989), aussi appelée Salpêtrière Retardation Rating Scale, a été conçue autour d'éléments cliniques constitutifs du ralentissement psychomoteur afin d'évaluer l'efficacité des traitements. Elle est composée de 15 items englobant la diversité clinique du symptôme, c'est-à-dire le comportement moteur, idéique et verbal. Chaque item est noté de 0 à 4 avec un score total allant de 0 à 60. Les six premiers items ont pour but d'évaluer la lenteur de la démarche, des mouvements des membre et du discours ; deux items évaluent la vitesse associative ; six autres sont basés sur une appréciation des activités cognitives ; enfin le dernier item propose une évaluation globale du ralentissement psychomoteur.

Si l'on compare ces trois grandes échelles d'évaluation du ralentissement psychomoteur, on peut s'apercevoir qu'elles ne mesurent pas le symptôme de la même façon. La CORE évalue la non-interactivité. L'agitation, présente dans diverses formes de dépression ne sera évaluée que par l'échelle CORE et MARS. Seuls certains items de MARS évaluent le regard dans le cadre du RPM et de l'agitation. Ces trois échelles ont été créés à des fins différentes. L'échelle de CORE a été au départ construit afin d'identifier les dépressions mélancoliques. L'échelle de la MARS qui comprend à la fois le ralentissement et l'agitation est utilisée dans la distinction des pathologies bipolaires et unipolaires, avec l'idée que l'agitation est un marqueur de bipolarité. Tandis que l'ERD est plus utilisée en France dans la pratique

clinique pour l'évaluation de la sévérité du symptôme de ralentissement afin décrire plus précisément les patients.

Une multitude de tests permettent aussi l'évaluation des différentes facettes du symptôme. Contrairement aux échelles, les tests comportementaux permettent d'avoir une description plus précise du ralentissement psychomoteur. Ils constituent ainsi un apport important notamment en ce qui concerne la compréhension du symptôme. Ils pourraient aussi être d'un grand intérêt dans la pratique clinique, cependant la littérature scientifique n'a pas encore identifié quels étaient les tests les plus sensibles et les plus pertinents. Identifier les mesures les plus pertinentes et sensibles dans le cadre de la valeur diagnostique et pronostique du ralentissement psychomoteur constitue un enjeu majeur de cette thèse. Vous trouverez ci-dessous, un ensemble assez exhaustif de tests permettant des évaluations quantitatives, fiables et fidèles du ralentissement psychomoteur dans la dépression.

Motricité globale

Actigraphie

L'actigraphie est une méthode permettant de mesurer objectivement les périodes de veille/sommeil et les périodes d'activité quotidienne, via un accéléromètre, porté au poignet. Ce dispositif portable et écologique est particulièrement utilisé en psychiatrie (Burton et al., 2013 ; Martin et Hakim, 2011). Luik et al. (2015) ont rapporté que les patients dépressifs avaient un début de sommeil plus long que les témoins sains, et que le temps d'éveil plus long après le début du sommeil était corrélé à des symptômes dépressifs plus forts. Une autre étude de Berle et al. (2010) a utilisé l'actigraphie pour signaler que l'activité motrice était significativement réduite chez les patients schizophrènes et dépressifs, par rapport aux sujets sains. Burton et al. (2013) et Tazawa et al. (2019) ont réalisé des méta-analyses (en combinant 19 et 38 études respectivement) utilisant l'actigraphie pour comparer des patients dépressifs

à des témoins sains, des patients dépressifs avant et après traitement, et des patients unipolaires et bipolaires. Ces méta-analyses confirment l'impression clinique selon laquelle les patients dépressifs présentent une activité motrice diurne moindre que les témoins sains et que cette activité augmente au cours du traitement. Les patients dépressifs possèdent une activité nocturne accrue, bien que cela ne soit pas apparent dans les mesures actigraphiques standards de la durée ou de l'efficacité du sommeil. Ces mesures pourraient être d'une aide précieuse dans le diagnostic précoce de la dépression. De plus, l'augmentation de l'activité motrice pourrait être un indicateur d'une future amélioration de la symptomatologie dépressive et ainsi être un indicateur pronostique essentiel de réponse aux traitements. Cependant, les études menées jusqu'à présent ont utilisé un large éventail de protocoles et la plupart ont été limitées à des patients hospitalisés. Dans ce cadre, des études supplémentaires sont nécessaires, l'actimétrie pouvant apporter des informations cruciales dans le suivi des patients dépressifs.

Marche et posture

L'ensemble du système nerveux est impliqué dans l'équilibre et la marche. Dans la pratique psychiatrique, les anomalies de la marche associées aux ganglions basaux sont les plus fréquentes (Sanders & Gillig, 2010). L'étude de la marche peut se faire de plusieurs façons. Au niveau des études de la marche analysée image par image, on observe un pattern différent chez les sujets dépressifs qui se traduit par une réduction de la vitesse de marche associée à une augmentation du temps de foulée ainsi qu'une augmentation de la durée du cycle de marche (Lemke, Wendorff, Mieth, Buhl, & Linnemann, 2000; Sloman, Berridge, Homatidis, Hunter, & Duck, 1982). Wang, Wang, Liu, & Zhu, (2021) démontrent qu'il est possible de détecter la dépression sur la base d'une analyse de la marche. Au sein de cette

étude, les auteurs ont utilisé des données spatio-temporelles, temporelles et fréquentielles enregistrées par Kinect afin d'apprendre à leur algorithme à reconnaître la dépression sur la base de l'analyse de la démarche. Concernant la posture, une revue de la littérature Belvederi Murri et al. (2020) expose les différentes mesures associées à la marche et la posture, en regroupant 33 études sur la dépression. Ils démontrent par des mesures objectives telle que la photogramétrie que la posture est plus affaissée chez les jeunes patients dépressifs (Wilkes, Kydd, Sagar, & Broadbent, 2017). Quant à l'instabilité posturale mesurée par une plateforme de force en tâche simple, elle ne semble pas déficitaire chez les adultes dépressifs (Murri et al., 2020).

Motricité fine

Graphométrie

Le principe de la graphométrie se fonde sur la réalisation d'un mouvement précis, principalement des formes ou des dessins, sur tablette graphique afin d'évaluer le temps de réaction ou d'initiation et la vitesse du mouvement. Il est possible de proposer des tâches de copie simples ou complexes, des tâches de conflit vitesse-précision de Fitts (Fitts', 1954) ou encore des activités de dessin ou d'écriture. Ces différents paradigmes moteurs, très souvent informatisés, ont permis de mettre en évidence des déficiences spécifiques du traitement visuospatial et attentionnel, notamment dans les aspects cognitifs du fonctionnement psychomoteur (Bennabi et al., 2013).

Globalement, des études se sont basées sur des techniques d'enregistrement informatisées (e.g. tablette graphique et stylo sensible à la pression) pour analyser les paramètres moteurs lors de la copie de figures géométriques simples ou complexes. Les instructions données aux sujets comprenaient des exigences particulières en matière de

précision et de vitesse de mouvement (les sujets devaient dessiner aussi vite et aussi précisément que possible. Dès que le stylo touchait le papier, le stimulus disparaissait de l'écran de visualisation). Le ralentissement moteur affectait à la fois les processus moteurs et cognitifs, se traduisant par une augmentation des temps moteurs et d'initiation lors de tâches simples et complexes. A travers la littérature, la graphométrie est de moins en moins utilisée au profit de tests plus complets et plus standardisés, que nous aborderons ensuite, comme le Trail Making Test (Llinàs-Reglà et al., 2017).

Force de préhension

Le test dit de « Handgrip » se déroule à l'aide d'un dynamomètre manuel permettant la mesure de la force de préhension isométrique, indicateur simple, rapide et fiable de la force maximale volontaire de la main. Afin de réaliser au mieux de test, le sujet dispose d'un feedback en direct de la force produite. Sasayama et al. (2012) n'ont montré aucune différence de force maximale entre les sujets sains et les patients unipolaires et bipolaires. La force de préhension apparaît pourtant comme un marqueur du déclin cognitif, certaines données montrant qu'elle est associée au volume de la substance blanche et à un plus grand volume de l'hippocampe (Firth et al., 2020; Zhao, Ji, Liu, Gao, & Xia, 2020). Le mesure de la force maximale de préhension est aussi utilisée dans la prédiction du risque de symptômes dépressifs (Ganasarajah et al., 2019; Zhao et al., 2020) ainsi que dans le déclin de la mobilité et de l'état fonctionnel (Lee, Son, & Lee, 2020; Rijk, Roos, Deckx, Van den Akker, & Buntinx, 2016). Par exemple, Zhao et al. (2020) ont réalisé une étude prospective auprès d'une cohorte de 8 470 chinois vivant en communautés urbaines ou rurales. A t_0 , la force de préhension manuelle a été évaluée via le test du hangrip. Les symptômes dépressifs ont été évalués à t_0 ,

t+2années, t+ 4 années⁶. Des modèles de régression des risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour examiner les associations entre la force maximale de base et l'incidence des symptômes dépressifs.

Finger tapping test

Le test du "Finger Tapping" a pour but de mesurer la motricité fine, la coordination et la vitesse d'exécution. Il peut se réaliser manuellement, en demandant au participant de réaliser le plus de jonctions entre l'index et le pouce de la main non-dominante en 5 secondes. C'est ainsi qu'il est présenté dans le International HIV Dementia Scale. Le Finger Tapping test peut se réaliser à l'aide d'un compteur mécanique ou numérique : le sujet doit alors taper le plus de fois possible le bouton en l'espace de 10 secondes avec son index en ayant la main à plat. Le test est généralement réalisé 3 fois avec la main dominante et 3 fois avec la main non-dominante (Reitan & Wolfson, 2008).

Ces tâches de tapping manuel fournissent des mesures objectives de la performance motrice. Elles offrent plusieurs avantages, notamment leur facilité d'utilisation dans les études impliquant des cohortes cliniques, leur capacité à générer des effets robustes et stables dans les études de neuro-imagerie et la disponibilité de données normatives pour l'interprétation des résultats. De plus, les tâches de tapping peuvent être facilement paramétrées et contrôlées. Elles sont devenues un instrument commun dans les études de neuro-imagerie fonctionnelle sondant le système moteur humain (Sarkheil et al., 2020).

Ce test de tapping peut se réaliser unilatéralement ou de façon bilatérale, il peut aussi être associé en double tâche. Cependant, l'étude récente de Sarkheil et al. (2020) utilise ce

⁶ à l'aide de l'échelle de dépression à 10 items du Centre pour les études épidémiologiques

paradigme afin d'étudier une suite simple d'action motrice sur les dysfonctionnements des réseaux neuronaux impliqués dans la planification motrice dans la dépression. Le FTT de la main droite impliquait 3 fréquences de tapotement (1 Hz, 2 Hz, ou 4 Hz) pour manipuler la vitesse de tapotement. Le FTT bimanuel avec les deux mains impliquait 2 fréquences de tapotement (1 Hz, 2 Hz) et 2 modes de tapotement (synchrone : à droite et à gauche en synchronie ou alterné : à droite ou à gauche en alternance) pour manipuler la complexité bimanuelle. La performance en FTT n'étant pas pour autant altérée. Ainsi, cette tâche à elle seule n'est pas suffisante pour évaluer le ralentissement psychomoteur dans la dépression. Cependant, dans d'autres études, les sujets bipolaires (euthymiques) ont des performances plus faibles en FTT que les sujets sains qui perdure dans le temps (évaluation à T1, puis 1an après et 5ans après) cependant plus importante chez les patients n'ayant pas d'autres problèmes psychiatriques au sein de leur famille proche (Correa-Ghisays et al., 2017). La tâche se déroulait sur un enregistrement de 20secondes, 3 fois chacune des 4 conditions : FTT main droite, FTT main gauche, FTT main gauche et droite en même temps (une fois à droite, une fois à gauche), uniquement avec des droitiers.

Cognition

Temps de réaction

Le temps réaction se définit comme la quantité de temps écoulé entre le moment où nous percevons un stimulus et notre réaction/réponse. Le temps de réaction permet de rendre compte de la qualité du traitement de l'information aux différentes étapes, de la perception à la réponse. Ainsi depuis plusieurs années, les mesures du temps de réaction ont montré leur intérêt dans l'évaluation des processus décisionnels et du traitement central de l'information chez les sujets dépressifs (Bonin-Guillaume, 2008). En effet, l'étude de Bonin-Guillaume démontre que le temps de réaction de choix peut distinguer les sujets sains des

sujets dépressifs chez les personnes âgées. Ce qui confirme les études précédentes sur le sujet jeune, et l'intérêt de cette tâche de la discrimination de la dépression. L'intérêt de cette tâche réside également dans sa facilité de mise en place et sa grande reproductibilité. Cependant, il semblerait que cette tâche ne soit pas toujours assez sensible ou spécifique pour détecter les changements cognitifs dans la dépression (Brunoni et al., 2016). Il ne s'agirait pas seulement de mesurer le temps de réaction mais aussi la précision d'exécution de la tâche, ce qui pourrait apporter des indicateurs pertinents de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral (Salehinejad, Ghanavai, Rostami, & Nejati, 2017).

Trail Making Test

Le Trail Making Test (TMT) a été développé en 1944 dans le cadre de l'« Army Individual Test Battery » pour évaluer les effets des lésions cérébrales chez les soldats. Le TMT se compose de deux parties nommées A et B. Dans la forme A, le sujet doit relier des chiffres sur une feuille suivant l'ordre croissant sans lever le crayon de la feuille ce qui permet une mesure la vitesse de traitement et de l'attention. Dans la forme B, le sujet doit alterner un chiffre et une lettre toujours de façon croissante par ordre alphabétique sans lever son crayon afin d'évaluer la flexibilité, la planification, l'inhibition des automatismes ou encore un ralentissement moteur. Un prétest comprenant six items à relier est réalisé au préalable de chaque partie afin de s'assurer que les consignes ont bien été comprises.

Il est aujourd'hui l'un des tests les plus connus et les plus couramment employés dans l'évaluation des fonctions exécutives. Sa forme la plus utilisée est issue de l'« Halstead-Reitan Neuropsychological Battery » qui permet de soupçonner une lésion du cerveau si on constate un temps supérieur à 39 secondes dans la forme A et/ou un temps supérieur à 91 secondes dans la forme B.

Une étude récente s'est intéressée plus précisément aux fonctions opérantes durant le TMT, montrant que le TMT A était associé au balayage visuel, à la vitesse graphomotrice ainsi qu'à la vitesse de traitement visuomotrice. Le TMT B est, quant à lui, associé aux mêmes fonctions. Cependant, dans une moindre mesure, il requiert l'utilisation de la mémoire de travail et, au-delà, une inhibition de la réponse habituelle (Llinàs-Reglà et al., 2017).

Différentes études ont utilisé le TMT à des fins diagnostics comme par exemple pour différencier les patients bipolaires en phase euthymique des sujets sains. Un certain nombre d'entre elles montrent un déficit au niveau du TMT B dans la population pathologique (Balanzá-Martínez et al., 2005; Hawkins, Hoffman, Quinlan, Docherty, & Sledge, 1997; Smith, Muir, & Blackwood, 2006; Szöke et al., 2006; Bora et al., 2007; El-Badri, Ashton, Marsh, & Ferrier, 2001; Goswami et al., 2006; Stoddart, Craddock, & Jones, 2007). Une plus faible partie de celles-ci montrent des déficits au niveau du TMT A (Bora et al., 2007; Goswami et al., 2006; Smith et al., 2006; Stoddart et al., 2007; Thompson et al., 2005). Trois études montrent cependant aucune différence entre les groupes de sujets sains et de patients bipolaires (Altshuler et al., 2004; Van Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins, & Dixon, 1998; Zalla et al., 2004). En phase dépressive deux études (Hermens, Naismith, Redoblado Hodge, Scott, & Hickie, 2010; T. Liu et al., 2018) sur trois (Mak et al., 2018) montrent des déficits au niveau du TMT B chez les patients bipolaires comparativement aux sujets sains.

En ce qui concerne la différenciation des patients unipolaires et bipolaires en phase euthymiques, certaines études ont révélé de moins bonnes performances au TMT B chez les sujets bipolaires (moyenne de 65.6 ± 16.57), caractéristiques d'atteintes exécutives plus importantes, (Smith et al., 2006; Stoddart et al., 2007). En phase dépressive, une étude montre des différences au niveau du TMT A, avec un déficit plus important chez les patients

unipolaires (Mak et al., 2018). Deux autres études ont réalisé le même protocole sans trouver de différence entre les deux groupes de patients dépressifs (Hermens et al., 2010; T. Liu et al., 2018).

On observe un consensus concernant les résultats, qui montrent des déficits au niveau du TMT A et B entre les patients dépressifs unipolaires et les sujets sains (Hermens et al., 2010; T. Liu et al., 2018; Mak et al., 2018; Xu et al., 2012).

Le TMT semble une mesure intéressante car il offre à la fois une mesure cognitive et motrice. Les études semblent montrer autant son intérêt pronostique que diagnostique, il serait cependant nécessaire d'y associer une mesure des capacités verbales.

Verbal

Fluence Verbale

Les tests de fluence verbale sont principalement utilisés en neuropsychologie et en orthophonie. Leur but est d'évaluer de façon rapide l'intégrité du stock lexico-sémantique et les processus de stratégie de récupération des mots en mémoire (Gierski & Ergis, 2004). Il existe deux types de tâches classiquement utilisées : la fluence lexicale et la fluence catégorielle.

En premier lieu, le sujet doit fournir un maximum de mots en l'espace de deux minutes commençant par la lettre P. Dans second temps, également pendant deux minutes, le sujet devait donner le plus de noms d'animaux possible. Les conclusions de différentes recherches démontrent que la tâche de fluence lexicale serait davantage dépendante du lobe frontal tandis que la tâche de fluence catégorielle serait dépendante du lobe temporal, Plusieurs mesures, peuvent être utilisées dans le cas de ces deux différentes tâches : le nombre de mots, le nombre de switches qui correspond à la capacité de passer d'un regroupement à l'autre, le

clustering correspondant à la production de mots appartenant à des sous-catégories sémantiques ou phonémiques. Le clustering impliquerait des processus temporeux en relation avec la mémoire verbale sémantique et le lexique phonologique tandis que les switches feraient principalement appel à des processus de flexibilité mentale, des processus stratégiques de recherche et au shifting. Les erreurs ainsi que les erreurs persévératives sont aussi mesurées. La persévération est un défaut d'inhibition ou de flexibilité qui s'observe par la répétition d'un comportement non adapté en dépit d'un feedback négatif de la part de l'environnement. Les persévérations sont souvent observées dans les situations de lésions frontales (Cardebat, 1990).

Les tests de fluence verbale sont principalement utilisés comme mesure objective des capacités verbales (sémantique -associées aux zones temporales- ou lexicale -associées aux zones frontales gauches- stockées en mémoire à long terme). On note le nombre total de mots donnés par le sujet, le nombre de clusters, de switches ainsi que les erreurs et le pourcentage d'erreurs de persévérance. Ces derniers apportent des informations complémentaires notamment sur les processus stratégiques de recherche (Gierski & Ergis, 2004). Bien que cette tâche semble sensible pour détecter le ralentissement psychomoteur dans la dépression, le nombre de mots n'est pas assez sensible pour distinguer les patients unipolaires des patients bipolaires (Liu et al., 2018; Thomas-Ollivier et al., 2016).

En résumé

L'étude de la psychomotricité témoigne d'un questionnement très ancien mais toujours d'actualité sur les liens entre l'expression du corps et le fonctionnement mental. Le terme « psychomoteur » apparu au XIXème siècle illustre l'unicité de ces entités.

Le ralentissement psychomoteur est un symptôme complexe dans sa définition et son évaluation. Le ralentissement psychomoteur est présent dans le tableau clinique de nombreuses pathologies.

De nombreux tests permettent l'évaluation des différentes facettes du symptôme. Cependant, il semble qu'une seule mesure ne soit pas en capacité d'apporter toutes les informations nécessaires que ce soit pour l'aspect diagnostique ou pronostique. De plus, aucune recommandation n'est pour le moment en vigueur. Il semble donc que des travaux de recherches supplémentaires soient nécessaires afin d'optimiser ces mesures. Les travaux de recherche actuels mettent en avant la nécessité d'optimiser l'évaluation du symptôme afin d'explorer sa valeur pronostique et diagnostique.

Dans le cadre de la dépression, l'analyse du fonctionnement psychomoteur est centrale, son histoire, en tant que symptôme, se confond avec celle de la dépression.

Dans la partie suivante, nous aborderons l'aspect épidémiologique ainsi que la définition de la dépression, afin de voir comment s'intègre le ralentissement psychomoteur au sein de ce tableau clinique.

B. DEPRESSION

1. Epidémiologie

La prévalence annuelle des troubles dépressifs majeurs (ou trouble dépressif caractérisé) varie considérablement d'un pays à l'autre mais est d'environ 6 % dans l'ensemble (Bromet et al., 2011). Près d'une personne sur cinq connaîtra un épisode de dépression à un moment donné de sa vie (Malhi & Mann, 2018). Le trouble dépressif caractérisé affecte deux fois plus les femmes que les hommes. Le trouble dépressif caractérisé débute environ vers 25 ans (Bromet et al., 2011).

Un épisode dépressif caractérisé peut rester isolé. Cependant, les rechutes et récurrences sont fréquentes, définissant ainsi le terme de « trouble dépressif récurrent », comme l'illustre la figure ci-dessous. En effet, 50% des patients feront au moins un second épisode dépressif majeur.

