



**HAL**  
open science

# Déficits du traitement émotionnel dans l'épisode dépressif caractérisé

Laetitia Imbert

► **To cite this version:**

Laetitia Imbert. Déficits du traitement émotionnel dans l'épisode dépressif caractérisé. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2024. Français. NNT : 2024LYO10260 . tel-04916368

**HAL Id: tel-04916368**

**<https://theses.hal.science/tel-04916368v1>**

Submitted on 28 Jan 2025

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

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

**THESE de DOCTORAT de  
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**École Doctorale N° 476  
Neurosciences et Cognition**

**Discipline : Neurosciences**

Soutenue publiquement le 06/12/2024, par :

**Laetitia Imbert**

---

**Déficits du traitement émotionnel dans l'épisode  
dépressif caractérisé**

---

Devant le jury composé de :

|                      |                                  |                    |
|----------------------|----------------------------------|--------------------|
| HAESEBAERT, Frédéric | PU-PH, Université Lyon 1         | Président          |
| EL-HAGE, Wissam      | PU-PH, Université de Tours       | Rapporteur         |
| OLIÉ, Émilie         | PU-PH, Université de Montpellier | Rapporteuse        |
| MANDAIRON, Nathalie  | DR, CNRS                         | Examinatrice       |
| MOULIER, Virginie    | Chercheuse, EPS Ville Evrard     | Examinatrice       |
| BRUNELIN, Jérôme     | Chercheur, CH Le Vinatier        | Directeur de thèse |
| NEIGE, Cécilia       | Post Doc, Université Lyon 1      | Invitée            |





**Equipe PsyR2, Psychiatric Disorders: neuroscience Research and clinical Research**

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon – Le Vinatier, Psychiatrie Universitaire Lyon Métropole

INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1

Le Vinatier- Psychiatrie Universitaire Lyon Métropole, Bâtiment 416,

95 Boulevard Pinel, 69678 Bron Cedex

# Déficits du traitement émotionnel dans l'épisode dépressif caractérisé

## Résumé

---

Le trouble dépressif est caractérisé par des altérations du traitement émotionnel, centrées autour de deux concepts principaux : un affect négatif soutenu et une perte de plaisir, appelée anhédonie. Ces altérations jouent un rôle central tant dans le développement que dans le maintien des épisodes dépressifs. Ainsi, l'objectif de ce travail est d'approfondir la compréhension de ces déficits et de proposer un protocole thérapeutique innovant pour améliorer leur prise en charge.

En utilisant différents outils (tests comportementaux, neuroimagerie, stimulation cérébrale non-invasive), nous avons tout d'abord mis en évidence que le biais attentionnel émotionnel, qui reflète l'affect négatif, constitue un marqueur de la sévérité de la dépression, soulignant son importance clinique. Nous avons ensuite confirmé le rôle central du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) dans l'affect négatif en montrant que 1- son activation par stimulation cérébrale non-invasive améliore les performances à une tâche de traitement émotionnel, et 2 - sa connectivité fonctionnelle avec des structures sous-corticales (amygdale et noyau accumbens) est liée aux biais attentionnels émotionnels. Dans une dernière partie nous nous intéressons particulièrement au deuxième pilier de l'altération du traitement émotionnel dans la dépression : l'anhédonie. Nous exposons ainsi les fondements théoriques d'un protocole qui combine des stimulations cérébrales du dlPFC et des stimulations sensorielles pour diminuer les déficits du traitement émotionnel dans la dépression et ainsi réduire la sévérité des symptômes dépressifs.

Dans l'ensemble, ces travaux soulignent le rôle clé du dlPFC en tant que porte d'entrée aux réseaux impliqués dans le traitement émotionnel, le positionnant comme une cible thérapeutique privilégiée dans le traitement de la dépression. Ce manuscrit contribue à l'élaboration de nouveaux outils thérapeutiques, capables de répondre aux défis cliniques posés par cette pathologie complexe.

**Mots clés** : Dépression, dlPFC, anhédonie, biais attentionnels, rTMS

# Emotional processing deficits in major depressive episode

## Abstract

---

Depressive disorder is characterized by alterations in emotional processing, centered around two main concepts: a sustained negative affect and a loss of pleasure, known as anhedonia. These alterations play a central role in both the development and maintenance of depressive episodes. The aim of this work is therefore to deepen our understanding of these deficits and to propose an innovative therapeutic protocol to improve their management.

Using various tools (behavioral tests, neuroimaging, non-invasive brain stimulation), we first demonstrated that emotional attentional bias, which reflects negative affect, constitutes a marker of the depression severity, underscoring its clinical importance. We then confirmed the central role of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) in negative affect by showing that: 1) its activation through non-invasive brain stimulation improves performance on an emotional processing task, and 2) its functional connectivity with subcortical structures (amygdala and nucleus accumbens) is associated with emotional attention biases. In the final section, we focus particularly on the second pillar of altered emotional processing in depression: anhedonia. We thus present the theoretical foundations of a protocol that combines brain stimulation of the dlPFC and sensory stimulation to reduce emotional processing deficits in depression and, consequently, to alleviate the severity of depressive symptoms.

Overall, this work highlights the key role of the dlPFC as an entry point into the networks involved in emotional processing, positioning it as a prime therapeutic target in the treatment of depression. This manuscript contributes to the development of new therapeutic tools capable of addressing the clinical challenges posed by this complex disorder.

**Keywords :** Depression, dlPFC, anhedonia, attentional bias, rTMS

## Remerciements

---

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements aux membres du jury. Au Professeur Frédéric Haesebaert qui me fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Aux Professeur Wissam El-Hage et Professeure Emilie Olié, qui me font l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit. Votre expertise dans vos domaines respectifs ne pourra qu'enrichir et améliorer ce travail. Aux Docteure Nathalie Mandairon et Docteure Virginie Moulier, qui me font l'honneur de participer à ce jury de thèse et d'apporter votre regard sur ces recherches.

Je souhaite remercier les membres de mon comité de suivi thèse, Docteur Moustafa Bensafi et Professeure Dominique Januel, pour toutes les remarques et questionnements qu'ils m'ont posés. Ces rencontres annuelles ont joué un rôle clé dans l'évolution de mes travaux.

J'aimerais particulièrement adresser mes remerciements à mon (seul et unique) directeur de thèse, Docteur Jérôme Brunelin. Merci de m'avoir accueillie au sein de l'équipe dès le master et d'avoir eu suffisamment confiance en moi pour me proposer cette thèse. Merci de m'avoir autant transmis de ta réflexion scientifique et de tes connaissances. J'espère un jour pouvoir maîtriser aussi bien mes références que toi ! Au-delà de la science, je te remercie surtout pour ces moments informels qui ont fait du laboratoire un lieu de travail chaleureux et accueillant.

J'adresse également mes remerciements à toutes les personnes qui ont rendu possible les projets de cette thèse. A l'équipe Neuropop, Nathalie Mandairon, Marc Thévenet, Anna Athanassi et Moustafa Bensafi, pour leurs contributions méthodologique, scientifique et technique. Aux stagiaires qui m'ont prêté main forte (et surtout à Maylis à qui je confie le projet COBRA, hâte de lire ta thèse !). Aux médecins impliqués dans les projets, pour le recrutement et l'évaluation des participants. A tous les volontaires qui ont participé aux études, pour leur confiance.

J'aimerais également adresser un grand merci à toute l'équipe PsyR2 et ceux qui y sont passés. Travailler dans un tel environnement a été un privilège et un réel plaisir.

Merci aux « adultes ». Merci à Marine, William et Guillaume, pour vos conseils scientifiques (et autres) et votre bienveillance. Merci à Delphine et Imelda pour votre énergie contagieuse, COBRA ne serait pas possible sans vous. Merci à Leslie pour ton accueil et ton écoute. Hâte de monter notre société de production de films. Un immense merci à Cécilia (qui aurait pu être remerciée dans chaque partie : membre invitée du jury, membre invitée du comité de suivi de thèse, aide indispensable au sein des projets), pour ton soutien scientifique et moral permanent tout au long de cette thèse, pour tous ces moments de solitude et de sorcellerie inexplicée, liés à la mise en place des projets (et autre), partagés ensemble.

Merci aux « enfants ». Merci aux doctorants et aux stagiaires de l'équipe, pour les bons moments partagés. Merci au bureau des taffeuses : Mathilde pour ta capacité d'émerveillement. Anna, ma partenaire de la team des « Italiennes ». Je suis presque bilingue

grâce à toi ! Mélanie, pour ta douceur et toutes ces conversations (et pour avoir fait rentrer Vaïko dans nos vies !).

Merci à mes co-doctorantes qui sont aussi devenues mes coachs de sport. Laure, merci pour ce grain de folie (mais aussi ta logique !) qui fait tellement de bien, et pour ton soutien depuis le master. Je te souhaite de continuer à parcourir tes montagnes encore longtemps. Et qui sait, peut-être qu'un jour tu réussiras à me convaincre de partir en bivouac avec toi ! Ondine. Que dire... Merci pour le bureau des teuffeuses, pour « Chip and Dale », pour toutes ces conversations (scientifiques bien sûr !), ces retours à pied, ces verres et repas partagés, ces cours de danse séchés, ces bêtises préparées au boulot qui ne font rire que nous, et bien plus encore. Je suis convaincue que tu feras une excellente prof, mais si jamais, notre fameux projet de reconversion reste une option ! Ce n'est que le début de nos aventures !

À ma famille. À ma mère, de m'avoir transmis ta quête de sens, ton empathie et ton désir d'aider les autres. Merci de m'offrir de manière inconditionnelle ta bienveillance et ton écoute. À mon père et Séverine, d'être ce pilier solide sur lequel je peux toujours m'appuyer, de toujours m'offrir une oreille attentive et des conseils (ainsi que de bons repas : « sur une idée de Sev, et réalisation de Papa ! »). À mes frères, d'être aussi mes amis. À ceux qui sont devenus de la famille. À ceux qui ne sont plus parmi nous, et à celui qui vient d'entrer dans nos vies. Merci pour votre soutien et votre amour (même si aucun d'entre eux n'est capable de donner l'intitulé de ma thèse !).