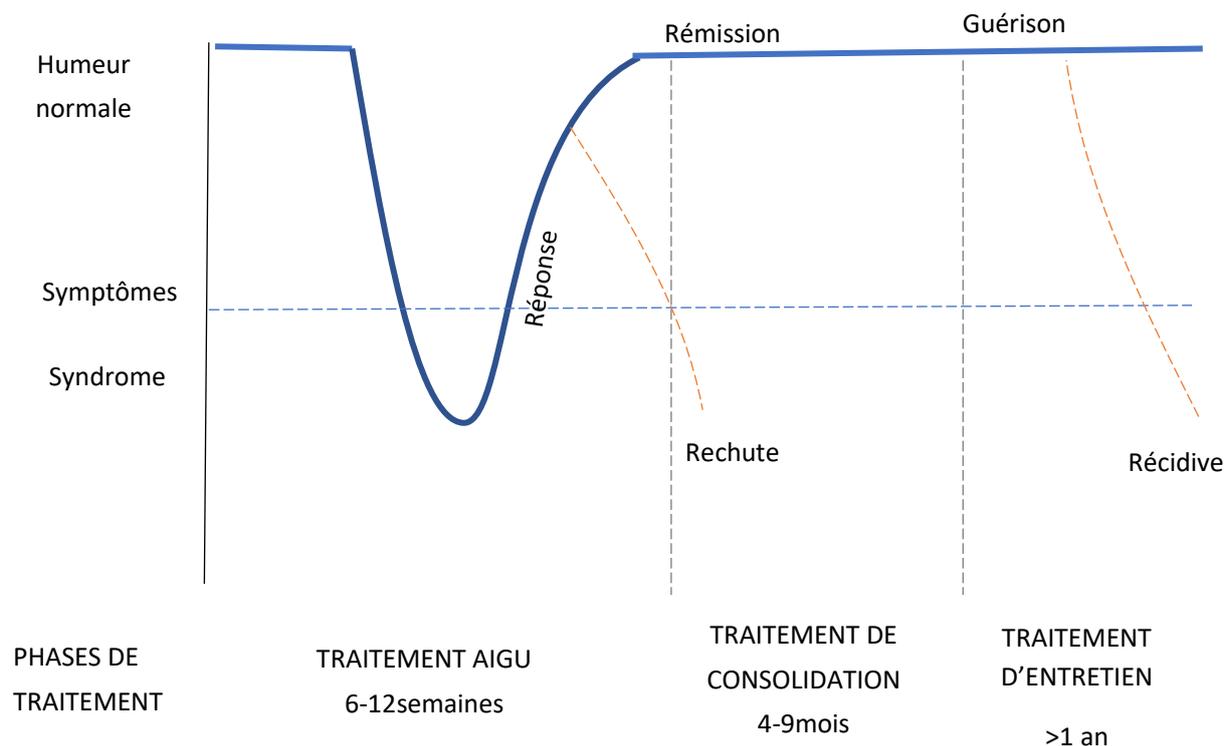


Figure 2- Cours évolutif de l'épisode dépressif d'après Kupfer et col. 1991 (Prien et al., 1991)

En pratique, le terme de rétablissement est utilisé pour décrire les patients qui ne sont plus symptomatiques et qui ont retrouvé leur fonction habituelle après un épisode de dépression majeure.

La dépression majeure est l'une des principales causes d'invalidité et un des problèmes de santé les plus répandus dans le monde. Pour autant, les mécanismes de cette maladie restent encore méconnus et les traitements antidépresseurs actuels insuffisants.

2. Clinique et diagnostic

La dépression est un trouble de l'humeur qui se manifeste à la fois par des symptômes affectifs, végétatifs et psychomoteurs (American Psychiatric Association, 2013). Son diagnostic

est basé à la fois sur des critères quantitatifs (nombre de symptômes et intensité des symptômes) et qualitatifs (profils symptomatologiques différents), selon la cinquième version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5).

Le tableau ci-dessous résume les critères diagnostiques selon le DSM-5.

Tableau 1-Critères simplifiés du DSM V pour un épisode dépressif majeur

<p>DSM V</p> <p>Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est 1 ou 2.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Humeur dépressive2) Diminution marquée du plaisir3) Perte ou gain de poids4) Insomnie ou hypersomnie5) Agitation ou ralentissement psychomoteur6) Fatigue ou perte d'énergie7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée8) Diminution de l'aptitude à penser9) Pensées de mort récurrentes

Les symptômes doivent être présents pendant une durée d'au moins deux semaines. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants. Les symptômes

ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale. La gravité de l'épisode peut être cotée de « légère » à « sévère ». Cependant la dépression reste un trouble complexe avec une variabilité de symptômes importants tant dans leur intensité que dans leur expression.

Aucun symptôme clinique n'est spécifique de la dépression même si l'anhédonie (ou perte d'intérêt) et la culpabilité sont des fortement évocateurs. Les symptômes de l'épisode dépressif caractérisé peuvent en effet exister dans d'autres affections psychiatriques ou médicales (Malhi & Mann, 2018).

Il existe une variabilité des tableaux cliniques entre les patients. L'expression clinique du syndrome dépressif est très hétérogène et a donné lieu à la description de différents sous-types de dépressions majeures comme la dépression mélancolique et la dépression atypique qui présentent des profils relativement opposés (Laurent & Vandel, 2016). Parmi les symptômes centraux de la dépression, le ralentissement psychomoteur tient une place importante. Cependant, ce symptôme n'est pas toujours présent. Ainsi par exemple, certaines formes cliniques de dépression présentent une agitation psychomotrice. Il s'agit le plus souvent de formes très anxieuses, agitées, parfois évocatrices d'une forme mixte.

En résumé, il n'existe pas une dépression mais un ensemble hétérogène composé de diverses formes cliniques et différentes entités nosographiques dans lesquelles on retrouve l'ensemble des troubles de l'humeur (Ferreri, Agbokou, Nuss, & Peretti, 2006).

Au cours de sa vie, un individu peut être sujet à un Episode Dépressif Majeur (EDM) sans pour autant passer à la chronicité. Dans le cas de troubles de l'humeur chroniques, on peut différencier :

- Les troubles unipolaires : qui se caractérisent par uniquement par l'apparition de phases dépressives
- Les troubles bipolaires : qui se caractérisent par l'alternance de phases hypo/maniaques et de phases dépressives

De nombreuses dépressions sont, au départ, déclarées comme des plaintes asthéniques auprès des médecins généralistes. C'est dire un manque de force, un sentiment d'épuisement (Mostefai, 2016). L'asthénie est une fatigue dont l'intensité et la présence quasi-permanente définissent le caractère pathologique (Cathébras & Toinon, 2012). De plus, Cette asthénie dépressive contrairement à celle qui peut être consécutive à un désordre physique, n'est pas améliorée par le repos et se caractérise par une prédominance matinale (Laurent & Vandel, 2016). Si on retrouve l'asthénie dans différentes pathologies, les épisodes dépressifs majeurs sont une des causes les plus communes de celle-ci. On observe une fatigue présente dès le lever, des troubles du sommeil associés, adynamie, et particulièrement une anhédonie associée. Cette fatigue peut être considérée comme l'expression subjective du ralentissement psychomoteur (Arnold, 2008).

La complexité de cette pathologie bien qu'elle soit prédominante dans la société actuelle plonge souvent les patients dans une errance thérapeutique et/ou diagnostique :

« Mme A. décrit son parcours semé de thérapeutes (aussi bien psychiatres que psychologues) qui commença dès ses 17ans, et qui n'a jamais eu de thérapeutique adaptée avant la pose définitive du diagnostic de bipolarité à 37ans. Mme J. qui décrit : son parcours psychiatrique « chaotique » qui a commencé dès ses 15ans pour un épisode dépressif, avec mutilation et idées suicidaires. Aujourd'hui à 26 ans, J. se retrouve une nouvelle fois en hospitalisation avec un nouveau diagnostic différentiel et avec l'insertion d'un traitement qui l'aidera probablement. »

3. Les principales hypothèses étiologiques

Les mécanismes physiopathologiques de la dépression ne sont pas entièrement connus. Il existe plusieurs hypothèses explicatives. L'hypothèse monoaminergique postule qu'une déplétion en monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) serait responsable de la dépression (Belmaker & Agam, 2008). D'autres neurotransmetteurs seraient aussi impliqués, comme l'acide γ -Aminobutyrique et le glutamate. Le trouble dépressif caractérisé est associé à des dysfonctionnements dans la régulation du système inflammatoire et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une autre hypothèse soulève le déficit de neurogénèse dans l'apparition des troubles dépressifs, en particulier dans les régions hippocampiques. Enfin, les études d'imagerie ont mis en évidence des anomalies structurelles et fonctionnelles dans la dépression, en particulier dans les régions suivantes : cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur et postérieur, insula et lobes temporaux (Schmaal et al., 2017). L'ensemble de ces anomalies et hypothèses expliquent, en partie seulement, la symptomatologie clinique de la dépression, et l'efficacité des traitements.

4. Principaux traitements

Les traitements de la dépression reposent sur différentes approches : médicamenteuses, psychothérapeutiques, techniques de neurostimulation, pour ne citer que les plus importantes. Ces différents traitements sont indiqués, seuls ou en association, en fonction de la sévérité de l'épisode et du degré de résistance aux traitements. Les techniques de neurostimulation, en particulier la stimulation magnétique transcrânienne, seront développées plus tard dans le manuscrit dans le cadre de l'aspect pronostique du ralentissement psychomoteur.

En résumé

Il existe un ensemble hétérogène de dépressions associées à des protocoles thérapeutiques variés. Bien que les critères diagnostiques soient depuis longtemps établis, nous avons vu qu'il est parfois difficile de distinguer les différentes dépressions, notamment les dépressions unipolaires et bipolaires. Des patients se trouvent encore régulièrement dans une situation d'errance diagnostique ou ne répondent pas aux traitements. Le défi actuel de la recherche est d'améliorer la prise en charge en optimisant le diagnostic et en offrant un panel de solutions thérapeutiques adapté et une prise en charge plus précoce.

Dans ce cadre, nous aborderons les dimensions diagnostique et pronostique du ralentissement psychomoteur dans la dépression.

C. DIMENSIONS DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU RALENTISSEMENT

1. Comment se manifeste l'intérêt diagnostique et pronostique du ralentissement psychomoteur à travers les différentes évaluations ?

Le ralentissement psychomoteur est positivement corrélé avec les antécédents dépressifs du patient : plus le niveau de ralentissement est élevé, plus la fréquence des épisodes dépressifs antérieurs est importante. Le ralentissement psychomoteur au cours de la dépression peut se présenter sous différentes formes. Il peut se manifester par un ralentissement général des mouvements des extrémités ainsi que du torse ou de la tête, qui peut être accompagné d'une posture affaissée. Les mouvements oculaires peuvent ralentir, augmentant la fixité du regard et diminuant en conséquence le contact visuel. L'élocution peut également être affectée, entraînant une élongation substantielle des pauses dans le discours, altérant l'articulation et des composantes prosodiques spécifiques.

Les troubles psychomoteurs ont une valeur diagnostique discriminante et une certaine valeur prédictive en ce qui concerne la réponse au traitement psychopharmacologique (Schrijvers et al., 2008; Sobin & Sackeim, 1997). Des exercices de motricité manuelle ont été utilisés pour évaluer l'impact d'un traitement psychopharmacologique sur la fonction motrice dans la dépression (Hegerl et al., 2005; Mergl et al., 2007), tandis que des changements longitudinaux dans le comportement psychomoteur spontané se sont avérés utiles pour suivre les résultats du traitement. Dans ce dernier contexte, l'utilisation de l'actimétrie du poignet permet l'enregistrement continu de divers paramètres de l'activité motrice dans un

cadre naturaliste, ce qui permet d'obtenir des mesures quantitatives du phénomène clinique étudié.

Le ralentissement psychomoteur caractérise généralement la phase dépressive de la dépression bipolaire (appelée "dépression d'arrêt") et a été associé à des symptômes "atypiques" de la dépression, tels que l'hypersomnie et l'hyperphagie (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001). De plus, plusieurs auteurs ont suggéré que le ralentissement psychomoteur pourrait représenter un marqueur de bipolarité chez les patients atteints de dépression (Akiskal, 2005; Austin et al., 2001; Benazzi, 2004; Benazzi & Akiskal, 2005; Parker, Roy, Wilhelm, Mitchell, & Hadzi-Pavlovic, 2000). Ainsi, il semble que le ralentissement psychomoteur puisse être une composante primaire d'un phénotype spécifique de dépression unipolaire avec des caractéristiques bipolaires, caractérisé par des symptômes plus graves et une moins bonne réponse au traitement, en particulier lorsqu'il est associé à un âge précoce au moment de l'apparition, à une tendance plus élevée aux récives, à des épisodes dépressifs mixtes antérieurs et à une charge familiale pour la bipolarité (Benazzi & Akiskal, 2005; Hantouche, Akiskal, Lancrenon, & Chatenêt-Duchêne, 2005). Ce phénotype pourrait être situé le long d'un continuum qui englobe les troubles unipolaires et bipolaires en utilisant une approche unitaire, rappelant la vision kraepelinienne de la maladie maniaco-dépressive (Kraepelin, 1921).

La dépression est un continuum dans lequel l'ensemble des altérations n'est pas linéaire. Le ralentissement psychomoteur ne fait pas exception. Il existe une multitude de dépression présentant des altérations distinctes au niveau des fonctions psychomotrices. Toutes les facettes de ce symptôme n'étant pas altérées avec la même intensité, il semble alors essentiel de mesurer l'ensemble des facettes de ce symptôme afin d'établir des profils

de patients. Ces profils pourraient contribuer au diagnostic plus précoce de la dépression qu'elle soit unipolaire ou bipolaire et permettre d'orienter au mieux les patients vers une thérapeutique adaptée.

Dans le cadre des dépressions unipolaires et bipolaires, les études semblent s'accorder sur le fait que les patients bipolaires sont plus déficitaires dans la composantes verbales (Bearden et al., 2006; Wolfe, Cohen, & Gelenberg, 1987) et motrices (Faurholt-Jepsen et al., 2012; Kuhs, 1992; Sasayama et al., 2012) du ralentissement psychomoteur. Un plus grand nombre d'études se sont intéressées aux composantes cognitives sans pour autant montrer de différences caractéristiques entre ces deux populations (Abrams & Taylor, 1980; Albus et al., 1996; Donnelly, Murphy, Goodwin, & Waldman, 1982; Fossati et al., 2004; Goldberg et al., 1993; Paradiso, Lamberty, Garvey, & Robinson, 1997; Robertson & Taylor, 1985; Savard, Rey, & Post, 1980; Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000; Taylor Tavares et al., 2007; Verdoux & Liraud, 2000).

Dans l'ensemble les données restent cohérentes avec les résultats exposés précédemment. Les patients unipolaires et bipolaires présentent une altération de la dextérité motrice globale par rapport aux témoins sains. Cette altération est significativement plus importante dans le cas du trouble bipolaire que dans celui de la dépression unipolaire, malgré la gravité similaire des symptômes dépressifs (Sasayama et al., 2012). On retrouve des résultats similaires concernant l'actimétrie (Faurholt-Jepsen et al., 2012). Ainsi les études montrent une fois de plus une atteinte plus importante dans la bipolarité. Cet écart pourrait s'expliquer par des différences étiologiques que nous aborderons plus en détails dans la partie discussion de ce manuscrit (Swann et al., 1999).

Les travaux sur la distinction des dépressions unipolaires et bipolaires bénéficient aujourd'hui de nouveaux outils récemment développés, comme par exemple l'utilisation de la technique de la spectroscopie proche de l'infrarouge (fNIRS ; Feng et al., 2021). Ces études sont essentielles à la compréhension des différences physiopathologiques de ces deux pathologies. Cependant leur utilisation est bien souvent limitée dans la pratique clinique par l'inaccessibilité et le coût des machines.

Il existe une multitude de traitements luttant contre la dépression. Cependant, tous les patients ne réagissent pas de la même façon aux mêmes traitements (cf. point B.4., p. 34). Il semble alors essentiel d'identifier des prédicteurs d'une bonne réponse aux traitements afin d'orienter au mieux le choix des praticiens vers la thérapeutique adaptée et d'éviter ainsi la souffrance engendrée par l'errance thérapeutique.

Le ralentissement psychomoteur est un symptôme prometteur dans la prédiction des effets d'un médicament, bien que peu d'études se sont intéressées au ralentissement psychomoteur dans ce cadre. Taylor et al. (2006) ont trouvé qu'une bonne performance sur des tâches de fluidité verbale (lecture de mots et nomination de couleurs sur la tâche de Stroop) et de vitesse psychomotrice (mesurée par un test de substitution de symboles numériques) était prédictive d'une bonne réponse à la fluoxétine. A l'inverse, la présence d'un ralentissement psychomoteur serait annonciateur d'une bonne réponse à la mirtazapine (Tsutsumi et al., 2016). Kaur et al. (2019) ont identifié la flexibilité cognitive et l'apprentissage verbal comme des prédicteurs potentiels d'une réponse favorable au traitement par Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) chez les jeunes adultes souffrant de dépression.

La suite de notre propos traitera de l'apport du ralentissement psychomoteur en tant que prédicteur dans les traitements par neurostimulation. Actuellement, l'Electroconvulsivothérapie (ECT) et la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) sont principalement utilisées dans le cas de dépressions très sévères pour l'ECT ou de dépressions résistantes pour la TMS. Il convient aujourd'hui d'améliorer l'accès à ces thérapeutiques. En particulier, la TMS pourrait avoir une place qui ne se limiterait pas aux dépressions résistantes, afin d'optimiser son emploi et par conséquent le traitement de la dépression (Lefaucheur et al., 2020).

2. Le ralentissement psychomoteur, une mesure prédictive d'efficacité de la neurostimulation ?

L'idée de traiter certains symptômes pathologiques via des stimulations électriques n'est pas nouvelle. Selon Tsoucalas, Karamanou, Lymperi, Gennimata, & Androutsos (2014), les premières preuves d'utilisation de d'électrothérapie remontent au 1^{er} siècle, à l'époque de l'Empire romain, par l'emploi de raies électriques vivantes pour soulager les maux de tête ou les douleurs liées à la goutte.

Concernant les troubles psychiatriques, les premiers travaux, qui datent de 1806, rapportent une certaine efficacité des stimulations électriques pratiquées au niveau du lobe pariétal pour soulager la dépression sévère (Macdonald, 1993). Ces pratiques se sont ensuite de plus en plus « démocratisées » à la fin du 19^{ème} siècle avec les travaux références de Rudolph Gottfried Arndt et Wilhelm Tiggas qui se sont plus particulièrement intéressés aux patients dépressifs et psychotiques. A notre connaissance, Tiggas a été le premier à proposer

des indications thérapeutiques par neurostimulation différentes en fonction du profil symptomatique spécifique des patients.

Depuis les années 1990, de très nombreux travaux se sont développés en psychiatrie démontrant l'efficacité et la sécurité d'emploi des différentes techniques de neurostimulation que l'on peut diviser en trois catégories en fonction de leur degré d'invasivité et de convulsivogénicité :

- Les techniques non invasives et non convulsives, par exemple la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) ou la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct (tDCS).
- Les techniques non invasives et convulsives telles que l'électroconvulsivothérapie (ECT).
- Les techniques invasives telles que la stimulation cérébrale profonde.

D'une manière générale, il est possible de différencier ces techniques de neurostimulation en fonction de la nature du stimulus (électrique ou magnétique), du degré de focalisation, des effets biologiques, du niveau de preuve dans les indications potentielles, de la facilité d'utilisation, du coût et des aspects réglementaires.

Globalement, les indications thérapeutiques de la neurostimulation et les orientations des patients vers ces techniques sont plutôt réservées à des patients présentant des troubles psychiatriques d'un niveau élevé de résistance pharmacologique, des troubles chroniques et résistants. Plusieurs recommandations internationales (Lefaucheur et al., 2017; Lefaucheur et al., 2020) précisent les niveaux de preuve des différentes techniques de neurostimulation dans les troubles psychiatriques. Pour les troubles dépressifs caractérisés, l'ECT est la première technique de neurostimulation non invasive utilisée en psychiatrie (Vanelle et al., 2008). Elle est considérée comme le traitement le plus efficace pour les états dépressifs résistants et

sévères, avec un niveau de preuve A en première ligne en cas de risque vital (suicidaire et somatique) et deuxième voire troisième ligne en cas de chronicité ou de réponse insuffisante.

2.1. L'ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE

Le principe de l'ECT est de provoquer une crise convulsive généralisée par un stimulus électrique, sous anesthésie générale.

Il existe de nombreuses preuves scientifiques de l'efficacité de l'ECT dans tous les types d'épisodes dépressifs majeurs avec un taux de réponse de 70 à 90% (Kho, van Vreeswijk, Simpson, & Zwinderman, 2003; Pagnin, de Queiroz, Pini, & Battista Cassano, 2008; Spaans et al., 2016) notamment pour les personnes âgées (Tew et al., 1999) et les dépressions à composantes psychotiques, présentant des symptômes catatoniques ou à fort risque suicidaire (Fink et al., 2007; Kellner, Obbels, & Sienaert, 2019). Dans ce cadre, de nombreux travaux démontrent que le ralentissement psychomoteur peut être considéré comme un facteur prédictif de réponse positive à l'ECT au même titre que les symptômes psychotiques et catatoniques et l'âge avancé.

En règle générale, l'ECT est plutôt envisagée lorsque les patients n'ont pas répondu à plusieurs traitements pharmacologiques (van den Broek et al., 2010). Cependant, on sait qu'une utilisation tardive de l'ECT réduit les chances d'une bonne réponse (Haq, Sitzmann, Goldman, Maixner, & Mickey, 2015) soulignant, de la sorte, l'importance d'identifier les prédicteurs d'une réponse positive à l'ECT à des fins d'aide à la décision clinique (i.e. cible thérapeutique individualisée en fonction du profil des patients). En pratique clinique courante, il est intuitivement supposé que l'amélioration psychomotrice précède l'amélioration des autres groupes de symptômes de la dépression chez les patients. Cependant, l'étude récente Veltman et al. (2019) n'a pas confirmé cette hypothèse. Ces auteurs ont montré que tous les

groupes de symptômes répondaient à l'ECT chez les patients dépressifs dès la première semaine d'ECT.

Dans le même ordre d'idées, van Diermen et al. (2019) ont montré que le niveau de troubles psychomoteurs, évalué à travers les scores de l'échelle CORE (cf. point A.2.3., p. 16) chez 73 patients, était corrélé à une issue favorable à un traitement par ECT ; les plus fortes réductions du score CORE à la fin de la première semaine d'ECT étaient associées à une plus grande efficacité thérapeutique de l'ECT. En outre, leurs analyses des effets de l'ECT sur l'évolution du fonctionnement psychomoteur ont révélé que les scores CORE s'étaient nettement améliorés particulièrement au cours des trois premières semaines de traitement. Cette étude confirme l'efficacité de l'ECT chez les patients dépressifs présentant des capacités de motricité fine dégradées, appréhendées à travers un temps de copiage de ligne : une performance initiale plus lente correspondait clairement à un résultat bénéfique à un traitement par ECT.

Ces résultats ont reçu plusieurs confirmations récentes. En suivant 96 patients dépressifs lors de leur cure ECT, Heijnen et al. (2019) ont montré que la réduction des symptômes dépressifs (mesurés par un score HAM-D) était d'autant plus importante que les patients présentaient un ralentissement psychomoteur initial important. De la même façon, Belge et al. (2020) ont montré que l'ECT est associée à une amélioration des symptômes psychomoteurs mesurés par l'échelle CORE ainsi qu'à une augmentation significative du volume de la matière grise du noyau accumbens, du pallidum et du putamen. Une corrélation positive entre l'augmentation du volume du noyau accumbens et le ralentissement d'une part, et la corrélation négative entre l'augmentation du volume du pallidum et l'agitation d'autre part suggèrent que les ganglions de la base jouent un rôle important dans la régulation des

symptômes psychomoteurs. Cet effet positif de l'ECT sur les symptômes psychomoteurs répond à un besoin thérapeutique non satisfait dans le traitement de la dépression comparativement à d'autres options thérapeutiques ayant moins d'effets sur les symptômes psychomoteurs (J. B. Belge et al., 2021; Buyukdura, McClintock, & Croarkin, 2011).

Si les troubles psychomoteurs constituent de puissants facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique à l'ECT, la littérature semble plus contrastée au regard des autres options thérapeutiques antidépressives, plus récentes, telle que la Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS).

2.2. STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE

La rTMS est une technique neurophysiologique non-invasive qui consiste à envoyer un champ électromagnétique au niveau du cortex cérébral à l'aide d'une bobine située au-dessous de la zone corticale d'intérêt. La variation rapide du flux magnétique induit un champ électrique qui modifie l'activité électrique des neurones cibles. En règle générale, deux options de stimulation sont régulièrement mobilisées : une stimulation dite haute fréquence (HF), de 5 Hz à 20 Hz, du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (CPFDL G) et une stimulation avec un paradigme inhibiteur à basse fréquence (LF), < 1 Hz, sur le cortex préfrontal dorsolatéral droit (CPFDL D). Il est à noter que ces deux stimulations se sont révélées tout aussi efficaces chez les patients dépressifs.

Les preuves de son efficacité et le manque d'options dans l'arsenal thérapeutique pour les personnes souffrant de dépression réfractaire aux traitements pharmacologiques ont contribué à promouvoir ce nouveau traitement déjà reconnu comme une alternative thérapeutique convaincante dans de très nombreux pays (Lefaucheur et al., 2020). Néanmoins, il apparaît que La rTMS semble plus indiquée pour des dépressions avec un faible

niveau de sévérité et des symptômes concomitants légers (Beuzon, Timour, & Saoud, 2017). De plus, plusieurs études ont rapporté que plus la durée de l'épisode dépressif était courte meilleure était la réponse au traitement (Brakemeier, Luborzewski, Danker-Hopfe, Kathmann, & Bajbouj, 2007; Pallanti et al., 2014). D'autre part, il convient de souligner que l'échec des traitements antidépresseurs antérieurs et la résistance au traitement semblent atténuer le bénéfice de la rTMS. En revanche, l'absence de troubles psychotiques comorbides, la coprescription d'un antidépresseur et l'absence de traitement concomitant par benzodiazépines ou anti-épileptique semblent être des indicateurs de bonne réponse à la rTMS (Brunelin et al., 2007; Dumas, Padovani, Richieri, & Lançon, 2012).

Le ralentissement psychomoteur, s'avère aussi être un indicateur de bonne réponse à la rTMS lorsqu'il est mesuré par l'échelle CORE (Brakemeier et al., 2007). Ce constat apparaît à de multiples reprises dans des revues de la littérature indiquant que le ralentissement psychomoteur peut être considéré comme prédictif d'une bonne réponse à la rTMS (Kumar Kar, 2019). Cependant, ce résultat n'est pas toujours corroboré. Par exemple, Fitzgerald et al. (2012) n'ont pu identifier de facteurs prédictifs de réponse positive à la rTMS dont le ralentissement psychomoteur (évalué par la CORE). Pour autant, Abo Aoun, Meek, & Modirrousta (2019) ont récemment observé des profils cognitifs différents entre les répondeurs et non-répondeurs à la rTMS. Ces auteurs ont suivi 25 patients dépressifs traités par rTMS et ont montré que les patients répondeurs présentent un profil cognitif initial différent de celui des non-répondeurs, profil caractérisé par de meilleures performances exécutives (test de Stroop ou encore la tâche n-back).

En résumé

Le ralentissement psychomoteur s'exprime différemment selon les dépressions. Le ralentissement psychomoteur pourrait donc s'avérer être un symptôme sensible et pertinent à la distinction de sous-groupes de patients dépressifs tant pour l'aspect diagnostique que pronostic.

PARTIE EXPERIMENTALE

Le ralentissement psychomoteur est un symptôme central dans la dépression. Cependant, il ne se manifesterait pas toujours de la même manière, c'est-à-dire, que toutes ses composantes ne seraient pas nécessairement altérées en fonction de différents sous-groupes de dépression. Par ce fait, il pourrait être un indicateur pertinent dans la dépression, le ralentissement psychomoteur pourrait permettre de distinguer différents sous-groupes comme les patients unipolaires des patients bipolaires en phase dépressive ou encore les patients répondeurs des non-répondeurs à un traitement par rTMS.

De nombreuses questions persistent concernant les symptômes psychomoteurs pour légitimer son évaluation et les différentes mesures possibles de sa valeur diagnostique et pronostique dans la dépression.

Par exemple, il a été montré que le ralentissement psychomoteur, évalué à travers le TMT ou encore la motricité fine, constituait un indicateur pertinent et sensible pour distinguer les patients bipolaires et unipolaires des sujets sains (Liu et al., 2018; Sasayama et al., 2012). Pour autant, peu d'études ont travaillé sur la distinction des patients bipolaires et unipolaires lors de la phase dépressive (Hermens et al., 2010; Mak et al., 2018; Stoddart et al., 2007).

Lors d'une première étude, nous avons souhaité tester la valeur diagnostique du ralentissement psychomoteur avec pour hypothèses de départ qu'il existe une différence dans l'expression du ralentissement psychomoteur entre la dépression unipolaire et bipolaire, et que celle-ci peut être mise en lumière par l'Echelle de Ralentissement Dépressif. Nous avons donc comparé le niveau du ralentissement psychomoteur, évalué via l'échelle de

Ralentissement Dépressif, chez deux populations de patients dépressifs, des patients bipolaires et des patients unipolaires en phase dépressive.

Le ralentissement psychomoteur est utilisé en pratique clinique pour orienter les patients vers différents types de traitements médicamenteux, ou encore vers l'ECT. En effet, l'étude de van Diermen et al. (2019) montre que le niveau de ralentissement psychomoteur était corrélé à une issue favorable au traitement par ECT lorsqu'il est mesuré via l'échelle de CORE. La présence de ralentissement psychomoteur serait aussi annonciatrice d'une bonne réponse à la mirtazapine (Tsutsumi et al., 2016). Avec l'émergence des traitements par neuromodulation, il convient de se questionner sur la place du ralentissement psychomoteur dans la prédiction de la réponse à ces traitements.

1. Est-ce que les patients répondeurs et non-répondeurs à la rTMS présentent des différences notables au niveau du ralentissement psychomoteur ?
2. Si oui, lesquelles sont-elles ?
3. Quels tests permettent de mettre en avant ses différences ?

Notre seconde étude questionne l'aspect pronostique du ralentissement psychomoteur, avec pour hypothèse principale qu'il existe des différences dans l'expression du ralentissement psychomoteur évalué à travers des performances comportementales. Sur la base d'une batterie de tests, incluant l'ensemble des composantes du ralentissement psychomoteur, nous avons comparé des patients répondeurs et non-répondeurs à la rTMS.

A. APPORT DIAGNOSTIQUE DU RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR

1. Introduction

Les échelles permettent une mesure globale de l'ensemble des composantes du ralentissement psychomoteur, nous amenant à soutenir que les échelles seraient un apport intéressant à la distinction des dépressions bipolaires et unipolaires. En effet, nous soutenons que le ralentissement psychomoteur est symptôme clé permettant la discrimination de ces deux populations. Cependant, sur les trois existantes, une seule s'intéresse uniquement au ralentissement psychomoteur : l'ERD. C'est pourquoi nous avons décidé de travailler sur cette échelle centrale au ralentissement psychomoteur. De plus, l'ERD a été conçu par Widlocher spécifiquement dans le but de mesurer le ralentissement psychomoteur dans la dépression. En effet, la CORE de Parker a été conçu afin d'identifier les patients mélancoliques et la MARS inclus l'agitation. L'ERD est la seule échelle à posséder une mesure du ralentissement idéique, ce qui nous a semblé essentiel pour notre travail. En effet, cette mesure du ralentissement idéique inclus l'évaluation des capacités verbales de l'individu. L'étude de Thomas-Ollivier et al. (2017) montre des différences entre les patients bipolaires et unipolaires en phase dépressive au niveau de la fluence verbale. De plus, de nombreuses études semblent montrer des détériorations cognitives plus importante chez les patients bipolaires (Liu et al., 2018 ; Mak et al., 2018). Nous avons donc associé à la mesure du ralentissement psychomoteur, une mesure évaluant la détérioration cognitive. En effet, dans le cadre de la distinction des dépressions unipolaires et bipolaires, bien que la littérature montre que les différences seraient principalement dans la présence d'un ralentissement psychomoteur plus important

chez les patients bipolaires (Fekih-Romdhane et al., 2016; Sasayama et al., 2012), les facettes les plus atteintes ne sont pas encore clairement identifiées. Cependant, de nombreuses études montrent des différences au niveau cognitif entre les patients unipolaires et bipolaires (McKay et al., 1995 ; Abrams & Taylor, 1980; Donnelly, Murphy, Goodwin, & Waldman, 1982; Robertson & Taylor, 1985; Savard, Rey, & Post, 1980) bien que cela ne soit pas corroboré par toutes les études (Fossati et al., 2004 ; Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000; Taylor Tavares et al., 2007; Verdoux & Liraud, 2000). Il semble donc essentiel d'associer une mesure du statut cognitif à la mesure du ralentissement psychomoteur.

Cette question est pourtant d'un enjeu essentiel dans la pratique clinique et l'instauration de traitement. En effet, la dépression bipolaire et unipolaire se différencient par l'apparition de phase maniaque/hypomaniaque chez les patients bipolaires. Cependant, environ la moitié des patients bipolaires présente un épisode dépressif en guise de premier épisode (Etain, 2014). Près de 60% des patients bipolaires seront alors diagnostiqués à tort en dépression unipolaire. Les conséquences de ce diagnostic erroné sont fâcheuses car elles conduisent à des traitements inappropriés qui augmentent le risque de suicide, l'apparition de phase maniaque et augmentent les coûts de la prise en charge. Il est donc essentiel de distinguer ces deux pathologies le plus tôt possible.

Notre hypothèse de départ est que l'ERD montre une détérioration plus importante chez les patients bipolaires, à un même niveau de dépression. Associé à l'analyse des items, qui montreront une atteinte plus importante des composantes cognitives chez les patients bipolaires.

Nous avons comparé 54 patients unipolaires et 20 patients bipolaires en phase dépressive, le niveau de dépression ayant été évalué via la MADRS. Le statut cognitif des

patients a été évalué par la Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Nous avons comparé les deux groupes sur l'ensemble des échelles afin tout d'abord de nous assurer que les deux groupes avaient le même niveau de dépression mesuré par la MADRS, afin de tester nos hypothèses. Des corrélations entre les différentes échelles ont été réalisées par groupe afin d'étudier à quoi s'associe le ralentissement psychomoteur dans ces deux pathologies. Par la suite, nous avons effectué une comparaison item par item de l'ERD dans le but de voir si certains items se dégageaient des autres.



Combined Measures of Psychomotor and Cognitive Alterations as a Potential Hallmark for Bipolar Depression

Alison Robin^{1,2}, Anne Sauvaget^{1,2}, Thibault Deschamps¹,
Samuel Bulteau², and Véronique Thomas-Ollivier¹ ✉

¹Laboratory "Movement, Interactions, Performance" (E.A. 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, Nantes, France

²Addictology and Liaison Psychiatry Department, University Hospital Nantes, Nantes, France

Objective The current study aimed to examine whether specific features of psychomotor retardation (PMR) and cognitive functioning established different profiles in unipolar (UD) and bipolar depression (BD).

Methods Two groups of age-matched patients with UD (n=54) and BD (n=20) completed the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS/60), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA/30), and the Salpêtrière Retardation Rating Scale (SRRS/60). We analyzed the group effect and then performed intra-group analyses.

Results The BD patients have higher SRRS score, and lower MoCA score than UD despite no difference on the level of depression between UD and BD. Our results show that PMR can be predicted by the level of depression in UD and by the cognitive alteration and onset of disease in BD.

Conclusion PMR is a relevant marker of depression. Our results highlight the importance of concomitant evaluation of psychomotor and cognitive functions in the distinction of UD and BD symptoms.

Psychiatry Investig 2019;16(12):954-957

Key Words Psychomotor retardation, Unipolar depression, Bipolar depression, Cognitive functions.

INTRODUCTION

Psychomotor retardation (PMR) is described as a central symptom in depression.¹ PMR has a negative impact on quality of life in both social and professional functioning.² Moreover, it appears to be a solid indicator of the transition to chronicity.³ Its assessment in clinical settings is of crucial importance for the patient's quality of life. Psychomotor disturbance is characterized by impairments in motor, cognitive and verbal functioning⁴ expressed through agitation or retardation symptoms in bipolar (BD) and unipolar depressions (UD). Distinguishing unipolar from bipolar patients is a major clinical issue. Indeed, the lack of relevant markers of BD

leads to misdiagnosis of the illness. When a bipolar patient is assessed in a depressive phase, on the absence of manic or hypomanic previous episodes, there is a relative risk of more than 40% of being mistakenly diagnosed as unipolar depression.⁵ Indeed, the diagnostic criteria for depressive episodes defined by the American Psychiatric Association⁶ does not discriminate unipolar and bipolar disorders. In order to propose clinical leads to help the distinction between UD and BD, our study focuses on Salpêtrière Retardation Rating Scale⁷ (SRRS) which allows to explore all facets of the retardation component of PMR. This symptom is described in both populations, and sometimes identified as more prone in BD,^{8,9} or similar in other studies.^{10,11} This study aims to test if PMR in relation with the level of depression and cognition, is a relevant feature in unipolar and bipolar depression.^{11,12}

METHODS

Participants

Fifty-four outpatients with UD and 20 patients with BD were recruited in the Addictology and Liaison-Psychiatry department of the University Hospital of Nantes. All of these

Received: May 13, 2019 Revised: October 3, 2019

Accepted: November 7, 2019

✉ **Correspondence:** Veronique Thomas-Ollivier, PhD
Laboratory "Movement, Interactions, Performance" (UPRES-E.A. 4334), Faculty of Sport Science, University of Nantes, 25 bis boulevard Guy Mollet, BP 72206, 44322 Nantes Cedex 3, France

Tel: +33 (0)2 51 83 72 14, Fax: +33 (0)2 51 83 70 45

E-mail: veronique.thomas-ollivier@univ-nantes.fr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

patients had a long history of illness. Inclusion criteria were: 1-diagnosis of bipolar disorder or unipolar disorder, according to the DSM-5; 2-age over 18 years old; 3-a score superior or equal to 20 on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS);¹³ 4-a cognitive score superior or equal to 10 on Montreal Cognitive Assessment (MoCA).¹⁴ Exclusion criteria were: 1-presence of psychotic disorders or addiction; 2-presence of neurodegenerative disorders. All participants provided informed consent for the study.

Evaluation criteria: SRRS, is a 15 items scale (/60) that encompass the clinical diversity of this symptom by measuring motor, ideational and verbal behavior. The presence of a PMR is notified with a score ≥ 20 .¹⁵ MoCA is a brief test (/30) covering most cognitive domains that may be impaired in subjects with mild or severe cognitive impairment irrespective of etiology. Neurocognitive impairment is excluded beyond 26/30.

Data analysis

Due to the skewed distribution of several continuous variables, to the test the effects of group (UD vs. BD) on age, MADRS, MoCA, SRRS and age of onset, the Mann-Whitney sum rank test were carried out (Table 1).

To explore the relationship between aforesaid dependent variables in UD and BD, simple correlation was used as a first step and was completed by multilinear regression analysis to

explain the relationship between SRRS as dependent variable and age, MoCA, MADRS and age of onset as predictors.

Additionally, UD and BD retardation sub-groups (SRRS score ≥ 20) were compared on each item of the SRRS using the Mann-Whitney sum rank test.

RESULTS

Our results revealed that BD patients have higher psychomotor retardation (SRRS; $p=0.042$), and lower cognitive score (MoCA; $p=0.029$) than UD.

In addition, in the UD group, the correlation analysis revealed a link between SRRS and MADRS ($r=0.69$, $p<0.001$), a correlation between MoCA, Age and Onset the disease (MoCA/age: $r=-0.39$, $p=0.01$; MoCA/onset of the disease: $r=-0.45$, $p<0.01$; age/onset of the disease: $r=0.37$, $p<0.01$). In the BD, a significant correlation appears between SRRS and MoCA ($r=-0.65$, $p<0.01$), age of onset and MADRS ($r=0.51$, $p<0.05$); age of onset and SRRS ($r=0.66$, $p<0.01$), and age and MADRS ($r=0.45$, $p<0.05$).

The multilinear regression analysis in UD (MoCA, MADRS, age and onset of disease as predictor of SRRS) [$F(4,49)=10.26$, $p<0.01$, $R^2=0.49$] showed that MADRS significantly predicted SRRS ($p<0.001$, $\beta=0.71$). The same analysis was performed in BD group and MADRS, age and onset of the disease as predictor to SRRS [$F(4,15)=10.05$, $p<0.01$, $R^2=0.74$]. These results

Table 1. Baseline characteristics and group effects (Mann-Whitney sum rank test) in UD and BD

	UD (N=54)	BD (N=20)	p-value
Female gender, N (%)	37 (68.5)	10 (50)	
Age (years), mean \pm SD	53.5 \pm 11.9	57.2 \pm 12.8	0.228
MADRS score (/60), mean \pm SD	28.5 \pm 5.4	30.7 \pm 5.9	0.145
SRRS score (/60), mean \pm SD	22.51 \pm 9.18	28.40 \pm 9.73	0.042*
MoCA score (/30), mean \pm SD	26.21 \pm 2.87	23.68 \pm 4.84	0.029*
Age of onset	36.76 \pm 14.91	33.20 \pm 17.41	0.342
Treatments (%)			
Monoamine oxidase inhibitors	0	0	
Tricyclic antidepressants	28.57	0	
Selective serotonin reuptake inhibitors	0	0	
Serotonin-norepinephrine			
Reuptake inhibitors	39.29	33.33	
Other antidepressants	35.71	16.67	
Mood stabilizers	14.29	50	
Benzodiazepines	67.86	83.33	
Antipsychotics	42.86	66.67	

* $p<0.05$. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SRRS: Salpêtrière Retardation Rating Scale, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, UD: unipolar depression, BD: Bipolar depression

show MoCA ($\beta=-0.55$; $p<0.01$) and Onset of the disease ($\beta=0.61$, $p<0.01$) significantly predicted SRRS.

Finally, the retardation subgroups were compared using the Mann-Whitney sum rank test for all the SRRS items. No difference between subgroups was found whatever the item (all p values >0.05).

DISCUSSION

The main outcome of this study is the presence of more severe psychomotor and cognitive impairment in bipolar depression. The other variables measured (age, severity of depression, and age of onset) do not differ in UD ($n=54$) and BD ($n=20$) patients (Table 1). These results are in accordance with studies focusing on the level of daily physical activity, the gross movement dexterity,⁹ the verbal fluency performance¹⁶ as well as cognitive skills associated with PMR such as attention, and executive functions.¹⁷

The higher percentage of bipolar patients with PMR in our study (score >20 ; BD: 85%; UD: 59.3%), and classically observed in the literature, could explain, in part, the group effect on the SRRS. In the UD, the multivariate regression model reveals that the SRRS performance can be predicted by the level of depression. This result highlights the close link between depressive and psychomotor symptoms in unipolar depression and support the diagnostic value of PMR. In BD, the analysis reveals a correlation between SRRS and MoCA. This was confirmed by multivariate regression model, SRRS score can be predicted by the MoCA and age of onset. These results suggest a singular link between cognition and retardation in bipolar depressives' patients and are in accordance with the literature showing impairments in processing speed,¹⁸ executive functions¹⁹ or visual attention²⁰ in this population. Different explanations are provided in the literature such as the effect of the family history, the earlier onset of disorder, the number of manic episodes or the substance abuse,²¹ which could involve greater cognitive scars in bipolar patients.

In our naturalistic study, the onset of disease doesn't differ between groups and substance abuse during the protocol is an exclusion criteria. This doesn't exclude the possibility of previous abuses. Indeed, it has been shown that BD patients are more prone to substance abuse in their history of illness.²²

Neurobiological studies have also shown differences between unipolar and bipolar patients,^{23,24} such as a greater reduction of grey matter volume in the inferior frontal gyrus, precentral gyrus²⁵ and cerebellum^{26,27} which could imply that PMR is expressed differently depending on the type of depression. The PMR can sometimes manifest itself either through more important cognitive retardation or through more significant motor retardation;^{28,29} but both cognitive and motor retar-

dation are, in some measure, always present.³⁰ We show the importance to evaluate PMR and cognitive functions together in clinical practice to get more diagnostic leads.