À mes amis. À ceux qui sont là depuis toujours, et pour toujours. À celle avec qui je partage tout depuis plus de 15 ans. Merci d'être là. J'ai hâte de voir où la suite de nos vies nous mènera ! À ceux qui ont suivi tout ce parcours de loin et qui m'offrent de beaux moments de vie. À celles qui ont partagé mes années de licence, et avec qui je partage désormais vacances, apéros, repas et soirées. Merci de m'offrir ces moments précieux qui me permettent de déconnecter (bien que je prenne les soirées Skyjo tout aussi sérieusement que la thèse). À celles qui se sont aussi embarquées dans l'aventure du doctorat (quelle idée !), et qui comprennent plus que quiconque les hauts et les bas de la thèse. Merci d'être un soutien infaillible dans cette aventure. Merci de me divertir avec vos vies toujours plus rocambolesques (vous aurez remarqué que je m'efforce de vous rendre la pareille !). À ceux que j'ai rencontrés au cours de la thèse, au laboratoire, avec qui je partage une passion commune pour les neurosciences... Mais surtout pour les NeuroAéros ! À celui qui est présent depuis ma première année de licence, qui a écouté tous mes doutes et questionnements, m'a soutenu dans mes choix et me pousse à accomplir mes rêves. Merci d'avoir rendu ces années si particulières, plus douces, et remplies de rires.

*« Ce qui est important chez un être humain, c'est ce qui le fait vibrer, ce qui l'intéresse, ce qui l'émeut, c'est ce qui ne se voit pas mais qui le fait vivre et donne sens à sa vie. »*



## Liste des abréviations

---

|        |   |
|--------|---|
| (r)TMS | (repetitive) Transcranial Magnetic Stimulation                      |
| ACC    | Anterior Cingulate Cortex   |
| ACTH   | Adreno Cortico Tropic Hormone                                       |
| ATV    | Aire Tegmentale Ventrale  |
| BDI    | Beck's Depression Inventory   |
| DBS    | Deep Brain Stimulation  |
| BDNF   | Brain Derived Neurotrophic Factor                                   |
| CRH    | Corticotropin-Releasing-Hormone                                     |
| cTBS   | continuous Theta Burst Stimulation                                  |
| dIPFC  | Dorsolateral Prefrontal Cortex                                      |
| dmPFC  | Dorsomedial Prefrontal Cortex                                       |
| DSM    | Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux             |
| DT     | Dwell Time  |
| ECT    | Electroconvulsivothérapie   |
| EMDR   | Eye Movement Desensitization and Reprocessing                       |
| ETOC   | European Test of Olfactory Capabilities                             |
| FDA    | Food and Drug Administration  |
| GLM    | Generalized Linear Model  |
| IRM(f) | Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)                   |
| IRSNA  | Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline |
| ISRS   | Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérotonine              |
| iTBS   | intermittent Theta Burst Stimulation                                |
| LTD    | Long-Term Depression  |
| LTP    | Long Term Potentiation  |
| MADRS  | Montgomery and Asberg Depression Rating Scale                       |
| MINI   | Mini International Neuropsychiatric Interview                       |
| MNI    | Montreal Neurological Institute                                     |
| mPFC   | Medial Préfrontal Cortex  |
| nACC   | Noyau Accumbens   |
| NMDA   | N-méthyl-D-aspartate  |
| OFC    | Orbitofrontal Cortex  |
| OMS    | Organisation Mondiale de la Santé                                   |
| REF    | Reconnaissance des Emotions Faciales                                |
| ROI    | Region Of Interest  |
| SHAPS  | Snaith-Hamilton Pleasure Scale                                      |
| tDCS   | transcranial Direct Current Stimulation                             |
| TEP    | Tomographie par Emission de Positrons                               |
| TUS    | Transcranial Ultrasound Stimulation                                 |
| vIPFC  | Ventrolateral Prefrontal Cortex                                     |



## Table des matières

---

|   |    |
|---|----|
| Résumé .....  | 4  |
| Remerciements.....  | 6  |
| Liste des abréviations.....   | 8  |
| Table des matières.....   | 10 |
| <br>  |    |
| Partie 1 : Cadre Théorique .....  | 15 |
| <br>  |    |
| Chapitre 1 : Le trouble dépressif caractérisé .....                     | 16 |
| I. Émergence du concept et définition.....                              | 16 |
| II. Chiffres clés et enjeux sociétaux.....                              | 18 |
| III. Classification, évolution et prise en charge .....                 | 20 |
| IV. Physiopathologie de la dépression.....                              | 23 |
| 1. L'hypothèse monoaminergique.....                                     | 23 |
| 2. L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien.....                      | 24 |
| 3. Processus olfactifs .....  | 25 |
| 4. Altérations cérébrales structurelles.....                            | 25 |
| 5. Les altérations cognitives.....                                      | 26 |
| <br>  |    |
| Chapitre 2 : Le traitement émotionnel .....                             | 30 |
| I. Définitions.....   | 30 |
| II. Bases cérébrales.....   | 33 |
| 1. L'amygdale et le circuit de la peur .....                            | 34 |
| 2. Le circuit de la récompense .....                                    | 35 |
| 3. Le cortex préfrontal, centre d'évaluation et de régulation .....     | 36 |
| 4. Temporalité du traitement émotionnel.....                            | 37 |
| III. Altérations du traitement émotionnel dans la dépression.....       | 38 |
| 1. Composantes altérées .....   | 38 |
| 2. Altérations neuronales .....   | 41 |
| 2.1. Altération de l'amygdale et affect négatifs.....                   | 41 |
| 2.2. Altération du système de la récompense et anhédonie .....          | 42 |
| 2.3. Altération de cortex préfrontal .....                              | 43 |
| <br>  |    |
| Chapitre 3 : Les techniques de stimulation cérébrale non-invasive ..... | 46 |
| I. Histoire des techniques de stimulation cérébrale non-invasive .....  | 47 |
| II. La stimulation magnétique transcrânienne.....                       | 48 |

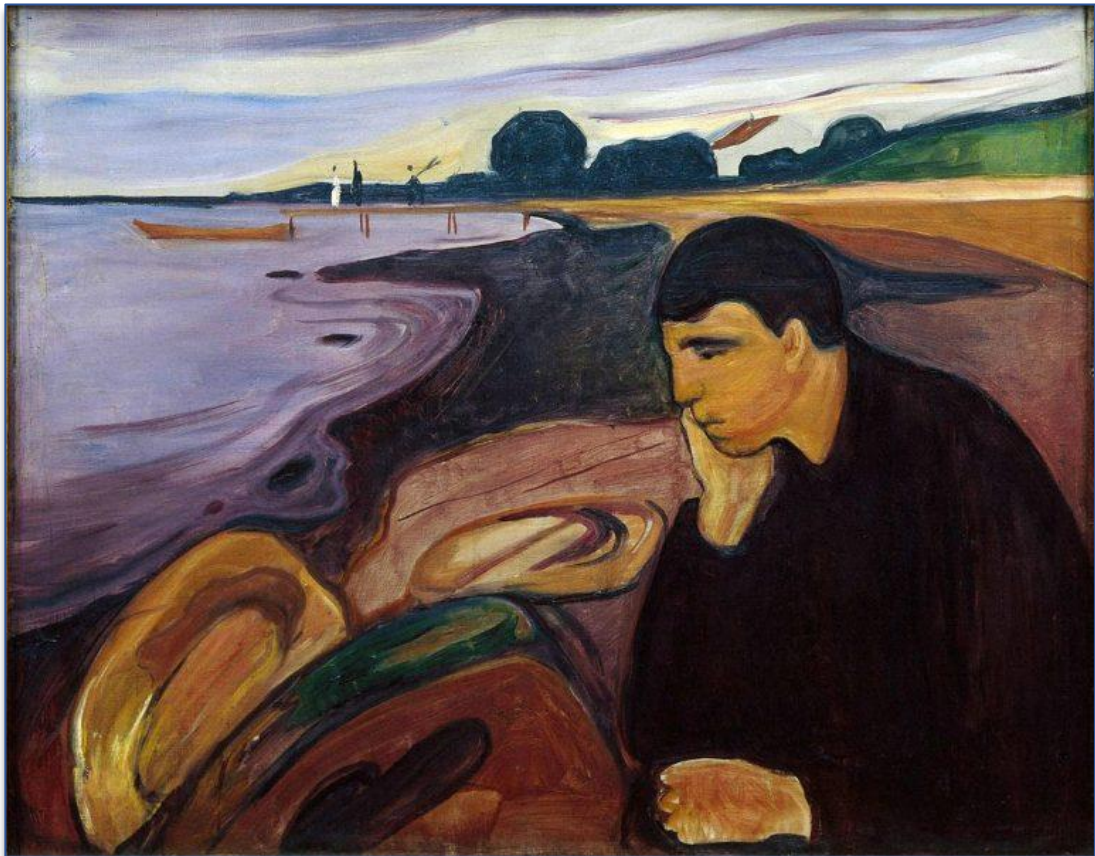
|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| 1.          | Mécanismes d'action .....   | 49        |
| 2.          | Utilisation.....  | 51        |
| 2.1.        | <i>Outil d'étude du fonctionnement cérébral</i> .....   | 51        |
| 2.2.        | <i>Outil thérapeutique dans la dépression</i> .....   | 52        |
| <b>III.</b> | <b>La stimulation transcrânienne à courant continu</b> .....  | <b>54</b> |
| 1.          | Mécanismes d'action .....   | 54        |
| 2.          | Utilisation.....  | 56        |
| 2.1.        | <i>Outil d'étude du fonctionnement cérébral</i> .....   | 56        |
| 2.2.        | <i>Outil thérapeutique dans la dépression</i> .....   | 58        |
|             | <b>Objectifs</b> .....  | <b>60</b> |
|             | <b>Partie 2 : Partie expérimentale</b> .....  | <b>63</b> |
|             | <b>Chapitre 4 : Caractériser la relation entre la sévérité de la dépression et l'affect négatif</b> ..... | <b>65</b> |
| I.          | Introduction .....  | 66        |
| II.         | Résultats Principaux .....  | 67        |
| III.        | Article étude 1.....  | 69        |
| IV.         | Discussion intermédiaire .....  | 81        |
|             | <b>Chapitre 5 : Bases neurophysiologiques de l'affect négatif dans la dépression</b> .....                | <b>84</b> |
| I.          | Introduction .....  | 84        |
| II.         | Le rôle du dlPFC .....  | 85        |
| 1.          | Introduction.....   | 86        |
| 2.          | Résultats principaux.....   | 87        |
| 3.          | Article étude 2 .....   | 89        |
| III.        | Connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux du traitement émotionnel .....                           | 107       |
| 1.          | Introduction.....   | 108       |
| 2.          | Matériel et Méthode .....   | 109       |
| 2.1.        | <i>Participants</i> .....   | 109       |
| 2.2.        | <i>Tâche de visualisation libre</i> .....   | 110       |
| 2.3.        | <i>Analyses comportementales</i> .....  | 110       |
| 2.4.        | <i>Imagerie par résonance magnétique</i> .....  | 111       |
| 2.5.        | <i>Pré-traitement des données d'imagerie</i> .....  | 111       |
| 2.6.        | <i>Analyses de la connectivité fonctionnelle</i> .....  | 112       |
| 2.7.        | <i>Corrélation entre la connectivité fonctionnelle et les biais attentionnels émotionnels</i> .....       | 113       |