We acknowledge some limitations in our study. First, bipolar and unipolar patients did not have the same treatment, which could have an impact on the expression of the psychomotor retardation.³¹⁻³⁴ Furthermore, some patients with unipolar depression may be re-diagnosed as bipolar in the future; a follow-up would have been very helpful for accurate diagnosis.

Our study shows that the PMR is a potential tool for discrimination between the two populations. Its characterization is a crucial challenge to better understand the underlying neurobiological mechanisms and to improve diagnosis. Further research with larger samples and more targeted evaluations are needed. Indeed, clinicians often use hetero-evaluation scales which lack sensitivity to optimize PMR evaluation for diagnosis. We are currently working on the implementation of a test combining psychomotor and cognitive assessments. The challenge is to choose the most appropriate combination for the co-evaluation of symptoms.

Acknowledgments

The research was supported by grants from the Region of Pays de la Loire and the University of Nantes (France).

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Author Contributions

Conceptualization: Véronique Thomas-Ollivier, Alison Robin. Data curation: Alison Robin. Formal analysis: Thibault Deschamps. Funding acquisition: Thibault Deschamps. Investigation: Alison Robin. Methodology: Anne Sauvaget. Project administration: Véronique Thomas-Ollivier. Supervision: Véronique Thomas-Ollivier. Validation: All co-authors. Visualization: Samuel Bulteau. Writing—original draft: Alison Robin, Véronique Thomas-Ollivier. Writing—review & editing: Alison Robin, Véronique Thomas-Ollivier.

ORCID iDs

Véronique Thomas-Ollivier <https://orcid.org/0000-0003-4158-3436>
Alison Robin <https://orcid.org/0000-0002-8830-744X>

REFERENCES

1. Yin Y, Yuan Y. The dopaminergic polymorphisms in psychomotor retardation of depression: a pathway-based imaging genetics association study. *Eur Psychiatry* 2017;41:S145-S146.
2. Kuehner C, Bueger C. Determinants of subjective quality of life in depressed patients: the role of self-esteem, response styles, and social support. *J Affect Disord* 2005;86:205-213.
3. Benazzi F. Psychomotor changes in melancholic and atypical depression: unipolar and bipolar-II subtypes. *Psychiatry Res* 2002;112:211-220.
4. Sobin C, Sackeim HA. Psychomotor symptoms of depression 156. *Am J Psychiatry* 1997;154:4-17.
5. Smith DJ, Ghaemi N. Is underdiagnosis the main pitfall when diagnosing bipolar disorder? Yes. *BMJ* 2010;340:c854.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. Washington DC: American Psychiatry

- Association; 2013.
7. Widlöcher D, Ghozlan A. *The Measurement of Retardation in Depression*. New York: John Wiley; 1989.
 8. Faurholt-Jepsen M, Brage S, Vinberg M, Christensen EM, Knorr U, Jensen HM, et al. Differences in psychomotor activity in patients suffering from unipolar and bipolar affective disorder in the remitted or mild/moderate depressive state. *J Affect Disord* 2012;141:457-463.
 9. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, et al. More severe impairment of manual dexterity in bipolar disorder compared to unipolar major depression. *J Affect Disord* 2012;136:1047-1052.
 10. Godard J, Grondin S, Baruch P, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;190:244-252.
 11. Liu T, Zhong S, Wang B, Liao X, Lai S, Jia Y. Similar profiles of cognitive domain deficits between medication-naïve patients with bipolar II depression and those with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2019;243:55-61.
 12. Mak ADP, Lau DTY, Chan AKW, So SHW, Leung O, Wong SLY, et al. Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Sci Rep* 2018;8:1905.
 13. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-389.
 14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695-699.
 15. Pier MP, Hulstijn W, Sabbe BG. No psychomotor slowing in fine motor tasks in dysthymia. *J Affect Disord* 2004;83:109-120.
 16. Thomas-Ollivier V, Foyer E, Bulteau S, Pichot A, Valriviere P, Sauvaget A, et al. Cognitive component of psychomotor retardation in unipolar and bipolar depression: is verbal fluency a relevant marker? Impact of repetitive transcranial stimulation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:612-623.
 17. Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 1987;13:83-92.
 18. Canuto A, Giannakopoulos P, Moy G, Rubio MM, Ebbing K, Meiler-Mittel C, et al. Neurocognitive deficits and personality traits among euthymic patients with mood disorders in late life. *J Neurol Sci* 2010;299:24-29.
 19. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord* 2012;136: 328-339.
 20. Kieseppä T, Mäntylä R, Tuulio-Henriksson A, Luoma K, Mantere O, Ketokivi M, et al. White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *Eur Psychiatry* 2014;29:226-232.
 21. Benazzi F. Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *J Affect Disord* 2003;75:191-195.
 22. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt RF, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017;253:338-350.
 23. Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis* 2013;52:49-65.
 24. Savitz JB, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:699-771.
 25. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopoulos CM, Parow AM, Dager SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:648-651.
 26. Delbello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:63-68.
 27. Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:792-799.
 28. Caligiuri MP, Ellwanger J. Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression. *J Affect Disord* 2000;57:83-93.
 29. Marvel & Paradiso. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2008;183:118-122.
 30. Deschamps T, Sauvaget A, Pichot A, Valriviere P, Maroulidès M, Bois A, et al. Posture-cognitive dual-tasking: a relevant marker of depression-related psychomotor retardation. An illustration of the positive impact of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2016;83:86-93.
 31. Baeken C, De Raedt R, Santermans L, Zeeuws D, Vanderhasselt MA, Meers M, et al. HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2010;34:684-687.
 32. 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.
 33. Gudayol-Ferré E, Guàrdia-Olmos J, Peró-Cebollero M. Effects of remission speed and improvement of cognitive functions of depressed patients. *Psychiatry Res* 2015;226:103-112.
 34. Sabbe B, Hulstijn W, Van Hoof J, Zitman F. Fine motor retardation and depression. *J Psychiatr Res* 1996;30:295-306.

2. Résultats

Les résultats montrent qu'à niveau de dépression comparable, les patients bipolaires en phase dépressive présentent un ralentissement psychomoteur mesuré par l'ERD plus important que les patients unipolaires ainsi qu'un niveau cognitif plus faible, mesuré par la MoCA (Tableau 1).

Tableau 1- Scores des patients aux différentes échelles. * p < 0.05

	UNIPOLAIRES (n=54)	BIPOLAIRES (n=20)
AGE (m ± ET)	53.48 ± 11.88	57.20 ± 12.80
MADRS (/60 ; m ± ET)	28.50 ± 5.45	30.75 ± 5.96
ERD (/60 ; m ± ET)	22.51 ± 9.18	28.40 ± 9.73
MOCA (/30 ; m ± ET)	26.21 ± 2.87	23.68 ± 4.84

En outre, seule une corrélation significative entre l'ERD et la MoCA chez les sujets bipolaires a été observée ($r = -0.636$; $p < 0.01$) Quant qu'aux sujets unipolaires, ils présentent une corrélation significative entre le MADRS et l'ERD ($r = 0.615$; $p < 0.01$; Tableau 2).

Tableau 2- Corrélations partielles entre les variables mesurées. ** p < 0.01

UNIPOLAIRES		
	MADRS	ERD
ERD	0.615**	
MoCA	-0.224	0.005
BIPOLAIRES		
	MADRS	ERD
ERD	0.356	
MoCA	0.177	-0.636**

Pour autant, il n'existe pas de différence notable lorsque l'on compare les deux populations au niveau des différents items de l'ERD.

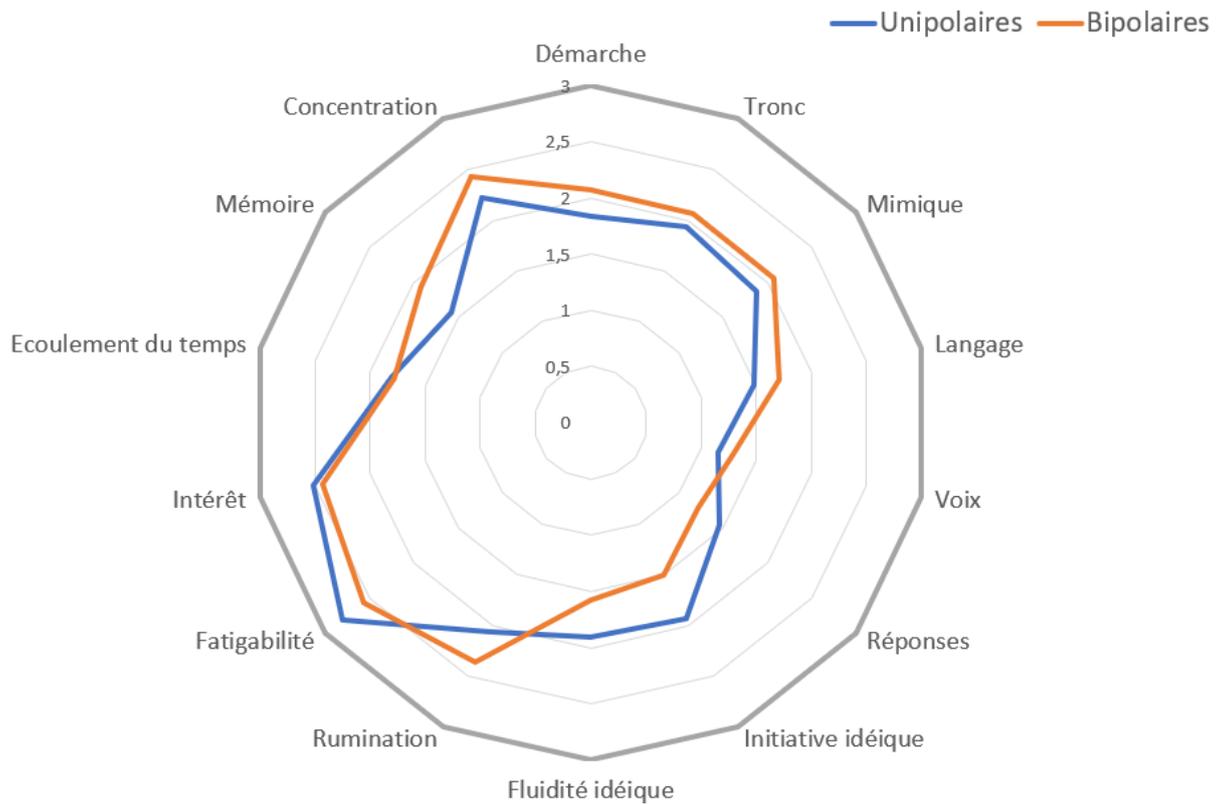


Figure 1- Profils de ralentissement sur la base des items de l'ERD.

3. Discussion et conclusion

Notre étude confirme nos hypothèses. Le ralentissement psychomoteur est plus prononcé et est associé à un statut cognitif plus faible dans la dépression bipolaire. Ces observations peuvent être obtenues grâce à l'association de l'ERD et de la MoCA. Ces résultats sont en accord avec les études mesurant le ralentissement psychomoteur à travers des tests, comme par exemple le niveau d'activité physique quotidienne (Faurholt-Jepsen et al., 2012), la dextérité des mouvements de la main (Sasayama et al., 2012), la fluence verbale (Thomas-Ollivier et al., 2016) ainsi que les aptitudes cognitives associées au ralentissement psychomoteur, telles que l'attention et les fonctions exécutives (Wolfe, Granholm, Butters,

Saunders, & Janowsky, 1987). Cependant, ces résultats ne sont pas corroborés par toutes les études (Van Londen, Molenaar, Goekoop, Zwinderman, & Rooijmans, 1998 ; Albus et al., 1996; Goldberg et al., 1993; Paradiso, Lamberty, Garvey, & Robinson, 1997). Pour autant, nos résultats semblent solides en ce qui concerne l'évaluation du ralentissement psychomoteur par l'ERD. En effet, notre étude repose sur la comparaison de patients unipolaires et bipolaires en dépression sévère. De plus, l'évaluation du ralentissement psychomoteur dans la dépression pourraient apporter des pistes intéressantes quant au diagnostic précoce de la bipolarité en phase dépressive.

Le pourcentage plus élevé de patients bipolaire ralentis (score>20 (Lefebvre, 2015); BD : 85% ; UD : 59.3%) ainsi que la corrélation significative présente entre l'ERD et la MoCA, nous invite à nous interroger sur les différences dans l'expression du ralentissement psychomoteur ainsi que sur la présence de physiopathologies différentes entre ces deux pathologies dépressives que nous aborderons lors de la discussion générale. Ces données pourraient aussi s'expliquer par les antécédents familiaux, l'apparition plus précoce des troubles, le nombre d'épisodes maniaques ou encore l'abus de substances. En effet, comme il a déjà été souligné, notre étude repose sur une population de patients atteints de dépression sévère et chronique. L'apparition plus précoce des troubles chez les patients bipolaires, ainsi que le nombre d'épisodes maniaques pourraient constituer un ensemble d'éléments provocants des séquelles chez les patients bipolaires.

La mesure de l'ERD et de la MoCA pourrait présenter un intérêt clinique comme outils diagnostiques précoce de la dépression bipolaire. En effet, ce sont des échelles utilisables facilement dans la pratique clinique et qui ne nécessitent aucun matériel. Il semble que la

présence d'un ralentissement psychomoteur important mesuré par l'ERD et d'un statut cognitif faible mesuré par la MoCA, serait une piste pour le diagnostic précoce de la bipolarité.

Ce travail confirme la valeur diagnostique du ralentissement psychomoteur et l'intérêt de l'ERD et de la MoCA dans l'évaluation des dépressions. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour compléter ces données d'hétéro-évaluation par des tests simples et ciblées afin de mieux comprendre la complexité du symptôme et son expression dans la dépression unipolaire et bipolaire.

De plus, l'analyse des items n'a révélée aucune différence entre nos deux populations, ce qui semble indiquer que l'ERD ne semble pas assez sensible pour évaluer les différences précises en ce qui concerne les facettes les plus altérées chez les patients bipolaires. Il nous a donc semblé essentiel au sein de notre étude 2 de mettre en place une batterie de tests comportementaux en place afin d'évaluer la sensibilité et la pertinence du ralentissement psychomoteur dans son apport pronostique.

Notre seconde étude porte sur la dépression unipolaire résistante aux traitements médicamenteux. Nous avons mis en place une batterie de tests comportementaux associé à l'ERD afin d'étudier le ralentissement psychomoteur dans la dépression unipolaire et plus précisément l'aide à l'orientation thérapeutique vers les traitements par rTMS.

B. APPORT PRONOSTIQUE DU RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR

1. Introduction

Comme nous avons pu le voir précédemment, de nombreuses questions persistent concernant les symptômes psychomoteurs pour légitimer son évaluation et les différentes mesures possibles de sa valeur diagnostique et pronostique dans la dépression. L'étude 1 nous a permis de montrer que l'évaluation du ralentissement psychomoteur à travers l'ERD permettait la distinction des patients bipolaires et unipolaires en phase dépressive. Cependant, celui-ci ne nous a pas permis de mettre en lumière les facettes les plus altérées dans la dépression bipolaire. Il convient afin de légitimer son évaluation de proposer à travers ce second travail une batterie de tests afin d'identifier les mesures les plus sensibles en ce qui concerne la valeur pronostique du ralentissement psychomoteur.

Un tiers des patients dépressifs ne réagissent pas aux traitements médicamenteux de première ligne (Etain, 2014). La rTMS est alors un traitement de choix, principalement destiné aujourd'hui aux patients résistants aux traitements médicamenteux. Tous les patients ne pouvant pas bénéficier de cette technique qui pourtant a fait ses preuves (Lefaucheur et al., 2020), il convient d'apporter des éléments afin d'orienter au mieux les patients vers la thérapie adaptée.

L'hypothèse de ce second travail soutient que le ralentissement psychomoteur est différent chez les patients répondeurs à un traitement par rTMS comparativement aux non-répondeurs. Peu d'études dans la littérature se sont penchées sur cette question qui pourtant est d'actualité au regard de l'importance que prennent aujourd'hui les traitements par

neuromodulation. L'étude de Brakemeier et al. (2007) montre que le ralentissement psychomoteur s'avère être un indicateur de bonne réponse à la rTMS lorsqu'il est mesuré par le sous-score ralentissement de l'échelle de CORE, cette différence n'est pas observée avec les scores globaux de l'échelle et n'est pas corroboré par toutes les études (Fitzgerald et al., 2012). De plus, la différence entre les deux groupes sur les items de ralentissement ne nous apporte aucune information sur les composantes altérées de celui-ci (Brakemeier et al., 2007). L'étude de Abo Aoun et al. (2019) s'intéresse au profil cognitif des patients répondeurs et montre la préservation du statut cognitif comme un marqueur prédictif.

Les composantes verbales et motrices n'ont pas été étudiées en tant que composantes prédictive de la réponse à la rTMS au sein de la littérature existante. Nous avons testé les patients, avant, après puis un mois après un traitement par rTMS, afin de pouvoir tester à la fois l'aspect prédictif du ralentissement psychomoteur ainsi que son évolution avec la maladie.

Dans ce second travail, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation de tests visant à mesurer le ralentissement psychomoteur permet de distinguer les patients répondeurs des non-répondeurs à un traitement par rTMS. Notre étude est l'une des premières à notre connaissance ciblant spécifiquement le ralentissement psychomoteur sur la base de tests comportementaux à des fins pronostiques dans le cadre de traitement par rTMS.

Auprès d'une cohorte de 54 patients unipolaires résistants aux traitements médicamenteux et proposé à un traitement par rTMS, nous avons défini le groupe des patients répondeurs et celui des non répondeurs après un mois de traitement. La présence d'une réponse, même partielle, indique un changement d'état qui peut ouvrir la porte à d'autres améliorations, avoir un impact positif sur la qualité de vie et fournir des indications pour la poursuite du traitement par les techniques de neuromodulation rTMS ou tDCS. Notre choix

s'est porté sur un pourcentage de diminution de 25% de la MADRS après un mois de traitement par rTMS. De fait et bien que dans de multiples études une diminution de 25% de la MADRS soit considérée comme une réponse partielle, nous avons décidé de les intégrer aux répondeurs.

41 répondeurs et 13 non-répondeurs ont été identifiés. Nous les avons comparés sur la base d'une batterie de tests et de l'ERD sur leur résultat à l'entrée dans l'étude.

L'article qui suit a été construit à des fins de publications, il est donc intégralement en anglais afin de pouvoir le publier dans une revue internationale.

THE PRESERVATION OF PSYCHOMOTOR CAPACITIES IS ASSOCIATED WITH THE EFFECTIVENESS OF RTMS IN MAJOR DEPRESSION

Alison ROBIN^{a,b}, **Véronique THOMAS-OLLIVIER***^a, **Thibault DESCHAMPS**^a,
Anne SAUVAGET^{a,b} & **Samuel BULTEAU**^b

The authors report no conflicts of interest.

AUTHOR AFFILIATION

^a Laboratory "*Movement, Interactions, Performance*" (E.A. 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, France

^b Addictology and Liaison Psychiatry Department, University Hospital Nantes, France

***CONTACT**

Samuel BULTEAU

Addictology and Liaison Psychiatry Department, University Hospital Nantes, France

Abstract

To optimize patient care, the identification of markers is crucial to personalize treatment choice. The aim of this study was to determine whether psychomotor retardation (PMR) is a relevant index to distinguish responders and non-responders to repetitive transcranial magnetic stimulation. Sixty-four patients with unipolar depression (UD) were recruited for a randomized, controlled, double-blind study in which they were randomly assigned to intermittent theta burst stimulation (iTBS) or high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) groups. At the end of the treatments, 41 patients were at least partial responders (R) (MADRS score improvement of 25%) and 13 were non-responders (NR). Before treatment, the analysis of psychomotor capacities showed a higher level of performance in verbal fluency (VF), trail making test A (TMT) and handgrip strength (HGS) in responders. The R and NR groups did not differ in terms of depression, age, cognitive abilities or PMR scale. Our results show that psychomotor functioning is a pertinent marker and may help in predicting rTMS efficacy. We discuss the mechanisms involved in the identified psychomotor tasks in order to offer new insights into the understanding of the processes underlying rTMS treatment.

Introduction

Treatment resistance (i.e., failure of least two well conducted antidepressant therapies) is observed in more than 30% of patients experiencing major depressive disorder (MDD; De Raedt, Vanderhasselt, & Baeken, 2015). Moreover, compliance rates are estimated around 50% in MDD (Sawada et al., 2009).

Discontinuation of treatment and decreased compliance may be associated with the side effects of medication or a new treatment attempt (De Carlo, Calati, & Serretti, 2016). In many cases, these adaptations fail to prevent the development of treatment resistance and chronicity of the disease. In fact, around 20% of patients suffering from MDD present chronic features and resistance to several psychopharmacological interventions (Berlim, Van den Eynde, & Jeff Daskalakis, 2013; Rachid, 2018). In this context, the use of non-drug alternative therapies is relevant at different stages of the disease. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an effective and well tolerated adjuvant treatment for MDD (Donse, Padberg, Sack, Rush, & Arns, 2018; Mutz et al., 2019) with a patient compliance rate of 97% observed (60% in the case of more traditional medication) (Bulteau et al., 2017). This noninvasive brain stimulation technique is being increasingly used worldwide and is the subject of recently published international guidelines (J. P. Lefaucheur et al., 2020). The most widely used protocol is high frequency (10 Hz) stimulation on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC; Brunoni et al., 2017). Theta burst stimulation (50 Hz) also shows promise as a faster and cost-effective treatment. It obtained U.S. Food and Drug Administration (FDA) approval after it was demonstrated to be non-inferior to 10 Hz stimulation (Blumberger et al., 2018). However, there is still a need for objective predictive markers since only about 60% of the patients receiving a conventional rTMS protocol will show a therapeutic response. rTMS is time-consuming and costly (Etcheverrigaray et al., 2017), although it may be more cost-

effective than a third line of conventional treatment. For both economic and therapeutic reasons (first and foremost to offer suitable therapy and limit therapeutic wandering), it is crucial to identify prognostic factors to help practitioners to predict the outcome of a treatment accurately and determine which patients are more likely to respond to the rTMS technique. Clinical factors have already been identified, but less is known about neuropsychological, behavioral, and physiological factors with regard to this technique (Poleszczyk, Rakowicz, Parnowski, Antczak, & Świącicki, 2018; Weiduschat & Dubin, 2013).

Psychomotor retardation (PMR) is an important symptom to focus on since it constitutes an essential feature of MDD that has been identified for many years and is included in various contemporary classification systems (DSM 5; CIM-10). It is characterized by motor, cognitive and verbal components (Sobin & Sackeim, 1997). PMR has already been found to be linked to depression diagnosis and therapeutic response (Aftanas, Bazanova, & Novozhilova, 2018; D. Schrijvers et al., 2009), and this association was confirmed by neuroimaging (Kaymak et al., 2010). Although there are no 'gold standard' psychomotor tests in MDD to date, psychomotor deficits are fairly consistent and easily replicable, especially with regards to executive functioning and sensorimotor or cognitive processing speed (Lee, Hermens, Porter, & Redoblado-Hodge, 2012).

The left DLPFC plays a significant role in psychomotor functions as it involves the dorsal executive system in cognitive control during emotional regulation and could be associated with the deficits seen in MDD (Mayberg, 1997; Taylor et al., 2006). The left DLPFC is also the most common cortical region targeted in the treatment of depression by rTMS, since functional neuroimaging studies showed a decrease in the activity of this area in MDD (Akiyama, Koeda, Okubo, & Kimura, 2018).

The primary aim of our study was to test whether patients' psychomotor performances before application of a rTMS treatment are a good indicator of its subsequent efficacy. The second aim was to test the sensitivity of psychomotor symptoms to iTBS and 10Hz stimulation.

Method

Participants

Patients (n = 64) were recruited in a randomized, controlled, double-blind, single-center study carried out at the University Hospital of Nantes. The patients were randomly assigned to the iTBS or HF-rTMS groups.

The aim of this randomized controlled trial was to compare the efficacy of iTBS with that of 10 Hz high-frequency rTMS in a population of patients suffering from treatment-resistant unipolar depression. Moreover, this trial evaluated whether certain specific clinical or neuropsychological dimensions, objective measurements of psychomotor retardation, or event-distinct cortical excitability profiles could predict the efficacy of iTBS or HF-rTMS. In this paper, we will focus on psychomotor profiles established on the basis of objective measurements in order to differentiate responder and non-responder patients regardless of treatment arm.

Inclusion criteria were as follows: age between 18 and 75 years old; a current depressive episode considered major (defined by DSM-V); a MADRS score of >20; and failure to respond to two sequences of different antidepressants (at an effective dose level over a period of 6 weeks during the current episode).

Exclusion criteria were as follows: diagnosis of a bipolar disorder, schizophrenia, addiction or neurodegenerative disease; use of benzodiazepines (unless prescribed over 3

months earlier at a stable dosage); previous failure of electroconvulsive therapy (ECT); anticonvulsant treatment (except lamotrigine); contraindication to magnetic resonance imaging (MRI); contraindication to the practice of rTMS (history of convulsions, progressive neurological, and neurosurgical disorders); any prosthetic material or foreign body in situ; minors or persons deprived of liberty following a legal administrative decision to be hospitalized without consent, or in guardianship; pregnant woman or woman of child-bearing age who are not using contraception.

TMS protocol

-10 Hz protocol: 10 Hz; 20 min; 4 s per train; 28 s inter-train interval; 1600 pulses per day (40 trains of 40 pulses each).

-iTBS protocol: bursts of three pulses at a frequency of 50 Hz every 200 ms; therefore, at 5 Hz, delivery is made over 2 s and repeated every 10 s, 20 times in succession (Bulteau et al., 2017).

Stimulation target

The stimulation target was the left dorsolateral prefrontal cortex (junction of Brodmann areas 9 and 46), localized by Nexstim neuronavigation software (Eximia).

Ethics

This study allowed us to deepen the analysis of specific data from the randomized controlled trials Theta-Dep (NCT: NCT02376491).

This study was approved by the local Nantes Ouest IV Ethics Committee (reference: ID RCB N°2014-AO1918-39) and compiled following the principles of the Declaration of Helsinki

(final version 2004) and those of French legislation (article L1121-160 and L1126-7 of the Public Health Code). All patients gave written consent.

Measures

The primary endpoint in the Theta-Dep protocol was the number of responders per group who showed a decrease of at least 50% in the initial Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) score at the end of rTMS sessions. In the present study, the aim was not to test the efficacy of the technique but to focus on psychomotor capacities before treatment. This is why we chose to distinguish patients whose MADRS improved, even when the improvement was small – as long as it was clinically meaningful (greater than 25%) – from the ones who showed no effect of the stimulation.

The MADRS (Montgomery & Asberg, 1979) is a 10 item rating scale that measures the severity of depressive symptoms. These 10 items are scored from 0 (normal) to 6 (severe) with a total score range of 0 to 60.

We put together a battery of tests including measures of verbal, motor, and cognitive components of PMR:

1. Verbal fluency (VF): The test consisted in assessing the number of words from a given category that a participant was able to overtly generate within two minutes, avoiding repetitions. In the trial, participants were asked to produce words in a semantic category (animals) or phonetic category (words that start with the letter P). Alterations in fluency and prosody are typical findings in depressed patients (Bennabi et al., 2013). Many studies show deficits in verbal fluency in MDD (Kaymak et al., 2010; Trivedi & Greer, 2014).

2. Handgrip strength (HGS): We asked patients to use a handgrip and squeeze as hard as possible three times in order to attain maximum strength, this simple measurement being recognized as a relevant indicator of motor system (Calancie, Nordin, Wallin, & Hagbarth, 1987; Sasayama et al., 2012; Shah, Ogilvie, Goodwin & Ebmeier, 1997). On the one hand, Smith et al. (2018) observed lower handgrip strength in those with severe depression, which supports the interest of this measure (Ashdown-Franks et al., 2019). On the other hand, those with depressive symptoms might be likely to develop weaker handgrip strength, in so far as depression might cause decline in systemic physical functioning.
3. Isometric contraction at 50% (IC): Subjects were required to maintain 50% of their maximum strength for as long as possible. Direct feedback was provided to help them maintain the correct grip force on the handgrip (Thirugnanasambandam et al., 2011). This measurement is particularly interesting for evaluating concentration and motivation to carry out a motor task linked via the dopaminergic system (Staud, Robinson, & Price, 2005).
4. Finger tapping test (FTT) (D. Austin, McNames, Klein, Jimison, & Pavel, 2015): The test consists in pressing with index finger on the “space bar” during three 10-second trials and recording the average number of taps made. Each hand is tested separately, which is designed to analyze the impact of a cognitive double task on a simple motor task. The test evaluates sensory-motor function, which is an important predictor of cognitive and physical function and key to current and future health status. Finger tapping is a specific task often used to assess motor function in clinical settings. Alterations to fine motor speed evaluated with FTT are found in MDD (Meyer et al., 2006) and in Parkinson's Disease (PD) with motor alterations (Mitsi et al., 2017).

Additionally, TMS has been found to influence the FTT task and is used to evaluate its effectiveness (Shirota, Dhaka, Paulus, & Sommer, 2017).

5. Choice reaction time (CRT): In our test, the stimulus appeared indicating the right or the left of the screen. If the stimulus indicated right, the subject had to press "Q"; if the stimulus indicated left, the subject had to press "M". Simple reaction time (RT) is a measurement of the speed of response to the onset of a specific stimulus, whereas choice RT (CRT) forces the subject to discriminate a single response from multiple choices after the stimulus onset. Alterations are commonly found in MDD patients and associated with psychomotor retardation (Hoffstaedter, Sarlon, Grefkes, & Eickhoff, 2012).
6. Trail making test (TMT) (R. M. Reitan, 1971; Tombaugh, 2004): The TMT consists of two parts. TMT-A requires an individual to draw lines sequentially connecting 25 encircled numbers distributed on a sheet of paper. Task requirements are similar for TMT-B, except that the subject must alternate between numbers and letters (e.g., 1, A, 2, B, 3, C, etc.). The score for each part represents the amount of time required to complete the task. The TMT is one of the most popular neuropsychological tests and is included in most test batteries. It provides information on visual searching, scanning, speed of processing, mental flexibility, and executive functions (Tombaugh, 2004). Many studies have shown alterations in depressive patients and improvement with rTMS (Mak et al., 2018; D. M. Martin, McClintock, Forster, Lo, & Loo, 2017; Zhou et al., 2018).

The Salpêtrière retardation rating scale (SRRS) is specifically designed to assess PMR in depression, it focuses on motor and cognitive aspects of retardation. Widlöcher, who developed this scale, considered PMR as a unique global process including motor and physical observational disturbances. The SRRS has been used in a number of studies to measure the

severity of psychomotor retardation or to help predict response to antidepressant medication (Bennabi et al., 2013). This scale contains 15 items, each scored from 0 (normal) to 4 (severe) with a total score range of 0 to 60.

Data analysis

To explore the relationship between the aforementioned dependent variables before the beginning of the rTMS treatment, simple correlation was used as a first step.

Then, patient's response patterns are explored between responders (R) and non-responders (NR). The responders are characterized by a MADRS score improvement of >25% after rTMS sessions. ANOVA (one-way) was performed to compare responders and non-responders.

Student's t-tests was performed to compare the performances of each group (R, NR) before the stimulation and to test the effect of stimulation.

Results

The correlation analysis revealed a relationship between SRRS and MADRS ($r = 0.661$; $p < 0.001$), although correlations did not appear between SRRS and all psychomotor tests.

Of the 60 randomized patients in the trial, 54 completed all the psychomotor testing before treatment. There were 41 responders and 13 non-responders with an improvement of MADRS score $>25\%$. At baseline, responders showed significantly higher performances than non-responders in handgrip strength (R: 21.30 ± 9.11 ; NR: 15.46 ± 6.04 ; $p = 0.036$), TMT A (R: 43.71 ± 18.10 ; NR: 57.15 ± 27.26 ; $p = 0.045$), lexical verbal fluency (R: 26.10 ± 6.76 ; NR: 21.46 ± 6.80 ; $p = 0.036$) and categorial verbal fluency (R: 31.24 ± 7.32 ; NR: 25.38 ± 7.11 ; $p = 0.014$; Table 1).

Table 1- R vs. NR, R: responders; NR: non-responders; MADRS; Montgomery-Asberg depression rating scale; SRRS: Salpetrière retardation rating scale; MoCA: Montreal cognitive assessment; TMT: Trail making test; HGS: maximal voluntary contraction; IC: isometric contraction; RT: reaction time; FTT: finger tapping test; VFL: lexical verbal fluency lexical; VFS: semantic verbal fluency; bold type indicates significant results.

	R	NR	p	Cohen's d
Age	53.05 (13.40)	52.77 (14.28)	0.949	0.0205
MADRS	27.63 (6.21)	29.62 (4.91)	0.299	-0.3339
SRRS	22.25 (8.29)	25.23 (8.13)	0.270	-0.3615
MoCA	26.24 (2.80)	25.60 (3.13)	0.536	0.2218
TMT A (sec)	43.71 (18.10)	57.15 (27.26)	0.045	-0.6546
TMT B (sec)	94.05 (41.84)	115.67 (57.43)	0.153	-0.4763
VFL (words)	26.10 (6.76)	21.46 (6.80)	0.036	0.6851
VFS (words)	31.24 (7.32)	25.38 (7.11)	0.014	0.8059
Choice of RT (ms)	502.55 (112.37)	579.67 (141.52)	0.055	-0.6474
HGS (kg)	21.30 (9.11)	15.46 (6.04)	0.034	0.6940
IC (sec)	92.13 (56.56)	86.42 (45.94)	0.751	0.1052
FTT SD	56.44 (10.79)	55.31 (14.11)	0.767	0.0979
FTT SND	53.95 (9.01)	49.67 (11.86)	0.197	0.4309
FTT DD	51.49 (11.86)	46.42 (19.21)	0.271	0.3665
FTT DND	48.85 (12.18)	41.05 (16.99)	0.083	0.5822

In the responder subgroup, we observe a significant improvement of MADRS ($p < 0.001$) and SRRS ($p < 0.001$) scales, and in TMT A & B and verbal fluency ($p < 0.05$) Table 2 after treatment. Non-responders were better only on SRRS (before treatment: 25.23 (8.13) vs. after treatment: 20.31 (7.60); $p < 0.05$).

Table 2- R before and after rTMS treatment. R: responders; MADRS; Montgomery-Asberg depression rating scale; SRRS: Salpetrière retardation rating scale; MoCA: Montreal cognitive assessment; TMT: trail making test; VFL: lexical verbal fluency; VFS: semantic verbal fluency; bold type indicates significant results.

	R before rTMS	R after rTMS	p
MADRS	27.63 (6.21)	13.27 (6.78)	<0.001
SRRS	22.25 (8.29)	11.10 (7.57)	<0.001
MoCA	26.24 (2.80)	26.73 (3.51)	0.059
TMT A (sec)	43.71 (18.10)	38.27 (16.12)	0.030
TMT B (sec)	94.05 (41.84)	83.16 (35.66)	0.045
VFL (words)	26.10 (6.76)	30.62 (7.87)	<0.001
VFS (words)	31.24 (7.32)	33.92 (8.70)	0.021

Table 3- NR before and after rTMS treatment. NR: non-responders; MADRS; Montgomery-Asberg depression rating scale; SRRS: Salpetrière retardation rating scale; MoCA: Montreal cognitive assessment; TMT: trail making test; VFL: lexical verbal fluency; VFS: semantic verbal fluency; bold type indicates significant results.

	NR before rTMS	NR after rTMS	p
MADRS	29.62 (4.91)	27.15 (6.32)	0.077
SRRS	25.23 (8.13)	20.31 (7.60)	0.006
MoCA	25.60 (3.13)	25.61 (3.73)	0.887
TMT A (sec)	57.15 (27.26)	43.19 (25.45)	0.151
TMT B (sec)	115.67 (57.43)	105.48 (42.27)	0.577
VFL (words)	21.46 (6.80)	21.16 (7.26)	0.969
VFS (words)	25.38 (7.11)	24.83 (6.90)	0.906

Discussion

The aim of our study was to test whether psychomotor profile at the beginning of an rTMS treatment protocol in patients with MDD could be a relevant marker of this treatment's efficacy. For this primary objective, we sought to determine and compare psychomotor profiles in responders (R) and non-responders (NR) to the 10 Hz and iTBS treatments together, both techniques being equally effective and widely used in clinical practice. The secondary objective was the description of changes in psychomotor performances after a stimulation treatment.

We chose a specific cut-off score on the MADRS to assign patients to R and NR subgroups. In most research, the primary outcome measure to test the efficacy of treatment is the therapeutic response rate defined for responders by a decrease of at least a 50 % in the initial MADRS score at the end of TMS sessions. A 25% decrease is generally considered as only a partial response to treatment; but it is crucial to note that a partial response can have a significant impact on patients' daily lives. The presence of a response, even a partial one, can open the door to further improvements, have a positive impact on quality of life and provide indications for the pursuit of treatment using rTMS or tDCS neuromodulation techniques. Moreover the field is switching from a goal of complete remission to one of functional improvement in difficult-to-treat depression (Kraus, Kadriu, Lanzenberger, Zarate, & Kasper, 2019).

The most interesting finding is that psychomotor performances are useful for discriminating patients improving their depression level from those without any improvement. This result highlights the value of objective measurements, since the scales do

not allow the two groups to be distinguished. The analysis of psychomotor profiles in R and NR groups prior to treatment shows differences in several tests, suggesting that patients who have preserved psychomotor performances are more likely to respond to high frequency stimulation on the left DLPFC. The abilities preserved in the R group concern both motor and verbal components of psychomotor symptoms. Indeed, responders scored better on the trail making test (TMT) A, handgrip strength (HGS) and verbal fluency prior to treatment compared with non-responders. Age, level of depression and cognitive abilities did not explain observed differences between R and NR.

The trail making test (TMT) involves processes of visual search, motor speed and mental flexibility (Mak et al., 2018; Tombaugh, 2004). The TMT A is a motor speed and attentional sub-test that requires visual scanning, graphomotor speed, and visuomotor processing. The TMT B uses visual scanning capacities, graphomotor speed, working memory (in updating letter-number associations), inhibition (in triggering a letter or number sequence, and visuomotor processing speed to complete the task as quickly as possible) (Llinàs-Reglà et al., 2017). The TMT A score is most often subtracted from the TMT B one, which is more complex because it involves mental flexibility. Non-responding patients scored especially low on the motor speed component of this test.

Handgrip strength capacities were also lower in the NR group, which reinforces the finding of a higher baseline motor deficit in non-responders. This task has been described as a good predictor of the risk of presenting depressive symptoms (Ashdown-Franks et al., 2019; Ganasarajah et al., 2019; Zhao et al., 2020) and a decline in cognition, mobility and functional status (S.-Y. Lee et al., 2020; Rijk et al., 2016). Smith et al. (2018b) used maximal voluntary strength to demonstrate decline in physical function.

Verbal fluency tasks were also more impaired in the NR group. Tests of VF are commonly used in neuropsychology as a measurement of mnemonic processes and are a standard measurement of psychomotor retardation in depression (T. Liu et al., 2018; Mak et al., 2018; Thomas-Ollivier et al., 2017). Indeed, VF tasks allow the exploration of different capacities. Firstly, the accessibility of the semantic and lexical stocks commonly associated with cognitive alterations. The hypothesis of a cognitive deficit at the onset of impairment in NR is not supported by our study if we consider the absence of difference between R and NR in MoCA. Verbal fluency also reflects mental flexibility. The level of this ability could be the source of the NR group's deficit in switching from one cluster to another, although this alteration was not found in the part B of the TMT, which also involves flexibility. It is interesting to note is that VF requires an active self-initiated choice whereas, in the TMT, the subject is guided by alternation rules. This deficit underlying reduced performance in tasks requiring internal responses is frequently observed in Parkinson's disease and is associated with dopaminergic fronto-striatal deficits.

Several sources of evidence link psychomotor retardation to a deficit in dopaminergic pathways (Bennabi et al., 2013; Liu et al., 2017). A higher level of psychomotor retardation has been associated with reduced metabolic activities in the DLPFC, suggesting an important role of this cortical area in psychomotor functioning (Schrijvers, Hulstijn, & Sabbe, 2008), notably through TMS-related release in endogenous dopamine (Strafella, Paus, Barrett, & Dagher, 2001). Nevertheless, our findings are not in line with previous empirical and clinical observations that patients with psychomotor retardation could be good candidates for rTMS treatment (El Arfani et al., 2017) and that improvements in executive function are seen in many patients after rTMS (Iimori et al., 2019).

This raises the question of why a high degree of baseline impairment revealed by objective testing of psychomotor retardation can, on the contrary, be a marker of non-response to rTMS. The literature suggests that rTMS improves dopaminergic functions within the fronto-striatal network. Regarding more precisely the motor aspect of TMT A or simple motor activity according to the HGS test, one hypothesis could be that the alterations may be more profound within the pyramidal pathway. In addition, basal ganglia are not composed solely of dopaminergic circuits, and other systems not targeted by TMS may be altered. Non-responding patients may present larger and more severe impairment to networks underlying psychomotor functions and be more likely to respond to ECT, which is associated with a large and significant increase in gray matter volume of the accumbens nucleus, pallidum and putamen (J.-B. Belge et al., 2020). Thus, these markers could help in early discrimination of patients likely to benefit more from timely ECT rather than rTMS.

Other studies highlight the sensitivity of psychomotor symptoms in the distinction between responders and non-responders to treatment. Taylor et al. (2006) found a better performance at the baseline on verbal fluency and psychomotor speed in responders to 12 weeks of fluoxetine than in non-responders. Kaur et al. (2019) identified cognitive flexibility and verbal learning as potential predictors of favorable treatment response in young adults with depression.

Our secondary endpoint – the changes in psychomotor response marker after treatment – can provide insight to support this hypothesis. The analysis of treatment effect showed that performance in TMT A and B, as well as verbal fluency, were better in responders. Like many other studies, we observed an improvement in neurocognitive functions (El-Badri et al., 2001; Lage, Wiles, Shergill, & Tracy, 2016; Verdon, Saba, & Januel, 2004). Responding

patients also had dopaminergic improvement, which explains the improvement of their verbal and cognitive capacities.

An improvement of Salpetrière retardation rating scale (SRRS) was also observed in both R and NR subjects after treatment. The SRRS had already demonstrated its sensitivity for evaluating the effects of a treatment (Schrijvers et al., 2009). This is a very holistic assessment of psychomotor retardation that encompasses its three components: cognitive, motor and verbal. It is also well correlated with the overall depression score, according to MADRS, for example (S Bonin-Guillaume & Blin, 2006).

Correlations have shown links between all objective tests, but no correlation was observed with SRRS. This scale is associated with the MADRS assessment of depression level. The Salpetrière retardation rating scale is more closely linked with the affective part of depression than objective PMR observed by our tests. It is supposed to evaluate PMR more easily in clinical practice, although the items of the SRRS do not evaluate only PMR. We can see objectively that items like “rumination” affect PMR, but are more linked to the affective component of depression.

Some limitations in the present study need to be considered and the results should be examined with caution. To test the predictive effects of psychomotor functioning, a specific investigation on a larger population should be conducted. The sample size here was limited, particularly in the NR subgroup. Predictive analyses should be based on a larger number of patients to explore the predictive dimension of PMR symptoms in the efficacy of neurostimulation treatment.

In summary, response to rTMS was specified by psychomotor retardation tests such as the hand grip test and verbal fluency at baseline. rTMS can improve moderate psychomotor

deficit in responders, but patients with higher psychomotor retardation at baseline may benefit more from other strategies like ECT, for example, or psychotropic drugs that enhance dopaminergic transmission. To conclude, objective, simple, and inexpensive psychomotor tests show promise for identifying patients that would derive a clinical benefit from rTMS and may thus help in personalizing the therapeutic strategy.