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 3.  | Résultats exploratoires .....   | 113        |
| 3.1.  | <i>Caractéristiques sociodémographiques et cliniques</i> .....  | 113        |
| 3.2.  | <i>Corrélation entre les connectivités fonctionnelles et les biais cognitifs attentionnels émotionnels</i> .....        | 114        |
| 4.  | Discussion .....  | 115        |
| IV.   | <b>Discussion intermédiaire</b> .....   | <b>118</b> |
| <b>Chapitre 6 : Réduire l'anhédonie pour traiter la dépression</b> .....  |   | <b>122</b> |
| I.  | Introduction .....  | 122        |
| II.   | De la pertinence de combiner les approches .....  | 125        |
| 1.  | Introduction .....  | 126        |
| 2.  | Principaux résultats .....  | 127        |
| 3.  | Article étude 4 .....   | 129        |
| III.  | <b>COBRA : un protocole de soin</b> .....   | <b>155</b> |
| 1.  | Introduction .....  | 156        |
| 2.  | Article étude 5 .....   | 157        |
| 3.  | Résultats préliminaires .....   | 189        |
| 3.1.  | <i>Comparaison entre patients atteints de dépression et participants contrôles</i> .....                                | 189        |
| 3.2.  | <i>Neuronavigation et champs de courant</i> .....   | 191        |
| IV.   | <b>Discussion intermédiaire</b> .....   | <b>192</b> |
| <b>Partie 3 : Discussion Générale</b> .....   |   | <b>195</b> |
| <b>Synthèse des résultats</b> .....   |   | <b>197</b> |
| <b>Chapitre 7 : Affect négatif et anhédonie, des réseaux distincts ?</b> .....  |   | <b>200</b> |
| I.  | L'hypothèse « un réseau, un symptôme ».....   | 200        |
| II.   | Évolution du concept.....   | 201        |
| <b>Chapitre 8 : Le déficit du traitement émotionnel comme symptôme transdiagnostique</b> .....  |   | <b>204</b> |
| I.  | Déficits du traitement émotionnel dans d'autres pathologies psychiatriques .....  | 204        |
| II.   | Bases cérébrales communes aux déficits du traitement émotionnel .....   | 205        |
| III.  | Cibler le cortex préfrontal pour réduire les déficits de traitement émotionnel dans divers troubles psychiatriques..... | 205        |
| <b>Chapitre 9 : Mécanismes d'action sous-tendant les effets thérapeutiques des techniques de stimulation cérébrale non-invasive</b> ..... |   | <b>208</b> |
| I.  | Modulation des neurotransmetteurs.....  | 208        |

|  |   |     |
|--|---|-----|
| II.  | Effet sur la plasticité neuronale .....                 | 209 |
| III.   | Effet neuroprotecteur .....                             | 210 |
| IV.  | Effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ..... | 210 |
| Chapitre 10 : Optimiser les protocoles de stimulation cérébrale.....             |   | 212 |
| I.   | La neuronavigation.....                                 | 212 |
| II.  | Cibler le cortex cingulaire antérieur.....              | 213 |
| III.   | Personnaliser les traitements .....                     | 215 |
| Perspective : Impact des traumatismes précoces sur le traitement émotionnel..... |   | 216 |
| Conclusion générale.....   |   | 219 |
| Liste des communications.....  |   | 220 |
| Bibliographie.....   |   | 222 |



**Partie 1 :**  
**Cadre Théorique**



*Edvard Munch. Mélancolie - 1894*



# Chapitre 1 : Le trouble dépressif caractérisé

---

## I. Émergence du concept et définition

Si les premières traces écrites connues d'un état dépressif remontent à l'Antiquité, notamment dans le papyrus d'Ebers, un traité médical égyptien datant de 1500 av. J.-C., il faut attendre 400 av. J.-C. pour qu'Hippocrate propose des bases physiologiques à ce trouble. Selon lui, quatre fluides, aussi appelés humeurs, composent notre corps : la lymphe, le sang, la bile jaune et la bile noire. Un équilibre entre ces quatre fluides serait gage de bonne santé. En revanche, un déséquilibre en faveur d'une plus grande abondance de bile noire conduirait à ce qu'il nomme alors la mélancolie, du grec « mélas » pour noir, et « kolé » pour bile. Ce terme regroupait alors un ensemble de symptômes comprenant la tristesse, l'abattement, le découragement, la peur, la colère, les idées délirantes et les obsessions (Radden, 2003).

Ce n'est qu'au IX<sup>ème</sup> siècle qu'Abu Bakr Mohammad Ibn Zakariya al-Razi, savant perse pionnier en psychiatrie et neurosciences, propose une explication impliquant le cerveau. Il décrit la mélancolie comme résultant d'un changement de débit sanguin dans le cerveau et fait l'hypothèse que nombre de troubles psychiatriques sont causés directement ou indirectement par des lésions du cerveau et du système nerveux.

Le XIX<sup>ème</sup> siècle voit apparaître l'utilisation figurée du terme « dépression » pour décrire une condition médicale pathologique d'« abattement moral ». Pendant longtemps les termes mélancolie et dépression sont utilisés de manière interchangeable.

En 1952 paraît la première édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) avec pour objectif d'homogénéiser les diagnostics psychiatriques. On y trouve le terme de dépression sous la forme de « réaction dépressive », et de « névrose dépressive » ou « psychose maniaco-dépressive » dans le DSM-II (1968). En 2015, est publiée ce qui est pour le moment la dernière édition, le DSM-V, qui emploie les termes « trouble dépressif caractérisé » ou « épisode dépressif », introduit dans les années 1970, et les définit comme suit :

« A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

*N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.*

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

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

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

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fièvre ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur. »

En définitive, l'épisode dépressif se caractérise par l'association de symptômes psychiques et somatiques présents pendant au moins deux semaines et apparaissant être en rupture avec le comportement habituel du sujet. Les deux symptômes clés d'un trouble dépressif sont l'humeur dépressive et l'anhédonie, définie ici comme une perte d'intérêt et de plaisir.

Dans la partie suivante, nous aborderons les enjeux humains, sociétaux et économiques liés à la forte prévalence du trouble dépressif caractérisé.

## II. Chiffres clés et enjeux sociétaux

En 2017, il était estimé que plus de 300 millions de personnes dans le monde souffraient de dépression, représentant 4,4% de la population mondiale. La prévalence de ce trouble est plus importante chez les femmes (5,1%) que chez les hommes (3,6%) et augmente tout au long de la vie, atteignant un pic chez les personnes âgées de 60 à 74 ans, où environ 7,5% des femmes et 5,5% des hommes en sont atteints. Le premier épisode dépressif survient en moyenne autour de l'âge de 30 ans (Organisation Mondiale de la Santé - OMS, 2017). Selon l'INSERM, une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'un épisode dépressif au cours de sa vie. Ce chiffre est en augmentation, puisqu'un rapport de Santé Publique France révèle qu'en 2017, 9,8% de la population déclarait avoir vécu un épisode dépressif au cours des douze derniers mois, contre 13,3% en 2021.

En termes de répartition géographique, près de la moitié des personnes souffrant de dépression résident en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, ce qui s'explique par la forte densité de population de ces régions, incluant des pays comme l'Inde et la Chine. En termes de pourcentage de la population touchée, les régions les plus concernées sont l'Afrique (environ 5,4%) et l'Amérique (environ 5%) (OMS, 2017).

L'évolution de la maladie est souvent chronique. Après un premier épisode, plus de 50% des personnes en connaîtront un second. Le nombre d'épisodes étant un prédicteur du risque de rechute, ce pourcentage augmente avec la récurrence des épisodes : le risque de rechute atteint 70% après deux épisodes, et 90% au-delà de trois (Bondolfi, 2002). Une étude épidémiologique menée auprès de plus de 50 000 personnes dans 21 pays a révélé que seulement 16,5% des individus ayant présenté un épisode dépressif au cours des 12 derniers mois recevaient un traitement adéquat minimal, avec des disparités significatives selon le niveau de revenu des pays : 22,4% dans les pays à revenu élevé, 11,4% dans les pays à revenu intermédiaire et 3,7% dans les pays à faible revenu (Thorncroft et al., 2017).

La dépression, comme nombre de troubles psychiatriques, reste souvent marquée par la stigmatisation et la discrimination, et souffre largement d'une méconnaissance de la part du grand public. En France, un sondage Ipsos révèle que les termes « maladie mentale » sont fréquemment associés à la folie, à la dangerosité et à l'incapacité de s'intégrer dans la société (Yvon & Prouteau, 2017).