2. Résultats

Les résultats montrent une différence entre les deux groupes au niveau de la fluence verbale, la force maximale et le TMT A. L'ERD ne permet pas de distinguer les deux groupes, les deux groupes présentent des scores d'ERD similaires. De la même façon, les deux groupes possèdent des scores de MADRS et à la MoCA semblables.

Sur l'ensemble de la population, les corrélations ne sont pas significatives entre les tests comportementaux et l'échelle de l'ERD. D'autre part, l'ERD est significativement corrélée à la MADRS.

On observe une amélioration significative de l'ERD avant et après traitement dans les deux groupes. Cette amélioration ne se dégage pas à travers les tests comportementaux chez les patients non-répondeurs. Les patients répondeurs ont quant à eux une amélioration globale au niveau des tests.

3. Discussion et conclusion

Le ralentissement psychomoteur semble un indicateur pronostique pertinent. En effet, nous avons pu montrer qu'un niveau d'altération moins élevé en fluence verbale, force maximale et au TMT A seraient annonciateurs d'une réponse positive à la rTMS. Il semblerait donc que dans le cadre de la dépression unipolaire, les composantes motrices et verbales du ralentissement psychomoteur soient les plus sensibles et pertinentes. Cependant les résultats observés par Brakemeier et al. (2008) montraient, avec une mesure du ralentissement psychomoteur par l'échelle de CORE, que plus les patients étaient ralentis mieux ils répondaient à la rTMS. Cela va l'encontre de nos résultats qui montrent qu'une préservation

des fonctions motrice et verbale est un indicateur de bonnes réponses. Nos résultats semblent plus en accord avec les données de Abo Aoun et al. (2019). Cependant l'étude de Brakemeier et al. (2008) ne se base que sur l'évaluation du ralentissement psychomoteur via l'échelle de CORE, comme nos résultats le montrent, les échelles ne semblent pas sensibles en ce qui concerne la distinction des patients répondeurs et non-répondeurs.

De plus, nos mesures de la composante motrice, à travers la force maximale et le TMT A, ne renvoient pas nécessairement aux mouvements qui sont très peu sollicités au sein de ces différentes tâches. En effet, la force maximale isométrique renvoie à une production de force mais n'indique pas nécessairement d'altération quant à la coordination des articulations et des muscles. Le test de finger tapping ne démontre aucune différence entre les deux groupes, ce qui pourrait indiquer que la coordination n'est pas altérée. La plus faible vitesse d'exécution au TMT A pourrait aussi s'expliquer par la moindre capacité à produire de la force.

Nous nous sommes intéressés aux liens possibles entre les tests objectifs et les échelles plus globales. Les analyses ont révélé des corrélations significatives entre tous les tests comportementaux mais aucune corrélation avec l'ERD. L'ERD était cependant corrélé significativement avec la sévérité de la dépression comme lors de notre étude 1. Dans le cadre de la dépression unipolaire, l'ERD semble davantage mesurer des dimensions affectives de la dépression. Les tests comportementaux semblent plus appropriés à l'évaluation du ralentissement psychomoteur dans la dépression unipolaire.

Aucune différence sur l'ERD n'a été constatée entre les deux groupes, ce qui semble indiquer que la mesure globale du ralentissement psychomoteur via l'ERD ne serait pas suffisamment sensible pour discriminer les répondeurs des non-répondeurs. Bien que l'ERD soit composé de 6 items se rapportant au comportement moteur et verbal (coté de 0 à 4), on

retrouve dans les items les plus altérés principalement : l'intérêt, la fatigue et la rumination. Il semble envisageable sur la base de ces observations et de la corrélation significative entre l'ERD et la MADRS que l'ERD soit une évaluation qui mesure dans la dépression unipolaire des composantes plus affectives que psychomotrices.

On observe cependant une diminution du score d'ERD même chez les patients ne présentant pas d'amélioration de la symptomatologie dépressive. L'évaluation du ralentissement psychomoteur renvoie principalement à des facettes observables, qui peuvent donc être cotées à l'aide de cette échelle d'hétéro-évaluation. Cette diminution du score d'ERD en l'absence d'amélioration de la symptomatologie dépressive pourrait indiquer l'amélioration de ces facettes observables comme par exemple les mouvements du tronc et de la tête. Ces éléments n'ont en aucun cas été évalués à travers nos tests, ce qui expliquerait pourquoi nous n'observons pas cette amélioration au sein des tests comportementaux. Il semble essentiel de poursuivre les recherches avec d'autres tests surtout que cette amélioration même minime pourrait être un indicateur d'une amélioration futur de la symptomatologie dépressive.

Les patients présentant une amélioration de la symptomatologie dépressive obtiennent après traitement de meilleurs scores aux différents tests comportementaux. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Abo Aoun et al. (2019), qui observe aussi de meilleurs scores sur des tests cognitifs principalement chez des sujets présentant une amélioration de la symptomatologie dépressive.

Bien que nos résultats soient novateurs et intéressants, il serait nécessaire de les reproduire à plus grande échelle afin de pouvoir tester les effets prédictifs du ralentissement

psychomoteur. La taille de notre échantillon était ici limitée, en particulier dans le sous-groupe des patients non-répondeurs au traitement.

DISCUSSION GENERALE

Le ralentissement psychomoteur est un symptôme central dans la dépression. Sa mesure s'est pendant longtemps limitée à l'observation clinique, avant la création dans les années 1980 d'échelles d'hétéro-évaluations. Ces échelles apportent une mesure globale de l'ensemble des facettes du ralentissement psychomoteur. Cependant, leur utilisation reste bien souvent juste un indicateur dans la description de la dépression. De nombreux tests ont par la suite été utilisés dans le but de quantifier plus précisément les différentes composantes du ralentissement psychomoteur. A l'heure actuelle, de nombreuses questions persistent sur l'utilisation de ces mesures. Aucune recommandation n'existe pour le moment concernant les tests les plus pertinents et sensibles. Il semble pourtant essentiel d'apporter des réponses à ces questions que ce soit par rapport à sa valeur diagnostique ou pronostique.

Ce travail apporte des éléments essentiels et confirme nos hypothèses concernant le ralentissement psychomoteur. A savoir, que le ralentissement psychomoteur est un indicateur pertinent dans la distinction des patients unipolaires et bipolaires ainsi que dans la distinction des patients répondeurs et non-répondeurs à un traitement par rTMS. Il montre au sein de nos deux études qu'il est marqueur sensible et pertinent tant d'un point de vue diagnostique que pronostique.

En ce qui concerne sa valeur diagnostique, de nombreuses études montrent des différences entre l'expression du ralentissement psychomoteur dans la dépression unipolaire et bipolaire (Sasayama et al., 2012 ; Mak et al., 2018 ; Liu et al., 2018). Cependant les tests les plus sensibles et utilisables en pratique clinique n'ont pas encore été identifiés. Cette distinction

constitue un enjeu majeur. Comme nous avons pu le montrer précédemment, environ la moitié des patients bipolaires présentent un épisode dépressif en guise de premier épisode, amenant bien souvent à un diagnostic de dépression unipolaire erroné. Notre première étude visait à apporter des outils simples et utilisables en pratique clinique à cette distinction.

En ce qui concerne sa valeur pronostique, elle a déjà été démontrée comme un outil intéressant dans de nombreux traitements médicamenteux comme pour la fluoxétine (Taylor et al., 2006) ou encore la mirtazapine (Tsutsumi et al., 2016). La présence d'un ralentissement psychomoteur prononcé serait annonciatrice d'une bonne réponse à l'ECT (Diermen et al., 2019). Comme nous avons pu le voir précédemment, beaucoup de travaux se sont intéressés à la détermination de variables prédictives (Miljevic, Bailey, Herring, & Fitzgerald, 2019; Rakowicz et al., 2018). Cependant, très peu d'études se sont intéressées à la valeur pronostique du ralentissement psychomoteur concernant les traitements par neuromodulation tel que la rTMS (Brakemeier et al., 2007 ; Abo Aoun et al, 2019 ; Fitzgerald et al., 2012). Le ralentissement psychomoteur constitue pourtant un symptôme de choix de par la multitude de mesure possible. La rTMS est aujourd'hui un traitement principalement destiné aux patients résistants aux traitements médicamenteux. Tous les patients ne pouvant pas bénéficier de cette technique qui pourtant a fait ses preuves (Lefaucheur et al., 2020), il convient d'apporter des éléments afin d'orienter au mieux les patients vers la thérapeutique adaptée et d'éviter ainsi l'errance thérapeutique. Notre seconde étude visait à identifier les composantes du ralentissement psychomoteur annonciatrices d'une bonne réponse à la rTMS.

Elle questionne aussi la place des différentes mesures de ce ralentissement psychomoteur dans la dépression à travers les échelles et les tests comportementaux.

Lors de l'étude 1, nous avons montré que le ralentissement psychomoteur, mesuré par l'échelle de ralentissement dépressif (ERD), était plus prononcé chez les patients bipolaires en phase dépressive que chez les patients unipolaires. Ce ralentissement psychomoteur est associé à une altération cognitive plus importante chez les patients bipolaires. La distinction entre la dépression unipolaire et la dépression bipolaire est une distinction diagnostique importante qui oriente la prise de décision thérapeutique. Comparativement aux données de la littérature déjà présente, notre étude 1 met en lumière la sensibilité du ralentissement psychomoteur dans la distinction de ces deux pathologies, notamment lorsque les patients sont atteints de dépression sévère (MADRS UD : 28.5 ± 5.4 ; BD : 30.7 ± 5.9). L'analyse des items n'a cependant pas révélé de différence entre les deux populations, ce qui semble indiquer que l'ERD n'est pas en mesure de distinguer les facettes du ralentissement psychomoteur les plus altérées dans la dépression bipolaire.

Notre seconde étude, afin d'identifier des fonctions altérées précises, se base sur des mesures comportementales. En effet, lors de notre seconde étude, nous nous sommes intéressés à l'apport pronostique du ralentissement psychomoteur dans le cadre d'un traitement par rTMS. Nous avons montré que des altérations importantes au niveau verbal et moteur pouvaient être annonciatrices d'une non-réponse à la rTMS.

Sur la base de ces observations, cette thèse atteste qu'en pratique clinique l'évaluation du ralentissement psychomoteur et de l'intégralité de ses composantes est essentielle. Il existe certes l'échelle de la manie de Young ou la check list de l'hypomanie (CLH 32 ; Meyer, 2007) mais ces échelles ne mesurent pas le ralentissement psychomoteur et ne sont pas adaptées à la phase de dépression bipolaire. Comme nous l'avons vu précédemment, les échelles qui mesurent le ralentissement sont au nombre de trois. Cependant seul l'ERD

mesure le ralentissement idéique qui inclus les composantes verbale et cognitive du ralentissement. La MoCA apporte une mesure complémentaire en mesurant le statut cognitif plus précisément. Les différences cognitives existent et sont répertoriées dans la littérature (Mak et al., 2018 ; Liu et al., 2018). Cependant aucune recommandation clinique n'a été abordée pour le moment afin de distinguer la dépression bipolaire de la dépression unipolaire.

Des seuils existent déjà concernant l'ERD et la MoCA. En effet, Pier et al. (2004 ; cité par Lefebvre, 2015) ont instauré un cut-off à 20 afin de distinguer les patients ralentis des non-ralentis. La MoCA préconise un score égale ou supérieur à 26 qui indiquerait l'absence d'altération cognitive (Nasreddine et al., 2005). Nos résultats montrent que l'altération cognitive est plus importante chez les patients bipolaires avec une moyenne de 23.68 ± 4.84 , comparativement aux patients unipolaires (26.21 ± 2.87). Il semblerait donc que les patients bipolaires soient plus enclins à présenter un déficit cognitif comme décrit par la tâche. Le pourcentage plus élevé de patients bipolaires ralentis dans notre étude (score >20 ; BD : 85% ; UD : 59,3%), ainsi que les moyennes observées (UD : 22.51 ± 9.18 ; BD : 28.40 ± 9.73) semblent indiquer que la présence d'un ralentissement psychomoteur mesuré par l'ERD serait une piste intéressante afin de déceler la dépression bipolaire.

Un score inférieur à 26 à la MoCA associé à un score d'ERD supérieur à 20 (seuil décrit par Lefebvre en 2015 pour définir les patients ralentis) pouvant indiquer la présence d'un facteur de risque plus important de bipolarité même en l'absence d'épisodes hypo/maniaques dans les antécédents du patient. Ces indications associées aux caractéristiques cliniques reconnues comme des facteurs de risque de développer une dépression bipolaire, notamment (1) des antécédents familiaux de BD ou de troubles affectifs, (2) un âge précoce d'apparition (moins de 25 ans), (3) une récurrence (plus de 4 épisodes), (4) un trouble de l'usage de

substances, et (5) des symptômes psychotiques, pourraient permettre un diagnostic plus précoce de celle-ci. Nos résultats apportent des informations intéressantes à l'aide au diagnostic précoce de la dépression bipolaire.

En ce qui concerne le choix d'un traitement adapté dans la dépression unipolaire, il semble essentiel d'évaluer conjointement les composantes verbales et motrices du ralentissement psychomoteur. Pour cela, les tests les plus appropriés semblent être la fluence verbale, le TMT A et la force maximale. Dans la fluence verbale, la tâche de fluence lexicale selon les travaux menés serait davantage dépendante du lobe frontal, tandis que la tâche de fluence catégorielle serait dépendante du lobe temporal. La simple production de mots dans ces deux tâches, comme nous l'avons mesuré dans l'étude 2, renvoie à une mesure à la fois de capacités verbale et cognitive. Nos résultats ne montrent aucune altération présente chez les patients répondeurs à la rTMS comparativement aux normes préconisées par la tâche (Carderbat et al., 1990). Tandis que le TMT A correspond à une mesure de la motricité fine que nos résultats indiquent une altération présente même chez les patients répondeurs mais moins importante que chez les non-répondeurs (Tombaugh, 2004). De plus, les normes concernant les lésions cérébrales indiquent qu'un temps au TMT A de plus de 40 secondes est révélateur de lésions cérébrales (Reitan, 1979). Nos patients répondeurs ont obtenu une moyenne de 43.71 ± 18.10 comparativement aux non-répondeurs qui présentent des altérations plus importantes avec une moyenne de 57.15 ± 27.26 . La force maximale en handgrip est une mesure isométrique qui renvoie à la production de force. Concernant les normes en vigueur par le Camry Electronic Hand Dynamometer Instruction manual (Wood, 2012), les résultats obtenus chez les patients répondeurs correspondent aux recommandations pour les femmes en bonne santé (avec une moyenne de 21.30 ± 9.11). Cependant, lors de notre étude nous n'avons pas séparé les hommes des femmes, les

différences de normes en force maximale entre les hommes et les femmes nous amènent à ne pas recommander la tâche. En effet, il semble plus prudent de ne pas conseiller pour ces raisons la force maximale.

Dans la pratique clinique, il semble intéressant d'utiliser le TMT A et la fluence verbale. Plusieurs raisons à cela : 1- praticité d'utilisation (une simple feuille de papier) ; 2- la force maximale est corrélée à la fluence verbale et à la vitesse en TMT A. Il semble qu'obtenir des scores en fluence verbale et au TMT A proches des normes, à savoir : proche ou inférieur à 40 secondes pour le TMT A (Reitan, 1979), proche ou supérieur à 25 mots en fluence lexicale et proche ou supérieur à 30 mots pour la fluence catégorielle (Cardebat, 1990), puisse aider à la préconisation d'un traitement par rTMS.

Des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer nos résultats et de pouvoir établir des recommandations claires et précises.

L'explication de ces résultats sont à compléter par d'autres études permettant d'explorer les bases neurobiologiques. Comme il a déjà été exposé, plusieurs pistes de recherche existent concernant les explications biologiques du ralentissement psychomoteur dans la dépression. Afin d'apporter des pistes d'explications, partons de l'explication la plus régulièrement évoquée. Le ralentissement psychomoteur serait principalement lié à des anomalies du système dopaminergique. Dans leur revue systématique, Bennabi et al. (2013) suggèrent que la neurobiologie du ralentissement psychomoteur dans la dépression serait dû à des altérations structurelles des circuits des ganglions de la base.

La dopamine est un neurotransmetteur clé du circuit de récompense. On observe deux voies principales au sein de celui-ci : composant le système nigro-strié, dont les neurones dopaminergiques jouent un rôle dans l'initiation des mouvements volontaires ; il fait partie du

système extrapyramidal directement impliqué dans le contrôle de la motricité. Au sein de cette voie, la substance noire projette au sein du putamen et du globus pallidus. La seconde voie, est composée du système méso-limbique, projection des neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le système limbique et particulièrement le noyau accumbens, l'hippocampe, le septum et l'amygdale, et méso-cortical, projection du ATV vers le cortex cérébral. Formant tout deux le système méso-cortico-limbique, celui-ci est impliqué dans le contrôle des émotions, des fonctions cognitives et exécutives, le contrôle de soi, et par les neurones méso-accumbens, est directement lié à la motivation et le circuit de récompense.

Bien que la dépression unipolaire et bipolaire présentent les mêmes critères diagnostiques, ainsi que des altérations de la substance blanche similaires (Manelis et al., 2020), des études montrent des schémas d'activation différents notamment au niveau du cortex préfrontal ventrolatéral (Feng et al., 2021; Manelis, Iyengar, Swartz, & Phillips, 2020). L'étude de Feng et al. (2021) associait aux observations par fNIRS une tâche concomitante de fluence verbale. Les différents schémas d'activation s'observaient lors de la tâche qui comme nous l'avons démontré est une mesure sensible du ralentissement psychomoteur. Force de constater que les données récentes de la littérature sont peu nombreuses et que les approches mises en œuvre sont excessivement coûteuses ce qui démontre l'intérêt de notre étude notamment pour son applicabilité dans la pratique clinique.

Les différences observés au sein de notre 1^{ère} étude, avec un ralentissement psychomoteur plus prononcé chez les patients bipolaires pourraient s'expliquer par des atteintes cérébrales différentes, notamment au niveau des circuits de la récompense (Jiang et al., 2018). Le système dopaminergique ATV-VS est essentiel dans la mise en place d'une variété de comportements motivés et de cognition. Nos résultats mettent en évidence des altérations cognitives plus importantes dans la dépression bipolaire. Par conséquent, une

activation au repos plus faible de la voie ATV-VS pourrait expliquer un le ralentissement psychomoteur plus important observé chez les patients bipolaires. Selon l'étude longitudinale de Jiang et al. (2018), les patients bipolaires en phase dépressive, avant d'avoir été sujets à des épisodes maniaques, diffèrent déjà des patients unipolaires notamment au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) gauche et du striatum ventral gauche au repos. L'ATV et le noyau accumbens (partie principale du striatum ventral) sont des nœuds mésolimbiques clés dans le circuit de la récompense (Haber, 2014) qui sont reliés par le faisceau médian du cerveau. Les projections de dopamine de l'ATV vers le noyau accumbens représentent la principale voie du circuit de la récompense. Des aspects importants du traitement de la récompense sont codés par des neurones dopaminergiques provenant de l'ATV et se projetant vers le striatum ventral (VS) via la voie mésolimbique.

En ce qui concerne les traitements par rTMS, l'étude de Ge, Downar, Blumberger, Daskalakis, & Vila-Rodriguez (2020) cible le rôle du cortex cingulaire antérieur du cortex pariétal latéral dans les traitements par rTMS au niveau du DLPFC gauche. Ils montrent qu'une activité plus forte de ces deux zones serait associée à une plus grande amélioration clinique. Le cortex cingulaire antérieur est une zone connectée notamment à l'amygdale et au noyau accumbens. Il est impliqué dans certains processus cognitifs comme la sélection de la réponse motrice ou encore dans des processus émotionnels. L'objectif de l'étude de Ge et al. (2020) était d'apporter des indicateurs de réponse à la rTMS. Les résultats de Ge et al. (2020) pourraient donc expliquer en partie la physiopathologie des patients non-répondeurs, et par la même occasion la présence d'une altération plus grande dans les composantes motrices et verbales du ralentissement psychomoteur. L'hypothèse que les altérations seraient plus profondes au sein de la voie pyramidale et donc pas atteintes par la rTMS chez les non répondeurs, semble plausible. Les ganglions de la base ne sont pas uniquement composés de

circuits dopaminergiques et d'autres systèmes non ciblés par la rTMS peuvent être altérés. Ces patients ralentis seraient alors potentiellement plus susceptibles de répondre à l'ECT qui est associé à une augmentation importante et significative du volume de matière grise du noyau accumbens, du pallidum et du putamen (Belge et al., 2020).

L'évaluation systématique du ralentissement psychomoteur par l'ERD, la MoCA, la fluence verbale ainsi que le TMT, tout au long du suivi d'un patient présentant un épisode dépressif pourrait être une aide utile pour l'orientation thérapeutique et l'aide au diagnostic. En effet, la passation précoce de tests comportementaux évaluant le ralentissement psychomoteur chez les patients dépressifs pourrait notamment permettre l'accès précoce à la rTMS afin d'éviter la souffrance des patients et de limiter le passage à la chronicité. Si possible une remédiation des fonctions psychomotrices pendant et après la survenue d'un épisode. Cette remédiation pourrait permettre de diminuer le risque de récurrence.

LIMITES ET PERSPECTIVES

Les résultats de nos différentes études, bien qu'ils apportent des éléments tangibles quant à la compréhension de la dépression ainsi que des apports cliniques importants en ce qui concerne les aspects diagnostiques et pronostiques du ralentissement psychomoteur dans la dépression, possèdent leurs limites. En effet, il s'agit là d'études cliniques, dans lesquelles il nous est impossible de contrôler l'ensemble des variables. Outre, la difficulté parfois du recrutement, nos populations présentent bien souvent des âges très divers, ainsi que des parcours de vie et des éléments psychosociaux que nous ne pouvons contrôler. Mais cela fait aussi la force et l'intérêt de ce travail. En effet, comme nous l'avons souvent souligné, le terme « dépression » englobe différents types de dépressions et la diversité des profils cliniques est représentative de toute l'hétérogénéité qu'il est possible de rencontrer en pratique clinique.

Nous savons également que le nombre limité des patients recrutés représente une limite importante à notre travail et il serait nécessaire de reproduire ces études sur des cohortes afin de confirmer nos résultats.

Lors de l'étude 1, bien que celle-ci soit à la fois une force, l'absence de tests comportementaux peut être vu comme une limite. En effet, nous avons pu voir que l'ERD dans la dépression unipolaire n'était pas corrélée aux tests comportementaux, qu'en est-il pour la dépression bipolaire ? L'ERD, avec toutes les limites qu'il comporte, reste un outil important pour la distinction des patients unipolaires et bipolaires, cependant on peut questionner sa pertinence en ce qui concerne la mesure exacte du ralentissement psychomoteur. Il semble alors essentiel de réaliser des études complémentaires avec des tests plus ciblés.

Au sein de la seconde étude, nous avons opté pour une diminution de 25% de la MADRS après traitement afin d'étudier les patients à la fois répondeurs et partiellement répondeurs à la rTMS. Bien que les patients partiellement répondeurs présentent aussi une amélioration significative, ils sont dans la plupart des études considérés comme non-répondeurs. N'engageant que moi, il me semble que l'amélioration même partielle constitue un début de réponse intéressant. De plus, nos résultats mettent en avant une amélioration du ralentissement psychomoteur chez ces patients, amélioration qui pourrait être annonciatrice d'une future rémission avec consolidation du traitement par rTMS.

Bien que les tests nous permettent une compréhension des différentes fonctions altérées dans le ralentissement psychomoteur, une future étude qui associerait les tests à de l'excitabilité corticale serait intéressante afin de mieux comprendre les mécanismes du ralentissement psychomoteur. En effet, l'excitabilité corticale correspond à la propriété du cortex à produire une activité neuronale à partir de son exposition à une stimulation. Sa mesure consiste à étudier la réactivité neuronale à une impulsion magnétique ou à une décharge électrique. On utilise la TMS afin d'étudier cette caractéristique pour les zones les plus superficielles du cortex, notamment à travers l'évaluation de l'excitabilité du cortex moteur. Elle permet l'enregistrement de potentiels évoqués moteurs dont l'amplitude dépend de l'intensité de la réponse. A travers cette technique il est possible de mesurer le seuil moteur, le temps de conduction, l'amplitude du potentiel évoqué moteur, la période de silence et la conduction transcallosale.

- Temps de conduction moteur global (TCT) : latence de la réponse musculaire
- Temps de conduction moteur central (TCC) : conduction et gaine de myéline

- Période de silence : Reflète des mécanismes inhibiteurs dans le cortex moteur médié par GABA B
- Conduction transcallosale : fibres calleuses

Au-delà de la compréhension même du ralentissement psychomoteur dans la dépression, l'association des tests de l'excitabilité corticale à travers le potentiel évoqué moteur, permettrait une approche heuristique d'intérêt général concernant les tests et leurs sous-jacents neurobiologiques.

CONCLUSION

Le ralentissement psychomoteur est considéré comme un symptôme à travers de multiples pathologies. Il se caractérise par un ralentissement moteur, verbal et cognitif. Cette thèse démontre l'importance de l'évaluation de l'ensemble des composantes du ralentissement psychomoteur au sein de la pratique clinique et atteste de sa valeur pronostique et diagnostique dans la dépression.

A travers l'étude 1, nous avons démontré qu'il était possible de distinguer la dépression unipolaire de la dépression bipolaire sur la base de l'évaluation du ralentissement psychomoteur. Nos résultats montrent qu'un ralentissement psychomoteur mesuré par l'ERD prononcé associé à un statut cognitif faible mesuré par la MoCA pourrait être un marqueur de bipolarité même en l'absence d'épisode hypo/maniaques. Cela constitue une avancée majeure en termes de diagnostic.

L'étude 2, nous a permis d'identifier des marqueurs déterminant dans la distinction des profils des patients répondeurs aux traitements par rTMS. En effet, le ralentissement psychomoteur s'avère être un indicateur sensible à cette distinction lorsqu'il est mesuré par des tests comportementaux tel que la fluence verbale, le TMT A et la force maximale. La préservation de ces capacités est annonciatrice d'une bonne réponse à la rTMS. Cette identification est essentielle pour la prise en charge des patients dépressifs.

L'ensemble de nos résultats montrent que dans la dépression unipolaire la mesure du ralentissement psychomoteur par l'ERD est corrélée à la sévérité de la dépression mesurée par la MADRS. Tandis que l'étude 1 a montré que le ralentissement psychomoteur mesuré par l'ERD dans la dépression bipolaire était corrélé avec le statut cognitif mesuré par la MoCA. Ces

observations apportent des indications importantes quant à l'expression du ralentissement psychomoteur dans les dépressions unipolaire et bipolaire.

En conclusion, la mesure du ralentissement psychomoteur semble essentielle tant pour son apport diagnostique que pronostique. Elle se devrait d'être systématique dans la pratique clinique et ce pour l'ensemble de ses composantes.

Des études complémentaires restent nécessaires afin de préciser nos résultats. Néanmoins, nos résultats permettent de mettre en évidence l'importance du ralentissement psychomoteur dans la dépression.

REFERENCES

- Abo Aoun, M., P Meek, B., & Modirrousta, M. (2019). Cognitive profiles in major depressive disorder: Comparing remitters and non-remitters to rTMS treatment. *Psychiatry Research*, 279(July), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.007>
- Abrams, R., & Taylor, M. A. (1980). A comparison of unipolar and bipolar depressive illness. *American Journal of Psychiatry*, 137(9), 1084–1087. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.9.1084>
- Aftanas, L. I., Bazanova, O. M., & Novozhilova, N. V. (2018). Posture-Motor and Posture-Ideomotor Dual-Tasking: A Putative Marker of Psychomotor Retardation and Depressive Rumination in Patients With Major Depressive Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(March), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00108>
- Akiskal, H. S. (2005). Bipolar depression: Focus on phenomenology. *Journal of Affective Disorders*, 84(2–3), 105–106. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.12.002>
- Akiyama, T., Koeda, M., Okubo, Y., & Kimura, M. (2018). Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, 231(September 2017), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.010>
- Albaret, J.-M., Corraze, J., Soppelsa, R., & Golly, V. (2012). Psychiatrie et psychomotricité. Retrieved from <http://www.psychomot.ups-tlse.fr/Albaret2012-2.pdf>
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., & Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94(2), 87–93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09830.x>
- Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P., Goodall, J., & Hetrick, S. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain and Behavior*, 6(10), 1–12. <https://doi.org/10.1002/brb3.527>
- Altshuler, L. L., Ventura, J., Van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56(8), 560–569. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.002>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*.
- Arnold, L. M. (2008). Understanding Fatigue in Major Depressive Disorder and Other Medical Disorders. *Psychosomatics*, 49(3), 185–190. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.psy.49.3.185>
- Ashdown-Franks, G., Stubbs, B., Koyanagi, A., Schuch, F., Firth, J., Veronese, N., & Vancampfort, D. (2019). Handgrip strength and depression among 34,129 adults aged 50 years and older in six low- and middle-income countries. *Journal of Affective Disorders*, 243(June 2018), 448–454. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.036>
- Austin, D., McNames, J., Klein, K., Jimison, H., & Pavel, M. (2015). A statistical characterization of the finger tapping test: Modeling, estimation, and applications. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 19(2), 501–507. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2384911>
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.3.200>
- Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., ...

- Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(2), 113–119. <https://doi.org/10.1159/000083170>
- Bearden, C. E., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V., & Soares, J. C. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Research*, *142*(2–3), 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.010>
- Belge, J.-B., Van Diermen, L., Schrijvers, D., Sabbe, B., Constant, E., de Timary, P., ... van Eijndhoven, P. (2020). The basal ganglia: A central hub for the psychomotor effects of electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, *265*, 239–246. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.033>
- Belge, J. B., Van Diermen, L., Sabbe, B., Moens, J., Morrens, M., Coppens, V., ... Schrijvers, D. (2021). Improvement of psychomotor retardation after electroconvulsive therapy is related to decreased IL-6 levels. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *105*(October 2020), 110146. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110146>
- Belge, J. B., Van Diermen, L., Schrijvers, D., Sabbe, B., Constant, E., de Timary, P., ... van Eijndhoven, P. (2020). The basal ganglia: A central hub for the psychomotor effects of electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, *265*(January), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.033>
- Belmaker, R., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc080186>
- Belmonti, V., & Cioni, G. (2014). La motricité spontanée du nouveau-né comme outil diagnostique et son rôle dans la prise en charge précoce. *Motricite Cerebrale*, *35*(4), 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.motcer.2014.10.001>
- Belvederi Murri, M., Triolo, F., Coni, A., Tacconi, C., Nerozzi, E., Escelsior, A., ... Amore, M. (2020). Instrumental assessment of balance and gait in depression: A systematic review. *Psychiatry Research*, *284*(November 2019), 112687. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112687>
- Benazzi, F. (2004). Melancholic outpatient depression in Bipolar-II vs. unipolar. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *28*(3), 481–485. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.014>
- Benazzi, F., & Akiskal, H. (2005). Irritable-hostile depression: Further validation as a bipolar depressive mixed state. *Journal of Affective Disorders*, *84*(2–3), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.07.006>
- Bennabi, D., Vandell, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Review Article Psychomotor Retardation in Depression : A Systematic Review of Diagnostic , Pathophysiologic , and Therapeutic Implications, 2013.
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Jeff Daskalakis, Z. (2013). Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*, *38*(4), 543–551. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
- Beuzon, G., Timour, Q., & Saoud, M. (2017). Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) : les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique dans le traitement du trouble dépressif majeur. *Encephale*, *43*(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.11.002>
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., ... Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, *391*(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Bonin-Guillaume, S., & Blin, O. (2006). Le ralentissement psychomoteur chez le sujet âgé dépressif: intérêt d'une approche dimensionnelle. *NPG Neurologie - Psychiatrie -Gériatrie*, *6*(36), 31–38. [https://doi.org/10.1016/S1627-4830\(06\)75281-3](https://doi.org/10.1016/S1627-4830(06)75281-3)
- Bonin-Guillaume, Sylvie. (2008). Mise en évidence d'un ralentissement à la dépression chez le sujet âgé, *6*(2),

- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., As, G., Eryavuz, A., Ogut, M., & Alkan, M. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders, 9*, 468–477.
- Bourdain, F., Tir, M., & Trocello, J. M. (2013, September 1). Les syndromes parkinsoniens: De l'analyse sémiologique au diagnostic nosologique. *Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.09.017>
- Brakemeier, E. L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., & Bajbouj, M. (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research, 41*(5), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.01.013>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine, 9*(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Brunelin, J., Poulet, E., Boeue, C., Zeroug-Vial, H., D'Amato, T., & Saoud, M. (2007). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: A review. *Encephale, 33*(2), 126–134. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(07\)91542-0](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(07)91542-0)
- Brunelin, J., Poulet, E., Marsella, S., Bediou, B., Kallel, L., Cochet, A., ... Saoud, M. (2008). Un deficit de memoire de la source specifique chez les patients schizophrenes compares à des volontaires sains et des patients presentant un episode depressif majeur. *Revue Europeenne de Psychologie Appliquee, 58*(2), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2006.05.004>
- Brunoni, Andre R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borriore, L., Moreno, M. L., Fernandes, R. A., ... Benseñor, I. M. (2017). Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine, 376*(26), 2523–2533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>
- Brunoni, André Russowsky, Tortella, G., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Carvalho, A. F., & Fregni, F. (2016). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation in depression: Results from the SELECT-TDCS trial and insights for further clinical trials. *Journal of Affective Disorders, 202*, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.066>
- Bulteau, S., Sébille, V., Fayet, G., Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., Bonnin-Rivalland, A., ... Sauvaget, A. (2017). Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials, 18*(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1764-8>
- Buyukdura, J. S., McClintock, S. M., & Croarkin, P. E. (2011). Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35*(2), 395–409. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.019>
- Calancie, B., Nordin, M., Wallin, U., & Hagbarth, K. E. (1987). Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *Journal of Neurophysiology, 58*(5), 1168–1185. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.58.5.1168>
- Cardebat, D. (1990). Fluence verbale catégorielle et lexicale: Animaux, Fruits, Meubles, Lettre P, R, V, 1–5.
- Cathébras, P., & Toinon, M. (2012). Asthenie: conduite à tenir. *La Revue Du Praticien : Medecine Générale, 26*(875), 111–115.
- Correa-Ghisays, P., Balanzá-Martínez, V., Selva-Vera, G., Vila-Francés, J., Soria-Olivas, E., Vivas-Lalinde, J., ... Tabarés-Seisdedos, R. (2017). Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders, 215*(December 2016), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.041>
- De Carlo, V., Calati, R., & Serretti, A. (2016). Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Research, 240*, 421–430. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.034>

- De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clinical Psychology Review, 41*, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.006>
- Descartes, R. (1649). *Les passions de l'âme*.
- Donnelly, E., Murphy, D., Goodwin, F., & Waldman, I. (1982). Intellectual function in primary affective disorder. *British Journal Psychiatry. British Journal of Psychiatry, 140*, 633–636.
- Donse, L., Padberg, F., Sack, A. T., Rush, A. J., & Arns, M. (2018). Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimulation, 11*(2), 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>
- Dumas, R., Padovani, R., Richieri, R., & Lançon, C. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: Response factor. *Encephale, 38*(4), 360–368. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.08.004>
- El-Badri, S., Ashton, H., Marsh, V., & Ferrier, I. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders, 3*, 79–87.
- El Arfani, A., Parthoens, J., Demuyser, T., Servaes, S., De Coninck, M., De Deyn, P. P., ... Staelens, S. (2017). Accelerated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor activity in rats. *Neuroscience, 347*, 103–110. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.01.045>
- Etain, B. (2014). Ralentissement psychomoteur et trouble bipolaire. *European Psychiatry, 29*(8), 580. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.280>
- Etcheverrigaray, F., Bulteau, S., Machon, L.-O., Riche, V.-P., Mauduit, N., Leux, C., ... Sauvaget, A. (2017). Traitement de la dépression par stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) : quelles pistes pour le remboursement d'une activité de pointe en psychiatrie ? *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, 5278*(3), 181 YP – 253. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.01.114>
- Faurholt-Jepsen, M., Brage, S., Vinberg, M., Christensen, E. M., Knorr, U., Jensen, H. M., & Kessing, L. V. (2012). Differences in psychomotor activity in patients suffering from unipolar and bipolar affective disorder in the remitted or mild/moderate depressive state. *Journal of Affective Disorders, 141*(2–3), 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.020>
- Fekih-Romdhane, F., Homri, W., Mrabet, A., & Labbane, R. (2016). Facteurs prédictifs du fonctionnement chez les patients bipolaires de type 1 en période de rémission. *Pan African Medical Journal, 25*, 1–14. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.66.8532>
- Feng, K., Law, S., Ravindran, N., Chen, G. fang, Ma, X. yun, Bo, X., ... Liu, P. zi. (2021). Differentiating between bipolar and unipolar depression using prefrontal activation patterns: Promising results from functional near infrared spectroscopy (fNIRS) findings. *Journal of Affective Disorders, 281*, 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.048>
- Ferreri, F., Agbokou, C., Nuss, P., & Peretti, C. S. (2006). Clinique des états dépressifs. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Psychiatrie, 10*(E-37-110-A), 1–21.
- Fink, M., Rush, A. J., Knapp, R., Rasmussen, K., Mueller, M., Rummans, T. A., ... Kellner, C. H. (2007). DSM Melancholic Features Are Unreliable Predictors of ECT Response. *The Journal of ECT, 23*(3), 139–146. <https://doi.org/10.1097/yct.0b013e3180337344>
- Firth, J. A., Smith, L., Sarris, J., Vancampfort, D., Schuch, F., Carvalho, A. F., ... Firth, J. (2020). *Handgrip strength is associated with hippocampal volume and white matter hyperintensities in major depression and healthy controls: A UK biobank study. Psychosomatic Medicine* (Vol. 82). <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000753>
- Fitts', P. M. (1954). *The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. Journal of Experimental Psychology* (Vol. 47).
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Herring, S. E., McQueen, S., Peachey, A. V. J., Segrave, R. A., ... Daskalakis, Z. J. (2012). A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial

- magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 139(2), 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2003.08.002>
- Freton, M. (2012). Les nouvelles formes du ralentissement dépressif. *Encephale*, 38(SUPPL. 2), S33–S36. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(12\)70072-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(12)70072-6)
- Ganasarajah, S., Sundström Poromaa, I., Thu, W. P. P., Kramer, M. S., Logan, S., Cauley, J. A., & Yong, E. L. (2019). Objective measures of physical performance associated with depression and/or anxiety in midlife Singaporean women. *Menopause*, 26(9), 1045–1051. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001355>
- Ge, R., Downar, J., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Vila-Rodriguez, F. (2020). Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.012>
- Gierski, F., & Ergis, A.-M. (2004). Les fluences verbales : aspects théoriques et nouvelles approches. *L'année Psychologique*, 104(2), 331–359. <https://doi.org/10.3406/psy.2004.29670>
- Giromini, F., Albaret, J.-M., & Scialom, P. (2015). *Manuel d'enseignement de psychomotricité 3. Clinique et thérapeutiques PSYCHOMOTRICITÉ Collection Sous la direction de Françoise GIROMINI*.
- Goldberg, T., Gold, J., Greenberg, R., Friggin, S., Schulz, S., Pickar, D., ... Weinberger, D. (1993). Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1355–1362.
- Goswami, U., Sharma, A. Y. A., Khastigir, U., Nicol, I. A. N., Young, A. H., Gallagher, P., ... Moore, P. B. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 188, 366–373.
- Haber, S. N. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, 282, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.008>
- Haeckel, E. (1892). *OUR MONISM. THE PRINCIPLES OF A CONSISTENT, UNITARY WORLD-VIEW*. Source: *The Monist* (Vol. 2). Retrieved from <https://www.jstor.org/stable/27896999>
- Hantouche, E. G., Akiskal, H. S., Lancrenon, S., & Chatenêt-Duchêne, L. (2005). Mood stabilizer augmentation in apparently “unipolar” MDD: Predictors of response in the naturalistic French national EPIDEP study. *Journal of Affective Disorders*, 84(2–3), 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.01.006>
- Haq, A. U., Sitzmann, A. F., Goldman, M. L., Maixner, D. F., & Mickey, B. J. (2015). Response of depression to electroconvulsive therapy: A meta-analysis of clinical predictors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(10), 1374–1384. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09528>
- Hawkins, A., Hoffman, E., Quinlan, M., Docherty, M., & Sledge, H. (n.d.). Cognition, negative symptoms, and diagnosis: A comparison of Schizophrenic, Bipolar and Control samples. *Neuropsychiatry*, 81–89.
- Hegerl, U., Mergl, R., Henkel, V., Pogarell, O., Müller-Siecheneder, F., Frodl, T., & Juckel, G. (2005). Differential effects of reboxetine and citalopram on hand-motor function in patients suffering from major depression. *Psychopharmacology*, 178(1), 58–66. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1983-7>
- Heijnen, W. T. C. J., Kamperman, A. M., Tjokrodipo, L. D., Hoogendijk, W. J. G., van den Broek, W. W., & Birkenhager, T. K. (2019). Influence of age on ECT efficacy in depression and the mediating role of psychomotor retardation and psychotic features. *Journal of Psychiatric Research*, 109(November 2018), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.014>
- Henry, J., Védie, C., Witjas, T., Azulay, J., & Poinso, F. (2006). Sémiologie des troubles psychomoteurs, 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(06\)41935-0](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(06)41935-0)
- Hermant, G. (2008). La psychomotricité dans le monde. Origines, évolutions, actualités et perspectives.