La dépression est le trouble psychiatrique le plus répandu à l'échelle mondiale. Au-delà de sa prévalence élevée, le risque de suicide associé à la maladie met en lumière les enjeux inhérents à la dépression, puisque cela concerne 10 à 20% des patients (Rihmer et al., 2007). Cette maladie peut également engendrer des conduites addictives telles que l'alcoolisme ou le tabagisme (Boden & Fergusson, 2011 ; Grant, 1995), augmentant indirectement le taux de mortalité imputable à ce trouble. De plus, la dépression est fréquemment associée à des comorbidités, notamment les troubles anxieux (Hirschfeld, 2001), pouvant avoir un impact majeur sur l'évolution de la dépression en retardant la rémission, en augmentant le risque de

rechute et en exacerbant le comportement suicidaire. La dépression coexiste souvent avec des troubles tels que le syndrome de stress post-traumatique et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, ce qui complexifie davantage sa prise en charge et son traitement (Brunsvold et al., 2008).

Au-delà de l'enjeu humain, la dépression constitue également un défi économique majeur, plaçant ce trouble au cœur des priorités en recherche psychiatrique. En 2017, l'OMS a estimé à 50 millions le nombre d'années vécues avec une incapacité (*years lived with disability – YLD*), qui est une mesure épidémiologique quantifiant l'impact d'un trouble. En France, le ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités a révélé que les troubles psychiatriques représentent la première source de dépense de l'assurance maladie, dépassant les cancers et les maladies cardio-vasculaires, avec un coût économique et social estimé à 109 milliards d'euro par an.

Le caractère invalidant de la dépression, sa potentielle chronicité, son issue parfois tragique, ainsi que ses multiples répercussions sur l'entourage, la santé physique, et les finances publiques, en font un enjeu de santé publique majeur. Il est donc primordial de proposer des solutions thérapeutiques adaptées à la sévérité de chaque épisode dépressif.

### III. Classification, évolution et prise en charge

Dans le DSM-V, l'épisode dépressif caractérisé est catégorisé comme trouble de l'humeur. Lors du diagnostic, le niveau de sévérité de l'épisode doit être déterminé par le médecin psychiatre selon les critères suivants :

- « léger » : présence de cinq symptômes dépressifs. Les activités professionnelles, sociales ou les relations interpersonnelles sont entravées de façon minime.
- « modéré » : niveau intermédiaire entre léger et sévère. Les activités professionnelles, sociales ou les relations interpersonnelles sont réalisées avec difficultés et nécessitent des efforts significatifs.

- « sévère sans caractéristique psychotique » : présence de huit ou neuf symptômes dépressifs, entraînant une perturbation majeure des activités professionnelles, sociales ou des relations interpersonnelles, ainsi qu'une altération significative et observable du fonctionnement de l'individu.

- « sévère avec caractéristiques psychotiques » : aux symptômes caractéristiques de l'épisode dépressif, s'ajoutent des idées délirantes ou des hallucinations sévères.

L'évolution d'un épisode dépressif peut alors se décomposer en trois phases distinctes. La première phase est celle de la dépression, durant laquelle les symptômes s'expriment pleinement. La deuxième phase, appelée rémission, peut être atteinte spontanément ou suite à un traitement adéquat. Elle se caractérise par la disparition des symptômes dépressifs pendant une période de 6 à 9 mois. Si au cours de cette phase, les symptômes dépressifs réapparaissent, on parlera alors de rechute. Au-delà de 9 mois sans symptôme, le patient est considéré comme étant dans la troisième phase, dite de guérison. La survenue de symptômes dépressifs durant cette phase est qualifiée de récurrence, et est alors considérée comme un nouvel épisode dépressif caractérisé (Bondolfi, 2002).

La prise en charge de la dépression varie en fonction de la sévérité de l'épisode. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les dépressions légères sont principalement traitées par des psychothérapies de soutien, tandis que les dépressions modérées à sévères nécessitent des traitements pharmacologiques par antidépresseurs, avec ou sans hospitalisation. En cas de dépression mélancolique sévère, une hospitalisation est recommandée avec une prise en charge par électroconvulsivothérapie (ECT) en première intention, ou par antidépresseurs. L'ECT est actuellement reconnue comme le traitement le plus efficace contre la dépression (Pagnin et al., 2008), atteignant un taux de réponse de 58% chez les patients résistants aux traitements, et de 70% chez les patients non-résistants (Haq et al., 2015).

Selon le *National Institute for health and Care Excellence* (NICE), il est nécessaire d'attendre 2 à 4 semaines pour évaluer l'efficacité du traitement. En cas de réponse complète, le

traitement est maintenu pendant 6 mois à 1 an, suivi d'un arrêt progressif. Si la réponse est partielle, il est recommandé d'augmenter la dose ou de changer d'antidépresseur. En cas d'échec, un changement de classe d'antidépresseur est préconisé.

Les recommandations HAS préconisent la prescription d'Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ou d'Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA) en première intention. Il existe néanmoins d'autres classes d'antidépresseurs comprenant les tri/tétracycliques, les Inhibiteurs de MonoAmine Oxydase (IMAO) (souvent utilisés en dernier recours) et les agonistes dopaminergiques. D'autres traitements innovants font l'objet de recherches plus récentes et sont également proposés comme traitement de l'épisode dépressif. C'est le cas de la kétamine et l'eskétamine, notamment dans le traitement des idées suicidaires (Wilkinson et al., 2017), ou de la psilocybine souvent combinée à des thérapies cognitives, qui montrent des résultats prometteurs dans la réduction des symptômes anxieux et dépressifs (Goldberg et al., 2020). Dans le cas de résistance au traitement, il est également possible de combiner les antidépresseurs avec d'autres molécules pharmaceutiques comme les antipsychotiques, l'eskétamine ou le lithium, qui se montrent comme des compléments pertinents dans le traitement d'épisode dépressif (Vázquez et al., 2021).

Si de nombreux traitements ont démontré leur efficacité, et qu'après 8 semaines de traitement, un tiers des patients présentent une rémission complète (disparition des symptômes), et un autre tiers une rémission partielle, il n'est resté pas moins qu'environ un dernier tiers ne répond pas aux traitements pharmacologiques (McLachlan, 2018). Après l'introduction d'un quatrième traitement, le taux de rémission chute à 13%.

On définit alors la dépression résistante au traitement comme une absence de réponse à au moins deux antidépresseurs en dépit d'un dosage, d'une durée et d'une adhésion au traitement adéquats (McIntyres et al., 2023). Dans le cas d'une dépression résistante, les techniques de stimulation cérébrale non-invasive s'imposent comme une solution thérapeutique alternative.

Face à ce défi, il est crucial de mieux comprendre la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé afin de proposer des solutions thérapeutiques les plus adaptées et ciblées possible.

## IV. Physiopathologie de la dépression

La dépression se caractérise par de nombreuses altérations dans divers systèmes biologiques et cérébraux. Cette section explore les principales altérations connues dans la dépression pouvant être, pour certaines d'entre elles, mises en cause dans son étiologie. Les altérations examinées ici incluent des perturbations dans les systèmes neurochimiques, les circuits cérébraux, et les processus endocriniens, offrant ainsi un aperçu des mécanismes complexes qui sous-tendent ce trouble.

### 1. L'hypothèse monoaminergique

Dans les années 1950, l'hypothèse d'un déficit en monoamines (sérotonine, dopamine, noradrénaline) comme facteur étiologique de la dépression a émergé. Une étude princeps de cette hypothèse a montré que la réduction des niveaux de monoamines, induite par des interventions pharmacologiques, pouvait induire des symptômes dépressifs chez certaines personnes (Schildkraut, 1965). Cette hypothèse a conduit au développement d'antidépresseurs visant à augmenter la concentration de ces neurotransmetteurs dans le cerveau des patients atteints de dépression. L'efficacité reconnue des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs a renforcé la crédibilité de cette hypothèse (Vöhringer & Ghaemi, 2011).

Cependant, cette théorie est régulièrement remise en question. Une revue récente a constaté l'absence de relation claire entre la concentration de sérotonine et la dépression, ainsi que des résultats incohérents concernant le lien entre la réduction de la fixation de la sérotonine et les symptômes dépressifs (Moncrieff et al., 2023). Le fait qu'un pourcentage important de patients soient résistants aux antidépresseurs remet en cause l'idée que le déficit en monoamine est l'unique cause de la maladie. De plus, les études sur la déplétion de monoamines ont conduit à des résultats contradictoires, certaines indiquant que la déplétion de sérotonine, noradrénaline et dopamine pouvait exacerber les symptômes dépressifs chez des sujets sains (Ruhé et al., 2007), tandis que d'autres n'ont pas observé cet effet (Delgado



& Moreno, 2000 ; Delgado, 2000). Ces contradictions suggèrent que d'autres mécanismes complexes pourraient également jouer un rôle dans l'étiologie de la dépression.

## 2. L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, souvent désigné comme l'axe du stress, est le principal système neuroendocrinien responsable de la réponse au stress. Lorsqu'un stress physique ou psychologique est expérimenté, il déclenche une cascade de sécrétion hormonale : l'hypothalamus libère la corticotropine (*Corticotropin-Releasing-Hormone* - CRH) dans le système porte rejoignant l'hypophyse, sécrétant à son tour l'adrénocorticotrophine (*Adreno Cortico Tropic Hormone* - ACTH). L'ACTH est libérée et entraîne la libération de glucocorticoïdes comme le cortisol par les glandes surrénales. Lorsque la concentration de cortisol dans le sang atteint un certain seuil, il exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe, inhibant ainsi la sécrétion de CRH et d'ACTH.

L'altération de cet axe a largement été documentée dans le trouble dépressif caractérisé, principalement à travers la quantification des hormones du stress comme indicateur de l'activité de l'axe. Ainsi, les recherches montrent que la dépression est associée à des niveaux basaux de cortisol et d'ACTH plus élevés que ceux observés chez des sujets sains (Stetler & Miller, 2011). De plus, une réactivité accrue de l'axe est observable, mesurée par une sécrétion de cortisol au réveil plus élevée chez les patients atteints de dépression (Knorr et al., 2010). Ensemble, ces études pointent vers une hyperactivité de l'axe du stress dans la dépression. Par ailleurs, des anomalies dans le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sont également notées (Jurueña et al., 2006), potentiellement liées à des dysfonctionnements des récepteurs aux glucocorticoïdes (Pariante et al., 2001). Ces dysfonctionnements suggèrent une altération complexe de la régulation hormonale, contribuant ainsi à la physiopathologie de la dépression.

La relation entre les anomalies de l'axe du stress et les symptômes dépressifs a également été mise en évidence dans des troubles directement liés à cet axe, tels que la maladie d'Addison et le syndrome de Cushing. Ces pathologies, découlant d'un dysfonctionnement de la sécrétion

de cortisol, présentent fréquemment des symptômes dépressifs parmi leurs premiers signes cliniques (Sanat & Mohajeri-Tehrani, 2022 ; Lin et al., 2020).

### 3. Processus olfactifs

L'étroite relation bidirectionnelle entre l'olfaction et la dépression a été étudiée dans divers modèles. Dans les études sur les rongeurs, on sait que la bulbectomie olfactive entraîne un comportement de type dépressif (Athanassi et al., 2021). Chez l'Humain, le trouble dépressif est étroitement lié au dysfonctionnement olfactif, comprenant notamment des altérations de la perception, des seuils de discrimination et d'identification (Taalman et al., 2017 ; Croy & Hummel, 2017), et de la perception hédonique, caractéristique centrale de l'olfaction (Naudin et al., 2012). L'altération de la perception hédonique des odeurs (c'est-à-dire l'anhédonie olfactive) entraîne des perturbations de la prise alimentaire, des interactions sociales et de l'humeur, aggravant ainsi ou étant en partie responsable des symptômes dépressifs (Clepece et al., 2010). D'un point de vue anatomique, plusieurs régions du cerveau (OFC, amygdale, cortex cingulaire et habenula) sont impliquées dans la perception hédonique des odeurs et participent à l'étiologie de la dépression (Rochet et al., 2018). Il est intéressant de noter que le système de récompense qui est altéré dans l'anhédonie et le système olfactif sont étroitement liés par le tubercule olfactif situé dans le striatum ventral et directement connecté à l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Ikemoto, 2007).

### 4. Altérations cérébrales structurelles

La dépression est associée à diverses altérations anatomiques cérébrales, pouvant avoir des implications significatives dans la symptomatologie de la maladie.

Une méta-analyse a révélé que la dépression est souvent associée à un élargissement des ventricules latéraux. Cette analyse a également montré une réduction du volume de plusieurs structures clés, notamment des ganglions de la base comme le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus, ainsi que du thalamus, de l'hippocampe, du lobe frontal, incluant le cortex

orbitofrontal (*orbitofrontal cortex* - OFC), le cortex préfrontal médian (*medial prefrontal cortex* - mPFC), ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral (*dorsolateral prefrontal cortex* – dlPFC) (Zhang et al., 2018 ; Otte et al., 2016). Des études supplémentaires rapportent une réduction de la matière grise dans des régions spécifiques telles que dans le cortex cingulaire antérieur (*anterior cingulate cortex* - ACC), le cortex préfrontal dorsomédian (dmPFC), ainsi que le dlPFC (Zhang et al., 2018 ; Bora et al., 2012). En outre, une diminution de l'épaisseur corticale a été observée dans plusieurs régions du cerveau, notamment l'OFC, les cortex cingulaires antérieur et postérieur, ainsi que les lobes temporaux (Schmaal et al., 2017).

Ces altérations anatomiques suggèrent des perturbations dans les circuits neuronaux essentiels à la gestion des émotions, la cognition et la mémoire. Leur description fournit alors des clés de compréhension des manifestations cliniques du trouble dépressif.

## 5. Les altérations cognitives

La dépression est également marquée par des altérations cognitives, qui affectent non seulement la perception de l'environnement mais aussi celle de soi-même.

L'un des principaux déficits observés dans la dépression concerne les fonctions exécutives, des processus cognitifs essentiels pour atteindre un objectif ou gérer des situations nouvelles ou complexes. Certains de ces processus peuvent être regroupés sous le terme de cognition « froide », qui englobe les fonctions cognitives considérées comme indépendantes des émotions. Ainsi, des déficits dans différents processus tels que l'inhibition, la mise à jour, la flexibilité cognitive ainsi que la mémoire de travail sont retrouvés dans la dépression (Fossati, 2017). Il est également rapporté des altérations de la mémoire autobiographique, essentielle pour la cohérence du soi et la continuité des expériences personnelles (Dalglish & Werner-Seidler, 2014). Les études ont mis en lumière des corrélations entre la sévérité de la dépression et les performances dans divers domaines cognitifs, y compris la mémoire épisodique, les fonctions exécutives et la rapidité de traitement (McDermott & Ebmeier, 2009). Ces altérations affectent la capacité des individus à planifier, à résoudre des problèmes et à prendre des décisions rationnelles, contribuant ainsi à un dysfonctionnement cognitif global.

En parallèle des déficits de la cognition froide, d'autres altérations cognitives touchent principalement le traitement de l'information émotionnelle, appelé cognition « chaude ». Ces déficits incluent des biais attentionnels, interprétatifs et mnésiques qui influencent négativement la perception et le traitement des émotions.

Le chapitre suivant se penchera plus en détail sur les processus de traitement émotionnel et les biais cognitifs associés à la dépression, offrant une perspective approfondie sur comment ces facteurs influencent les expériences et les symptômes des individus dépressifs.

En conclusion, il est essentiel de préciser que ces altérations et hypothèses étiologiques de la dépression ne sont pas exclusives et peuvent interagir entre elles. Par exemple, il est bien établi qu'un stress chronique peut avoir de multiples répercussions sur le cerveau, en particulier sur des régions telles que le cortex préfrontal. Ce stress entraîne notamment une diminution de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui altère le rétrocontrôle de l'axe corticotrope et peut conduire à des troubles cognitifs. Le stress chronique peut également provoquer des altérations de l'hippocampe, affectant à terme la mémoire et les capacités d'apprentissage. De plus, une altération de l'amygdale a été décrite, engendrant une augmentation de l'anxiété, une exacerbation de la mémoire émotionnelle et une diminution de la valeur hédonique des stimuli (Moisan & Le Moal, 2012).

Ce modèle illustre ainsi comment certaines altérations, dues ici au stress chronique, peuvent entraîner des modifications structurelles du cerveau, elles-mêmes responsables de dysfonctions cognitives (Figure 1).



**Figure 1. Modifications structurales et fonctionnelles dans des régions interconnectées du cerveau suite à un stress chronique.** GR : récepteur des glucocorticoïdes ; CRH : corticotrophin releasing hormone ou corticolibérine. (Adapté de Moisan & Le Moal, 2011).

*Dans le chapitre suivant...*

*Après avoir abordé la symptomatologie de la dépression, ses enjeux sanitaires et économiques, ainsi que sa physiopathologie, le prochain chapitre s'attèlera à décrire les altérations cognitives du traitement émotionnel associées à ce trouble. Nous débuterons par une définition du traitement émotionnel, suivie d'une exploration de ses bases neurophysiologiques. Ensuite, nous analyserons les différentes perturbations des processus cognitifs émotionnels dans la dépression, en mettant en évidence les anomalies neuronales qui sous-tendent ces déficits. Ce chapitre visera à clarifier comment ces altérations affectent la gestion des émotions et contribuent aux manifestations cliniques de la dépression.*



## Chapitre 2 : Le traitement émotionnel

---

Au-delà des symptômes couramment associés à la dépression, cette pathologie se caractérise également par de nombreuses altérations cognitives, incluant des déficits de l'attention (Piani et al., 2022), des fonctions exécutives (Snyder, 2013), ainsi que des déficits du traitement émotionnel. Ce manuscrit se concentrera particulièrement sur ce dernier aspect qui joue un rôle central dans l'étiologie de la dépression, pouvant être responsable du déclenchement et du maintien des épisodes dépressifs (Gotlib & Joorman, 2010).

L'accent sur ces déficits est d'autant plus pertinent en raison de leur prise en charge souvent insuffisante par les antidépresseurs. En effet, les traitements actuels se révèlent généralement peu efficaces pour traiter l'anhédonie (McClintock et al., 2011) et les troubles de la cognition sociale (Hirschfeld et al., 2002) qui sont associés à un risque de rechute accru (Solomon et al., 2004).

### I. Définitions

Notre condition humaine est intrinsèquement liée à l'expérience de nos propres émotions et ainsi que de celles des personnes qui nous entourent. Ces émotions jouent un rôle déterminant et conditionnent notre façon d'appréhender le monde. Bien qu'universelles, dans le sens où tout individu est caractérisé par l'expérience d'émotions, les émotions restent un concept complexe à définir, et aucun consensus scientifique n'a encore été établi à ce jour.

Étymologiquement, le mot « émotion » dérive du latin « emovere », formé de la racine « e- » signifiant « hors de », et « movere » signifiant « mouvement », traduisant ainsi l'idée de « mettre en mouvement ».

De nombreux chercheurs ont néanmoins tenté de définir ce concept. Paul Ekman, considéré comme un pionnier dans l'étude des émotions, a proposé en 1992 que les émotions sont « un ensemble de réponses automatiques qui sont déclenchées par le cerveau lorsque celui-ci détecte la présence d'un stimulus émotionnellement pertinent. Ces réponses incluent des changements physiologiques, des tendances à l'action, des expressions faciales, des

modifications du ton de la voix, et des expériences subjectives ». Plus récemment, une définition issue de la recherche en neurosciences a émergé : « L'émotion se définit comme une agitation passagère dans le déploiement normal des tendances relativement à une nouvelle situation. Lorsque des stressseurs viennent perturber l'équilibre, différents circuits neurohormonaux sont sollicités pour permettre le retour à l'homéostasie, amenant le changement à court terme du comportement. L'émotion est donc la réaction à court terme qui permet à l'individu de s'adapter à son environnement en maintenant son équilibre au jour le jour. » (Poisson, 2015).