Contraste, 28–29(1), 27. <https://doi.org/10.3917/cont.028.0027>

- Hermens, D. F., Naismith, S. L., Redoblado Hodge, M. A., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2010). Impaired verbal memory in young adults with unipolar and bipolar depression. *Early Intervention in Psychiatry*, 4(3), 227–233. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00194.x>
- Hoffstaedter, F., Sarlon, J., Grefkes, C., & Eickhoff, S. B. (2012). Internally vs. externally triggered movements in patients with major depression. *Behavioural Brain Research*, 228(1), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.11.024>
- limori, T., Nakajima, S., Miyazaki, T., Tarumi, R., Ogyu, K., Wada, M., ... Noda, Y. (2019). Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88(April 2018), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.014>
- Janssens, S., Moens, H., Coppens, V., Vandendriessche, F., Hulstijn, W., Sabbe, B., & Morrens, M. (2016). Psychomotor assessment as a tool to differentiate schizophrenia from other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, (2016). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.047>
- Jiang, H., Yao, Z., Lu, Q., Shi, J., Geng, J., Yan, R., ... Xiao, M. (2018). Differentiation of Transformed Bipolar Disorder From Unipolar Depression by Resting-State Functional Connectivity Within Reward Circuit. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02586>
- Joly, F., & Joly, F. (2008). Les signes psychomoteurs précoces de l' autisme. <https://doi.org/10.3917/cont.028.0179>
- Kaymak, S. U., Demir, B., Şentürk, S., Tatar, I., Aldur, M. M., & Uluğ, B. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(3), 217–223. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0045-x>
- Kellner, C. H., Obbels, J., & Sienaert, P. (2019). When to consider electroconvulsive therapy (ECT). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 0–1. <https://doi.org/10.1111/acps.13134>
- Kho, K. H., van Vreeswijk, M. F., Simpson, S., & Zwinderman, A. H. (2003). A Meta-Analysis of Electroconvulsive Therapy Efficacy in Depression. *The Journal of ECT*, 19(3). Retrieved from https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2003/09000/A_Meta_Analysis_of_Electroconvulsive_Therapy.5.aspx
- Kraepelin, E. (1921). Manic Depressive Insanity and Paranoia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 53(4), 350.
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Kuhs, R. (1992). Psychomotor activity in unipolar and bipolar depressive patients. *Psychopathology*, 25, 109–116.
- Kumar Kar, S. (2019). Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(1), 25–33. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.25>
- Lage, C., Wiles, K., Shergill, S. S., & Tracy, D. K. (2016). A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *Journal of Neural Transmission*, 123(12), 1479–1490. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1592-8>
- Laurent, E., & Vandel, P. (2016). *De l'humeur normale à la dépression en psychologie cognitive*. (Boech, Ed.) (Neuroscien).
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>

- Lee, S.-Y., Son, D.-H., & Lee, Y.-J. (2020). Relationship between Sedentary Time and Handgrip Strength in Healthy Korean Women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014–2016. *Korean Journal of Family Medicine*, 0–4. <https://doi.org/10.4082/kjfm.19.0062>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lehmans, J. M., & Cornu, J. Y. (1999). Histoire et évolution du mot et du concept psychomoteur. *Evolutions Psychomotrice*, 46, 195–201.
- Lemke, M. R., Wendorff, T., Mieth, B., Buhl, K., & Linnemann, M. (2000). Spatiotemporal gait patterns during over ground locomotion in major depression compared with healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 34(4–5), 277–283. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00017-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00017-0)
- Liu, Q. R., Canseco-Alba, A., Zhang, H. Y., Tagliaferro, P., Chung, M., Dennis, E., ... Onaivi, E. S. (2017). Cannabinoid type 2 receptors in dopamine neurons inhibits psychomotor behaviors, alters anxiety, depression and alcohol preference. *Scientific Reports*, 7(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17796-y>
- Liu, T., Zhong, S., Wang, B., Liao, X., Lai, S., & Jia, Y. (2018). Similar profiles of cognitive domain deficits between medication-naïve patients with bipolar II depression and those with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.040>
- Llinàs-Reglà, J., Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Calvó-Perxas, L., Torrents Rodas, D., & Garre-Olmo, J. (2017). The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. *Assessment*, 24(2), 183–196. <https://doi.org/10.1177/1073191115602552>
- Macdonald, A. J. R. (1993). A Brief Review of the History of Electrotherapy and Its Union with Acupuncture. *Acupuncture in Medicine*, 11(2), 66–75. <https://doi.org/10.1136/aim.11.2.66>
- Mak, A. D. P., Lau, D. T. Y., Chan, A. K. W., So, S. H. W., Leung, O., Wong, S. L. Y., ... Lee, S. (2018). Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Scientific Reports*, (January), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20295-3>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 6736(18). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Manelis, A., Iyengar, S., Swartz, H. A., & Phillips, M. L. (2020). Prefrontal cortical activation during working memory task anticipation contributes to discrimination between bipolar and unipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 45(6), 956–963. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0638-7>
- Manelis, A., Soehner, A., Halchenko, Y. O., Satz, S., Ragozzino, R., Lucero, M., ... Versace, A. (123AD). White matter abnormalities in adults with bipolar disorder type-II and unipolar depression. *Scientific Reports* |, 11, 7541. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87069-2>
- Martin, A. (2013). *Le corps en Egypte ancienne. Enquête lexicale et anthropologique*. Montpellier III.
- Martin, D. M., McClintock, S. M., Forster, J. J., Lo, T. Y., & Loo, C. K. (2017). Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depression and Anxiety*, 34(11), 1029–1039. <https://doi.org/10.1002/da.22658>
- Mayberg, S. (1997). Limb ic-Cortical Dysregulation : Depression, 471–481.
- Mergl, R., Pogarell, O., Juckel, G., Rihl, J., Henkel, V., Frodl, T., ... Hegerl, U. (2007). Hand-motor dysfunction in depression: characteristics and pharmacological effects. *Clinical EEG and Neuroscience*, 38(2), 82–88.

<https://doi.org/10.1177/155005940703800210>

- Meyer, McNeely, Sagrati, Boovariwala, Martin, Verhoeff, ... Houle. (2006). Elevated putamen D2 receptor binding potential in major depression with motor retardation: an raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, (September), 1–9. Retrieved from [papers2://publication/uuid/070384BE-E81A-4542-BF08-3CE6AFA3D46C](https://pubs.psychiatryonline.com/publication/uuid/070384BE-E81A-4542-BF08-3CE6AFA3D46C)
- Miljevic, A., Bailey, N. W., Herring, S. E., & Fitzgerald, P. B. (2019, September 1). Potential predictors of depressive relapse following repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.006>
- Mitsi, G., Mendoza, E. U., Wissel, B. D., Barbopoulou, E., Dwivedi, A. K., Tsoulos, I., ... Papapetropoulos, S. (2017). Biometric digital health technology for measuring motor function in Parkinson's disease: Results from a feasibility and patient satisfaction study. *Frontiers in Neurology*, 8(JUN), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00273>
- Montgomery, S., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British J Psychiatry*, 134, 382–389. Retrieved from <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/echelle-madrs.html>
- Mostefai, S. (2016). L'asthénie. *Santé-Mag*, 48, 33–36.
- Mouchabac, S. (2014). Syndrome de dérégulation dopaminergique. *European Psychiatry*, 29(8), 578. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.275>
- Mutz, J., Vipulanathan, V., Carter, B., Hurlmann, R., Fu, C. H. Y., & Young, A. H. (2019). Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*, 364. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1079>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. Retrieved from <https://cnfs.ca/agees/tests/mesurer-l-etat-cognitif/montreal-cognitive-assessment-moca>
- Pagnin, D., de Queiroz, V., Pini, S., & Battista Cassano, G. (2008). *Efficacy of ECT in Depression: A Meta-Analytic Review* 155 (Vol. VI).
- Pallanti, S., Grassi, G., Antonini, S., Quercioli, L., Salvadori, E., & Hollander, E. (2014). RTMS in resistant mixed states: An exploratory study. *Journal of Affective Disorders*, 157, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.024>
- Paradiso, Lamberty, Garvey, & Robinson. (1997). Cognitive Impairment in the Euthymic Phase of Chronic Unipolar Depression The journal of nervous & mental disease. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 185(12), 748–754.
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Hadzi-Pavlovic, D. (2000). The nature of bipolar depression: Implications for the definition of melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 59(3), 217–224. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00144-5)
- Poleszczyk, A., Rakowicz, M., Parnowski, T., Antczak, J., & Świącicki, Ł. (2018). Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS in patients with treatment-resistant depression? *Psychiatry Research*, 264(September 2017), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.084>
- Rachid, F. (2018). Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review. *Psychiatry Research*, 262(September 2017), 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.009>
- Rakowicz, M. J., Parnowski, T., Antczak, J., Poleszczyk, A., Rakowicz, M., & Świącicki, Ł. (2018). Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS in patients with treatment-resistant depression? Persistent daytime sleepiness in OSAS patients treated with CPAP View project

EUROSCA View project Anna Poleszczyk Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS in patients with treatment-resistant depression?
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.084>

- Reitan, R. (1979). Manual for Administration of Neuropsychological Test Batteries for Adults and Children. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychological Laboratories. Retrieved from https://scholar.google.fr/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Reitan+RM.+Manual+for+administration+of+n europsychological+test+batteries+for+adults+and+children.+Tucson%2C+AZ+%3A+Reitan+Neuropsychological+Laboratories%2C+Inc%2C+1979.&btnG=
- Reitan, R. M. (1971). Trail Making Test Results for Normal and Brain-Damaged Children. *Perceptual and Motor Skills*, 33(2), 575–581. <https://doi.org/10.2466/pms.1971.33.2.575>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (2008). Can neuropsychological testing produce unequivocal evidence of brain damage? I. Testing for specific deficits. *Applied Neuropsychology*, 15(1), 33–38. <https://doi.org/10.1080/09084280801917350>
- Rijk, J. M., Roos, P. R. K. M., Deckx, L., Van den Akker, M., & Buntinx, F. (2016). Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatrics and Gerontology International*, 16(1), 5–20. <https://doi.org/10.1111/ggi.12508>
- Ring, H. A. (2003). The neuropsychiatry of the basal ganglia. *Current Opinion in Psychiatry*, 16(3), 327–331. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000069089.26384.bb>
- Robertson, G., & Taylor, P. (1985). Some cognitive correlates of affective disorders. *Psychological Medicine*, 15, 297–309.
- Salehinejad, M. A., Ghanavai, E., Rostami, R., & Nejati, V. (2017). Cognitive control dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of major depression (MD): Evidence from transcranial brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Journal of Affective Disorders*, 210(November 2016), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.036>
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Sanders, R. D., & Gillig, P. M. (2010). Gait and its assessment in psychiatry. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 7(7), 38–43. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2922365&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805918%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2922365>
- Sarkheil, P., Odysseos, P., Bee, I., Zvyagintsev, M., Neuner, I., & Mathiak, K. (2020). Functional connectivity of supplementary motor area during finger-tapping in major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 99. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152166>
- Sasayama, D., Hori, H., Teraishi, T., Hattori, K., Ota, M., Matsuo, J., ... Kunugi, H. (2012). More severe impairment of manual dexterity in bipolar disorder compared to unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1047–1052. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.031>
- Savard, R., Rey, A., & Post, R. (1980). Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders: Relationship to age and phase of illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168(5), 297–304. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/00005053-198005000-00010>
- Sawada, N., Uchida, H., Suzuki, T., Watanabe, K., Kikuchi, T., Handa, T., & Kashima, H. (2009). Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: A chart review. *BMC Psychiatry*, 9, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-38>
- Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., ... Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 22(6), 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>

- Schrijvers, D., Maas, Y. J., Pier, M. P. B. I., Madani, Y., Hulstijn, W., & Sabbe, B. G. C. (2009). Psychomotor changes in major depressive disorder during sertraline treatment. *Neuropsychobiology*, *59*(1), 34–42. <https://doi.org/10.1159/000205516>
- Schrijvers, Didier, de Bruijn, E. R. A., Maas, Y., De Grave, C., Sabbe, B. G. C., & Hulstijn, W. (2008). Action monitoring in major depressive disorder with psychomotor retardation. *Cortex*, *44*(5), 569–579. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.014>
- Schrijvers, Didier, Hulstijn, W., & Sabbe, B. G. C. (2008). Psychomotor symptoms in depression: A diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *Journal of Affective Disorders*, *109*(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.019>
- Schulz, P. (2012). *Psychiatrie et neurosciences*. (DeBoeck, Ed.).
- SHAH, P. J., OGILVIE, A. D., GOODWIN, G. M., & EBMEIER, K. P. (1997). Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression. *Psychological Medicine*, *27*(6), 1247–1256. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0033291797005382>
- Shirota, Y., Dhaka, S., Paulus, W., & Sommer, M. (2017). Current direction-dependent modulation of human hand motor function by intermittent theta burst stimulation (iTBS). *Neuroscience Letters*, *650*, 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.032>
- Sloman, L., Berridge, M., Homatidis, S., Hunter, D., & Duck, T. (1982). Gait Patterns of depressed patients and normal subjects. *Am J Psychiatry*, *139*(1), 94–97.
- Smith, D. J., Muir, W. J., & Blackwood, D. H. R. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, *8*(1), 40–46. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00275.x>
- Smith, L., White, S., Stubbs, B., Hu, L., Veronese, N., Vancampfort, D., ... Yang, L. (2018a). Depressive symptoms, handgrip strength, and weight status in US older adults. *Journal of Affective Disorders*, *238*(June), 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.016>
- Smith, L., White, S., Stubbs, B., Hu, L., Veronese, N., Vancampfort, D., ... Yang, L. (2018b). Depressive symptoms, handgrip strength, and weight status in US older adults. *Journal of Affective Disorders*, *238*, 305–310. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.016>
- Sobin, C., Mayer, L., & Endicott, J. (1998). The motor agitation and retardation scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *10*(1), 85–92. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.1.85>
- Sobin, C., & Sackeim, H. A. (1997). Psychomotor symptoms of depression 156. *Am.J Psychiatry*, *154*(0002-953X (Print)), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.019>
- Spaans, H.-P., Verwijk, E., Stek, M. L., Kho, K. H., Bouckaert, F., Kok, R. M., & Sienaert, P. (2016). Early Complete Remitters After Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, *32*(2), 82–87. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000298>
- Staud, R., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2005). Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.007>
- Stoddart, S., Craddock, N., & Jones, L. (2007). Differentiation of executive and attention impairments in affective illness. *Psychological Medicine*, (May), 1613–1623. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000712>
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(15), 1–4. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-15-j0003.2001>
- Swann, A. C., Katz, M. M., Bowden, C. L., Berman, N. G., & Stokes, P. E. (1999). Psychomotor performance and

- monoamine function in bipolar and unipolar affective disorders. *Biological Psychiatry*, 45(8), 979–988. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00172-3)
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A., & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48(7), 674–684. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00910-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00910-0)
- Szöke, A., Schürhoff, F., Golmard, J. L., Alter, C., Roy, I., Méary, A., ... Leboyer, M. (2006). Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Research*, 144(2–3), 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.013>
- Taylor, B. P., Bruder, G. E., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Halperin, J., Ehrlichman, H., & Quitkin, F. M. (2006). Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 73–78. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.73>
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, 62(8), 917–924. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.034>
- Tew, J. D., Mulsant, B. H., Haskett, R. F., Prudic, J., Thase, M. E., Crowe, R. R., ... Sackeim, H. A. (1999). *Regular Articles Acute Efficacy of ECT in the Treatment of Major Depression in the Old-Old*. *Am J Psychiatry* (Vol. 156).
- Thirugnanasambandam, N., Sparing, R., Dafotakis, M., Meister, I. G., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Fink, G. R. (2011). Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity – evidence of state-dependent neuromodulation in human motor cortex. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29, 311–320. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0601>
- Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., Bulteau, S., Le Gall, F., Pichot, A., Valriviere, P., ... Sauvaget, A. (2016). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Psychomotor Retardation in Major Depression: A Pilot Feasibility Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(1), 62–65. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15030068>
- Thomas-Ollivier, V., Foyer, E., Bulteau, S., Pichot, A., Valriviere, P., Sauvaget, A., & Deschamps, T. (2017). Cognitive component of psychomotor retardation in unipolar and bipolar depression: Is verbal fluency a relevant marker? Impact of repetitive transcranial stimulation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(9), 612–623. <https://doi.org/10.1111/pcn.12529>
- Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 186(JAN.), 32–40. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.32>
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 152–154(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.012>
- Tsoucalas, G., Karamanou, M., Lymperi, M., Gennimata, V., & Androutsos, G. (2014). The “torpedo” effect in medicine. *International Maritime Health*, 65(2), 65–67. <https://doi.org/10.5603/IMH.2014.0015>
- Tsutsumi, T., Sugawara, H., Ito, R., Asano, M., Shimizu, S., Ishigooka, J., & Nishimura, K. (2016). Identifying predictive clinical characteristics of the treatment efficacy of mirtazapine monotherapy for major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 2533–2538. <https://doi.org/10.2147/NDT.S112901>
- van Diermen, L., Vanmarcke, S., Walther, S., Moens, H., Veltman, E., Fransen, E., ... Schrijvers, D. (2019). Can psychomotor disturbance predict ect outcome in depression? *Journal of Psychiatric Research*, 117(May), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.07.009>
- Van Gorp, W., Altshuler, L., Theberge, D., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive Impairment in Bipolar Patients With and Without Prior History of Alcohol Use. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*,

- 55(8), 77A-77A. <https://doi.org/http://0-dx.doi.org.lib.exeter.ac.uk/10.1111/j.1530-0277.2010.01292-3.x>
- Vanelle, J.-M., Sauvaget-oiry, A., Juan, F., Tong, L., Gong, Y., Wang, P., ... Sauvaget, A. (2008). Indications de l'électroconvulsivothérapie. *Traitements Psychiatriques*, 37(1), 889–893. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.019>. Psychomotor
- Veltman, E., Boer, A. de, Dols, A., ... E. van E.-T. journal of, & 2019, U. (2019). Melancholia as predictor of electroconvulsive therapy outcome in later life. *Journals.Lww.Com*. Retrieved from https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2019/12000/Melancholia_as_Predictor_of_Electroconvulsive.5.aspx
- Verdon, C.-M., Saba, G., & Januel, D. (2004). Stimulation magnétique transcrânienne et fonctions cognitives. = Transcranial Magnetic Stimulation in cognition and neuropsychology. *L'Encéphale: Revue de Psychiatrie Clinique Biologique et Thérapeutique*, 30(4), 363–368. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95449-8](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95449-8)
- Verdoux, H., & Liraud, F. (2000). Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *European Psychiatry*, 15(4), 236–243. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(00\)00238-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(00)00238-8)
- Walther, S. (2015). Psychomotor symptoms of schizophrenia map on the cerebral motor circuit. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 233(3), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.06.010>
- Walther, S., Stegmayer, K., Wilson, J. E., & Heckers, S. (2019). Structure and neural mechanisms of catatonia. *The Lancet Psychiatry*, 6(7), 610–619. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30474-7)
- Wang, Y., Wang, J., Liu, X., & Zhu, T. (2021). Detecting Depression Through Gait Data: Examining the Contribution of Gait Features in Recognizing Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.661213>
- Weiduschat, N., & Dubin, M. J. (2013). Prefrontal cortical blood flow predicts response of depression to rTMS. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 699–702. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.049>
- Widlöcher, D., & Ghozlan, A. (1989). *The measurement of retardation in depression*. (John Wiley & Sons, Ed.). New York.
- Wilkes, C., Kydd, R., Sagar, M., & Broadbent, E. (2017). Upright posture improves affect and fatigue in people with depressive symptoms. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 54, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2016.07.015>
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 13(1), 83–92. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(87\)90077-2](https://doi.org/10.1016/0165-0327(87)90077-2)
- Wolfe, N., Cohen, B. M., & Gelenberg, A. J. (1987). Alpha2-adrenergic receptors in platelet membranes of depressed patients: Increased affinity for 3H-yohimbine. *Psychiatry Research*, 20(2), 107–116. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(87\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(87)90003-5)
- Wuerzner, Pasche, Rodondi, & Portmann. (2010). Hypothyroïdie en médecine de premier recours. *Revue Médicale Suisse*, 2306(6).
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., ... Chen, J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal, naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.029>
- Zalla, T., Joyce, C., Szöke, A., Schürhoff, F., Pillon, B., Komano, O., ... Leboyer, M. (2004). Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121(3), 207–217. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00252-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00252-X)
- Zhao, Z., Ji, C., Liu, Y., Gao, S., & Xia, Y. (2020). Higher handgrip strength predicts a lower risk of depressive symptoms in rural Chinese populations. *Journal of Affective Disorders*, 269, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.028>
- Zhou, Y., Zheng, W., Liu, W., Wang, C., Zhan, Y., Li, H., ... Ning, Y. (2018). Neurocognitive effects of six ketamine

infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychopharmacology*, 026988111879861.
<https://doi.org/10.1177/0269881118798614>

Ziskind, B., & Halioua, B. (2004). La conception du cœur dans l'Égypte ancienne, 20(3).
<https://doi.org/10.7202/007860ar>

Zwick, J. C., & Wolkenstein, L. (2017). Facial emotion recognition, theory of mind and the role of facial mimicry in depression. *Journal of Affective Disorders*, 210(July 2016), 90–99.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.022>



Titre : Valeur pronostique et diagnostique du ralentissement psychomoteur dans la dépression

Mots clés : ralentissement psychomoteur ; dépression ; unipolaire ; bipolaire ; rTMS

Résumé : Le ralentissement psychomoteur est un symptôme dont l'histoire se confond avec celle de la dépression. Il est décrit comme un symptôme central ainsi qu'un indicateur de la sévérité de la dépression au sein de la CIM 10 et du DSM V. Le diagnostic et l'optimisation de la prise en charge de la dépression sont des enjeux majeurs de santé publique. A travers une évaluation plus fine et ciblée, le ralentissement psychomoteur semble offrir des pistes d'amélioration de la sémiologie clinique, et être un marqueur annonciateur de réponse positive aux différentes thérapeutiques. Cette thèse soutient que le ralentissement psychomoteur dans la dépression est un solide indicateur pronostique et diagnostique. De plus, elle questionne la validité et la place des différentes mesures du ralentissement psychomoteur face à ces enjeux sémiologiques.

Nous avons pu observer que la mesure du ralentissement psychomoteur, par l'Echelle de Ralentissement Dépressifs, associée à la mesure du statut cognitif par la Montreal Cognitive Assessment, permettait la distinction entre les patients bipolaires et les patients unipolaires en phase dépressive. Ces résultats confirment la valeur diagnostique du ralentissement psychomoteur dans la dépression. Nos résultats ont également montré que certaines évaluations comportementales du ralentissement psychomoteur (test de fluence verbales, Trail Making test A, test de force maximale en préhension) pouvaient s'avérer être des indicateurs d'une réponse positive à un traitement par rTMS des patients unipolaires. Cette thèse apporte des éléments théoriques et cliniques essentiels à travers l'évaluation des composantes motrice, cognitive et verbale du ralentissement psychomoteur.

Title : Prognostic and diagnostic value of psychomotor retardation in depression

Keywords : psychomotor retardation ; dépression ; unipolar ; bipolar ; rTMS

Abstract: Psychomotor retardation is a symptom with a history of depression. It is described as a core symptom as well as an indicator of the severity of depression in the ICD 10 and DSM V. The diagnosis and optimization of the management of depression are major public health issues. Through a more precise and targeted evaluation, psychomotor retardation seems to offer avenues for improving clinical semiology, and to be a marker for a positive response to various therapies. This thesis argues that psychomotor retardation in depression is a strong prognostic and diagnostic indicator. Furthermore, it questions the validity and place of the different measures of psychomotor retardation in the perspective of these semiological issues.

We were found that the measurement of psychomotor retardation by the Salpêtrière Retardation Rating Scale, combined with the measurement of cognitive status by the Montreal Cognitive Assessment, allowed the distinction between bipolar patients and unipolar patients in the depressive phase. These results confirm the diagnostic value of psychomotor retardation in depression. Our results also showed that some behavioral assessments of psychomotor retardation (verbal fluency test, Trail Making test A, maximal handgrip strength test) could be indicators of a positive response to rTMS treatment in unipolar patients. This thesis provides essential theoretical and clinical elements through the evaluation of the motor, cognitive and verbal components of psychomotor retardation.