Des travaux de Paul Ekman, émerge le concept d'émotions primaires, qu'il identifie comme étant au nombre de six : la joie, la tristesse, la peur, la colère, le dégoût et la surprise. Ces émotions se distinguent par leur universalité (Ekman, 1993) : elles sont présentes dans toutes les cultures, reconnaissables et exprimées de manière similaire à travers les sociétés. Selon Ekman, ces émotions ne peuvent pas être réduites ou décomposées en d'autres émotions et sont indissociables de leurs expressions faciales spécifiques, sous-tendues par des mécanismes physiologiques distincts, tels qu'un schéma d'activation des muscles de la face particulier. De cette théorie, découle le concept d'émotions secondaires. Elles seraient la résultante d'un mélange d'émotions primaires et comprennent des émotions complexes telles que l'amour, la haine, la méfiance, la culpabilité...

D'autres modèles de classification des émotions ont également été proposés. Russell et Carroll (1980) ont élaboré une approche basée sur deux dimensions : la valence, c'est-à-dire le caractère positif ou négatif de l'émotion, et l'activation, forte ou faible, qui reflète le niveau d'excitation corporelle. Cette approche permet de situer les émotions dans un espace bidimensionnel. Robert Plutchik, en 1980, a introduit une classification des émotions en associant à chacune une couleur dont l'intensité reflète la nuance émotionnelle. Il décrit huit émotions de base, regroupées en paires opposées : joie-tristesse, acceptation-dégoût, peur-colère et surprise-anticipation. Plutchik propose également que ces émotions primaires se combinent pour former des émotions secondaires, plus complexes.

D'un point de vue évolutionniste, les théories dominantes suggèrent que les émotions remplissent diverses fonctions adaptatives essentielles, promouvant la survie en facilitant l'action comme la fuite, l'appel à l'aide, le rejet... (Plutchik, 1980). Les émotions jouent



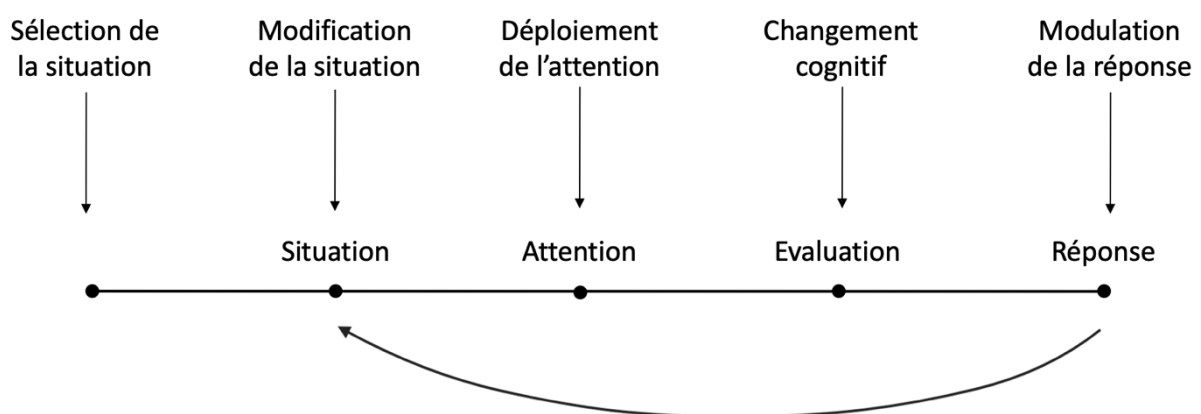
également un rôle crucial dans la mémoire en facilitant le rappel de souvenirs associés à des expériences émotionnelles intenses (Tyng et al., 2017). Enfin, les émotions sont fondamentales dans la communication sociale : l'expression d'émotions positives favorise la coopération pour atteindre des buts communs et contribue à la formation de liens sociaux (Sels et al., 2021).

Le traitement émotionnel désigne le processus complexe par lequel un individu perçoit, évalue, interprète et régule ses émotions. Il englobe les mécanismes affectifs, comportementaux et cognitifs qui sous-tendent les émotions (Kret et Ploeger, 2015). C'est donc un processus qui comprend plusieurs étapes, depuis la détection d'un stimulus émotionnel jusqu'à la manifestation d'une réponse physiologique et comportementale (Panksepp et al., 2004).

Un modèle classique de traitement émotionnel propose que la génération d'une émotion suit une séquence particulière (Figure 2). La séquence commence par la présentation d'une situation émotionnellement pertinente, qu'elle soit réelle ou imaginée. Lorsque ce stimulus est détecté, l'attention de l'individu se dirige vers celui-ci, qui sera perçu par les sens et traité par le cerveau. Le stimulus est ensuite évalué puis interprété en fonction du contexte, afin de planifier une réponse appropriée. La réponse émotionnelle comprend généralement une réponse physiologique, telle qu'une augmentation du rythme cardiaque, de la sudation ou des variations hormonales, ainsi qu'une réponse comportementale, comme la fuite en cas de danger ou une expression faciale positive en cas de joie. Ce modèle implique également une boucle de rétroaction où la réponse émotionnelle peut influencer la situation initiale (Gross, 2008).

Suite à l'expression d'une réponse émotionnelle, définie comme un processus descendant (*top-down*), un processus ascendant (*bottom-up*) de régulation émotionnelle s'ensuit généralement. Ce concept, défini par J. Gross en 1998, est décrit comme « le processus par lequel les individus influencent quelles émotions ils ont, quand ils les ont, et comment ils ressentent et expriment ces émotions ». La régulation émotionnelle comprend divers mécanismes permettant de réguler les quatre étapes du processus de génération d'une

émotion (situation, attention, évaluation, réponse). Ces mécanismes se regroupent en cinq familles : la sélection de la situation (processus d'évitement, de désengagement ou processus d'approche d'une situation), la modification de la situation (se réfère uniquement à la modification de l'environnement externe), le déploiement de l'attention (diriger son attention vers ou loin de la situation), le changement cognitif (modifier la façon d'appréhender une situation afin d'en modifier la signification émotionnelle), et enfin la modulation de la réponse (influencer les systèmes de réponses physiologiques et comportementales).



**Figure 2. Représentation du traitement émotionnel** : Processus de génération d'une émotion et processus de régulation selon le modèle de Gross (1998).

Pour compléter l'approche basée sur les modèles, nous examinerons dans la section suivante les bases cérébrales des processus de traitement émotionnel, ce qui permettra une compréhension plus approfondie et globale de ces mécanismes.

## II. Bases cérébrales

Il n'existerait pas de centre unique du traitement émotionnel dans le cerveau. Au contraire, de nombreuses régions corticales et sous-corticales, chacune ayant des fonctions spécifiques, interagissent ensemble en formant des réseaux complexes sous-tendant les mécanismes émotionnels.

On distingue généralement deux réseaux principaux et distincts, impliqués dans différents aspects du traitement émotionnel. Ces réseaux partagent plusieurs structures, notamment celles du cortex préfrontal, qui joue un rôle central dans l'intégration et la régulation des processus émotionnels.

### 1. L'amygdale et le circuit de la peur

C'est essentiellement grâce aux recherches portant sur la peur que l'implication de l'amygdale dans le traitement émotionnel a été mise à jour. En effet, les modèles de peur conditionnée ont permis de mettre en évidence l'activation de l'amygdale, mais aussi de l'hippocampe, de l'insula, du cortex préfrontal et du cortex cingulaire (Garfinkel & Critchley, 2014 ; Blair et al., 2005). L'amygdale est, depuis, largement reconnue pour son rôle dans la détection, la génération et le maintien de la peur, ainsi que dans la détection des menaces (Phan et al., 2002).

Ses connexions avec des régions impliquées dans le traitement de l'information sensorielle comme le thalamus, le bulbe olfactif, le tronc cérébral lui confèrent un rôle crucial dans l'évaluation des stimuli sensoriels émotionnels (Lévêque & Lévêque, 2014 ; Cunningham et al., 2008).

Son activation va permettre une réponse appropriée face à une situation potentiellement dangereuse, en engageant l'axe du stress, à savoir l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ainsi que le système nerveux autonome. Cela entraîne une augmentation de la sécrétion de cortisol, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, facilitant ainsi une réponse comportementale adaptée (Devau, 2016).

Le cortex préfrontal, quant à lui, intervient dans l'inhibition et la régulation de l'activité de l'amygdale (Jie et al., 2018).

Au-delà de son rôle bien établi dans les réponses aux stimuli négatifs, des recherches ont démontré l'implication de l'amygdale dans la réponse à des stimuli plaisants. Des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont en effet montré son activation

en réponse à des scènes visuelles de différentes valences émotionnelles (Britton et al., 2006 ; Kensinger & Schacter, 2006). Cela souligne la capacité de l'amygdale à moduler des réponses émotionnelles dans un éventail plus large de contextes émotionnels.

## 2. Le circuit de la récompense

Un autre circuit reconnu dans le traitement des émotions, en particulier des émotions positives cette fois-ci, est le circuit de la récompense initialement décrit par Olds et Milner en 1954. La récompense est un processus par lequel un individu associe un résultat positif à un stimulus. Ce système est indispensable à la survie, puisqu'il motive les comportements dits adaptés, tels que manger, sociabiliser et se reproduire, qui génèrent du plaisir. Il joue un rôle dans la prédiction de la récompense, la motivation, l'attribution de la saillance d'un stimulus ainsi que dans l'évaluation de sa valence.

Ce réseau complexe se compose de plusieurs structures cérébrales incluant le septum, le striatum ventral avec le noyau accumbens et le tubercule olfactif, l'ACC, l'amygdale, l'ATV, le cortex préfrontal et l'OFC (Bissonette & Roesch, 2016). Le neurotransmetteur principal impliqué dans ce réseau est la dopamine, libérée par l'ATV. Lorsque le cerveau perçoit un stimulus comme une récompense, ce circuit s'active, ce qui entraîne la libération de dopamine (Cameron et al. 2014 ; Small et al. 2003).

Il est à noter également que certaines régions du circuit de la récompense sont engagées dans le traitement de l'information aversive, comme le putamen et le striatum ventral qui sont impliqués dans l'expérience du dégoût (Phan et al., 2002).

Cette activation double reflète la complexité du traitement émotionnel dans le cerveau, où les mêmes structures peuvent être engagées dans des processus émotionnels opposés en fonction du contexte et du type de stimulus.

### 3. Le cortex préfrontal, centre d'évaluation et de régulation

Le cortex préfrontal est associé à des fonctions cognitives supérieures telles que la prise de décision, les fonctions exécutives, l'attention et le traitement émotionnel. Cette région peut être subdivisée en deux parties principales : le cortex préfrontal latéral et le cortex préfrontal médian (Dixon et al., 2017).

Dans le cortex préfrontal latéral, nous retrouvons le dlPFC, reconnu pour son rôle dans la régulation de la valence des expériences émotionnelles (Nejati et al., 2021), ainsi que le cortex préfrontal ventrolatéral (*ventrolateral prefrontal cortex* - vlPFC), impliqué dans l'encodage de la valeur émotionnelle (Winecoff et al., 2013). Ensemble, ces régions sont impliquées dans la compréhension du contexte émotionnel, ainsi que dans l'évaluation de la valence d'un stimulus (Dixon et al., 2017).

Le mPFC est l'autre sous-région majeure, subdivisée en dorsal, latéral et rostral. Selon une méta-analyse de 55 études de neuroimagerie explorant l'activité cérébrale en réponse à cinq émotions (la joie, la peur, la colère, la tristesse et le dégoût), il n'existe pas de régions cérébrales communes à toutes les émotions. Cependant, l'activation du mPFC ne semble pas spécifique à une seule émotion, suggérant un rôle général dans le traitement émotionnel (Phan et al., 2002). Dixon et collaborateurs ont suggéré que cette région pourrait être particulièrement importante pour l'évaluation des informations émotionnelles liées à soi, jouant ainsi un rôle dans la régulation et l'introspection.

Une autre région corticale clé du traitement émotionnel est l'ACC. La partie subgénuaire serait liée à la tristesse (Vogt, 2005) ainsi qu'à la modulation des réponses physiologiques, telles que l'activité cardiovasculaire et respiratoire (Dixon et al., 2017). La partie pré-génuaire quant à elle, est associée à la joie et à l'expérience émotionnelle subjective, en évaluant les sensations intéroceptives (Dixon et al., 2017 ; Vogt, 2005).

L'OFC représente également un élément important du traitement de l'information émotionnelle. Souvent associé au processus de récompense (O'Doherty et al., 2002), il a été montré que l'activation de la région latérale serait en lien avec l'évaluation subjective de la

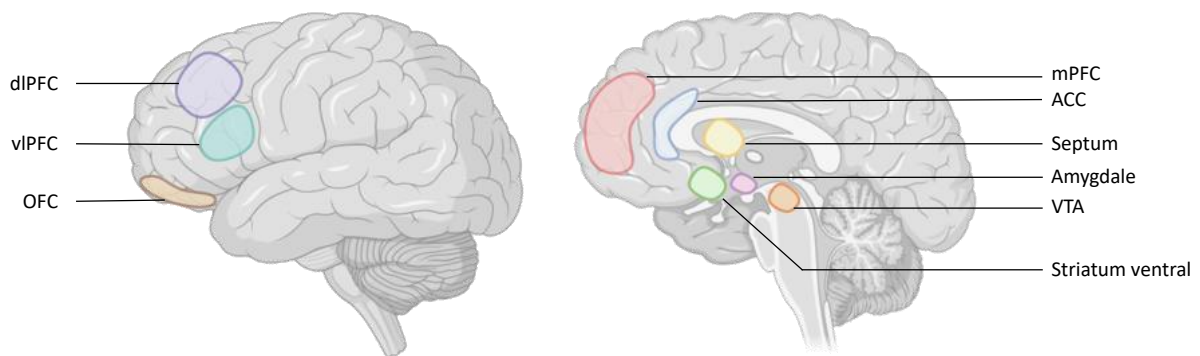
valence d'un stimulus ou d'une récompense (Dixon et al., 2017 ; Chikazoe et al., 2014 ; Sescousse et al., 2010). Par conséquent, cette région prend en charge l'évaluation de la pertinence d'un stimulus ainsi que la prédiction de ses éventuels bénéfices (Dixon et al., 2017). La région médiane de l'OFC montre également une activité en réponse à des stimuli négatifs, jouant ainsi un rôle dans l'évaluation des menaces (Chikazoe et al., 2014).

#### 4. Temporalité du traitement émotionnel

En reprenant le modèle séquentiel de la génération d'une émotion décrit précédemment, il a été montré que différentes régions cérébrales interviennent à chaque étape du processus (Riedel et al., 2018). Le processus débute par la perception d'un stimulus externe ou interne (réel ou imaginé) traité par le cortex visuel et/ou auditif. Les informations pertinentes du stimulus sont ensuite relayées à des régions du réseau de saillance (*saillance network*) telles que l'insula, l'ACC dorsal, et des structures sous-corticales comme le thalamus. Ce réseau joue un rôle clé dans l'identification des stimuli émotionnellement saillants, orientant ainsi l'attention vers ces stimuli. L'évaluation et la prédiction des événements émotionnels sont associées à l'activation des régions du réseau par défaut (*default mode network*), incluant le dmPFC dorsal, le dlPFC, le vlPFC et le cortex cingulaire postérieur. Ces régions sont non seulement impliquées dans l'évaluation du contexte émotionnel actuel, mais elles intègrent également les expériences passées pour affiner cette évaluation, permettant ainsi une prédiction plus précise des résultats émotionnels. Enfin, l'induction de la réponse émotionnelle entraîne une activation des régions limbiques, comprenant l'amygdale, les gyri parahippocampiques et fusiformes. Ces régions sont cruciales pour la génération de la réponse émotionnelle en orchestrant les manifestations physiologiques et comportementales des émotions.

Pour synthétiser les régions clés du traitement émotionnel, il est clair que plusieurs régions du cortex préfrontal, telles que le mPFC, le dlPFC, le vlPFC, l'OFC et l'ACC jouent des rôles cruciaux. Parmi les structures sous-corticales, l'ATV, l'amygdale, le septum, l'insula, l'hippocampe, ainsi que le striatum (incluant le noyau accumbens) et le thalamus, sont tout

aussi déterminantes dans le traitement émotionnel global. Ces régions interagissent pour former des réseaux complexes qui sous-tendent les différentes dimensions de l'expérience émotionnelle, allant de la détection des stimuli à la génération de réponses adaptatives (Figure 3). Dans certaines pathologies, des altérations anatomiques ou fonctionnelles sont rapportées, entraînant des déficits dans les processus de traitement émotionnel. C'est notamment le cas de la dépression.



**Figure 3. Représentation des structures cérébrales clés du traitement émotionnel.** *dIPFC : cortex préfrontal dorsolatéral, vIPFC : cortex préfrontal ventrolatéral, OFC : cortex orbitofrontal, mPFC : cortex préfrontal médian, ACC : cortex cingulaire antérieur, VTA : aire tegmentale ventrale.*

### III. Altérations du traitement émotionnel dans la dépression

#### 1. Composantes altérées

Les troubles de l'humeur, dont fait partie la dépression, se caractérisent par une altération du traitement émotionnel (Figure 4). Selon le modèle cognitif de la dépression développé par Beck (2002), ces altérations jouent un rôle central dans le développement et le maintien des épisodes dépressifs (Gotlib et Joormann, 2010). Dans l'état dépressif, le dysfonctionnement émotionnel est central et s'articule autour de deux concepts principaux : un affect négatif soutenu et une perte de plaisir, appelée anhédonie (American Psychiatric Association, 2013).

L'affect négatif soutenu se manifeste principalement par divers biais cognitifs. Parmi ces biais, on trouve les biais attentionnels : les patients atteints de dépression montrent une attention

exacerbée envers les stimuli négatifs (Armstrong & Olatunji, 2012). Ils présentent également un biais négatif dans l'interprétation des stimuli émotionnels ambigus. Les biais peuvent être mnésiques, avec un encodage et un rappel accru des éléments négatifs, et peuvent également toucher de manière générale le traitement de l'information en augmentant la saillance des stimuli négatifs (Disner et al., 2011 ; Joormann & D'Avanzato, 2010).

La perte de plaisir, et plus généralement l'éroussement affectif envers les stimuli positifs, se traduit par une réactivité réduite aux stimuli positifs (Bylsma et al., 2008), une tendance à moins sélectionner des situations positives et une atténuation des émotions positives (Vanderlind et al., 2020). Cette atténuation serait d'ailleurs associée à des symptômes accrus d'anhédonie (Werner-Seidler et al., 2013). Un biais attentionnel en défaveur des stimuli positifs est également observé (Armstrong & Olatunji, 2012), ainsi qu'une diminution de la saillance des stimuli positifs (Disner et al., 2011).

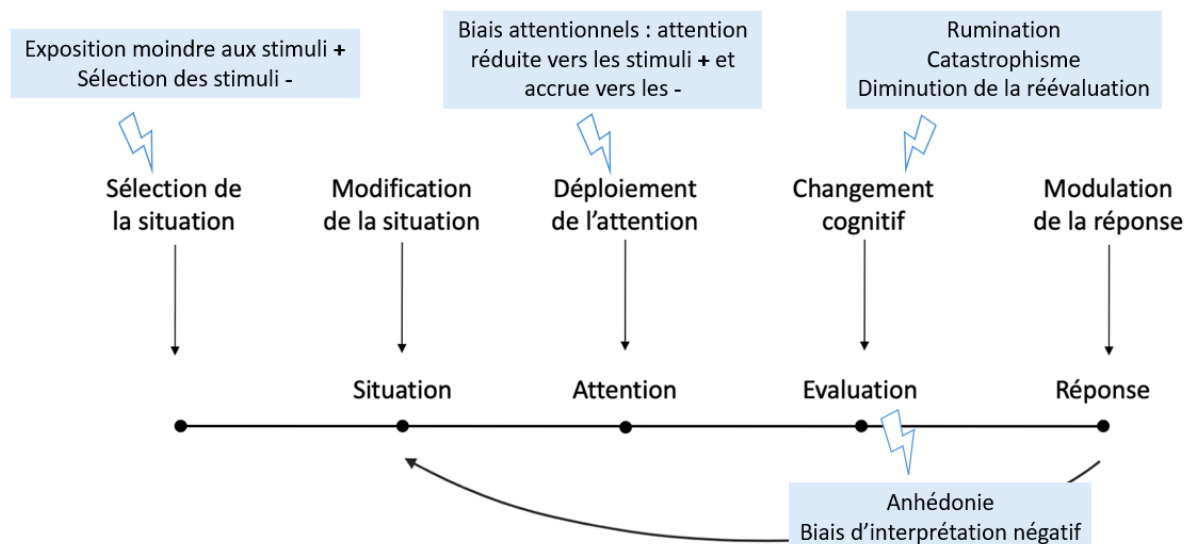
Cette anhédonie, caractéristique de la dépression, se décompose généralement en deux aspects : physique et sociale. Concernant la première, elle se manifeste par une absence de plaisir dans les expériences physiques ou sensorielles, tandis que la deuxième se caractérise par une absence de plaisir dans les interactions interpersonnelles, comme passer du temps avec autrui ou converser (Chapman et al., 1976). Concernant l'anhédonie sociale il a été montré que les personnes avec un niveau de dépression élevé s'attendent à réagir moins positivement aux situations sociales émotionnelles et à s'engager moins dans des comportements d'aide (Setterfield et al., 2016). L'anhédonie contribue donc au retrait social observé dans la dépression (Rubin and Burgess, 2001) ce qui pourrait contribuer au développement de symptômes dépressifs (Bowker et al., 2016). Elle concernerait les différents sous-domaines du traitement de la récompense, à savoir l'anticipation, la consommation ainsi que l'apprentissage de la récompense (Pizzagalli & Roberts, 2022).

En outre, les patients atteints de dépression présentent un déficit global dans la reconnaissance des expressions émotionnelles faciales, un aspect crucial de la communication sociale et de l'interaction. Ce déficit se manifeste par une difficulté à identifier correctement



les émotions exprimées par autrui, ce qui peut exacerber les sentiments d'isolement social et d'incompréhension (Kohler et al., 2011).

Par ailleurs, les processus de régulation émotionnelle mis en place apparaissent différents entre les patients et les individus sans trouble psychiatrique. Les patients atteints de dépression recourent davantage à la rumination (pensées répétitives centrées sur les émotions négatives) ou au catastrophisme (anticiper les événements et en exagérer les conséquences négatives), et à l'inverse utilisent moins fréquemment des stratégies plus adaptatives telles que la réévaluation cognitive et la suppression des pensées négatives. Cette différence dans l'utilisation des stratégies de régulations émotionnelles paraît liée au niveau de dépression et d'anxiété (Liu & Thompson ; 2017 ; Campbell-Sills et al, 2006 ; Garnefski & Kraaij, 2006 ; Gross & John, 2003). De plus, il a été montré que la rumination prolonge les épisodes dépressifs, tandis que la distraction – diriger son attention vers des stimuli neutres ou positifs - semble les raccourcir (Nolen-Hoeksema and Morrow, 1993).



**Figure 4. Altérations du traitement émotionnel dans l'épisode dépressif caractérisé.** Figure adaptée de Vanderlind et al. (2020) et Joorman & D'avanzato (2010).

L'amélioration des performances dans les tâches qui évaluent ces processus, telle que la tâche de reconnaissance des émotions, sont souvent le reflet d'une amélioration clinique (Munkler et al., 2015). De plus, les changements précoces dans le traitement émotionnel sont de plus

en plus reconnus comme des marqueurs potentiels d'une bonne réponse clinique au traitement antidépresseur, notamment avec les ISRS. Des études ont montré que les patients qui présentent une amélioration rapide dans le traitement des émotions au début d'un traitement par ISRS sont plus susceptibles de montrer une réponse clinique positive à long terme (Browning et al., 2019 ; Godlewska et al., 2016). Ces observations soulignent l'importance d'une intervention précoce et ciblée sur les processus émotionnels pour maximiser l'efficacité des traitements de la dépression. Comprendre les mécanismes altérés à l'origine de ces déficits constitue ainsi un atout précieux dans le développement de traitements mieux adaptés.

## 2. Altérations neuronales

La compréhension actuelle des altérations du traitement émotionnel dans la dépression souligne un dysfonctionnement au sein de divers réseaux neuronaux et systèmes de neurotransmission associés au cortex préfrontal, une région constamment altérée chez les personnes atteintes de dépression (Pizzagalli & Roberts, 2022). L'affect négatif de la dépression serait lié à une connectivité accrue au sein des réseaux affectifs, comprenant l'OFC, l'ACC, l'amygdale, l'hippocampe et l'insula, notamment dans les connexions entre les régions préfrontales et l'ACC (Li et al., 2018). À l'inverse, la perte d'intérêt ou de plaisir serait due à une diminution de la connectivité dans le système de récompense, impliquant le cortex frontal, le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens (nAcc) (Li et al., 2018).

### 2.1. Altération de l'amygdale et affect négatifs

L'hyperactivité de l'amygdale en réponse à des stimuli négatifs a largement été documentée dans la dépression au travers de différents travaux (Hamilton et al., 2012). Ce déséquilibre, caractérisé par une hyperactivité de l'amygdale et une hypoactivité de certaines régions préfrontales, a été pointé du doigt comme étant au cœur des nombreux biais cognitifs, notamment mnésiques, interprétatifs et attentionnels observés dans la dépression.

Ainsi, Disner et collaborateurs (2011), en s'appuyant sur le modèle cognitif de Beck, ont proposé un cadre neurobiologique pour expliquer ces biais.

Selon eux, les biais attentionnels sont liés à une hyperactivation de l'amygdale et de l'ACC rostral, combinée à une hypoactivité du vIPFC droit, du dlPFC et du cortex pariétal supérieur, contribuant à une attention accrue aux stimuli négatifs.

Les biais de traitements de l'informations, quant à eux, découleraient d'une hyperactivité de l'amygdale et du thalamus en réponse à des stimuli négatifs, ainsi que d'une réponse émoussée des noyaux accumbens et caudé à des stimuli positifs, accompagnée d'une hypoactivité du dlPFC.

Enfin, les biais mnésiques et la rumination impliquent de nouveau une hyperactivité de l'amygdale, mais aussi de l'hippocampe, de l'ACC et du mPFC, combinée à une hypoactivité du dlPFC.

## *2.2. Altération du système de la récompense et anhédonie*

De manière similaire aux réseaux altérés responsables des biais cognitifs négatifs, l'anhédonie dans la dépression résulterait d'interactions perturbées entre différentes régions corticales et sous-corticales.

Bien que les résultats des études soient hétérogènes, il est généralement rapporté une altération de la connectivité fonctionnelle entre le noyau accumbens et le noyau caudé, l'OFC médial, l'ACC, le dmPFC et l'insula (Gong et al., 2018). Au-delà de la connectivité, l'activité de certaines régions du système de la récompense est altérée dans la dépression. Il est observé une augmentation de l'activité dans les régions impliquées dans l'identification des stimuli émotionnels, telles que le vIPFC, l'amygdale, l'insula antérieure, le striatum ventral et le thalamus, et une diminution de l'activité dans les régions impliquées dans la régulation du comportement émotionnel comme le dlPFC et dmPFC (Gorwood et al., 2008). Une hypoactivité de l'OFC, le noyau accumbens et l'ACC est également rapportée (Höflich et al., 2019). Une étude s'intéressant à l'activité des régions du système de la récompense en réponse à des stimuli positifs a révélé une activité accrue dans l'ACC subgénéral, couplée à une activité réduite dans le noyau accumbens chez les patients atteints de dépression (Sternat et

al., 2016). De plus, l'OFC serait également moins sensible et aurait une activité réduite en réponse à une récompense (Xie et al., 2021).

Ces altérations fonctionnelles dans les régions clés du circuit de la récompense sont étroitement associées à l'anhédonie. Il existe une corrélation négative entre l'activité du striatum ventral et le niveau d'anhédonie, correspondant ici à une réduction de l'intérêt, du plaisir et de la motivation à poursuivre des activités agréables (Gorwood et al., 2008).

A l'échelle moléculaire, la sécrétion de dopamine, neurotransmetteur principal du circuit de la récompense, est également perturbée. En effet, des études utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP) chez des patients atteints de dépression et souffrant d'anhédonie ont montré une liaison plus faible du transporteur de la dopamine par rapport à des sujets sains, suggérant une sécrétion plus faible de dopamine (Sarchiapone et al., 2006 ; Meyer et al., 2001). La sévérité de l'anhédonie a même été mise en lien avec le niveau de disponibilité des récepteurs à la dopamine D2/D3 dans le striatum ventral (Pecina et al., 2017). De plus, des interventions pharmacologiques visant à bloquer ou réduire le niveau de dopamine sont associées à l'induction et à l'aggravation de la dépression (Kapur et Mann, 1992).

### *2.3. Altération de cortex préfrontal*

Un élément central dans les différents réseaux neuronaux impliqués dans le traitement émotionnel est le rôle d'évaluation et de régulation exercé par le cortex préfrontal. L'altération de cette région dans la dépression entraîne donc une diminution du contrôle descendant, perturbant ainsi les processus émotionnels.

De nombreuses études ont rapporté des modifications du volume des régions frontales chez les patients atteints de dépression. Par exemple, il est rapporté une diminution du volume dans le cortex préfrontal, y compris dans des régions spécifiques comme le dlPFC, l'OFC et l'ACC (Grieve et al., 2013 ; Bora et al., 2012). En outre, une réduction de l'épaisseur corticale a été documentée, particulièrement dans l'ACC, avec une corrélation négative entre

l'épaisseur et la sévérité de la dépression, mesurée par l'échelle de Montgomery et Asberg (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale - MADRS*) (Phillips et al., 2015 ; Van Eijndhoven et al., 2013). De plus, une réduction du volume de matière grise dans le dlPFC a été signalée chez les patients atteints de dépression par rapport aux sujets contrôles (Kong et al., 2014).

Les altérations de l'activité cérébrale dans les régions frontales sont également bien établies. Par exemple, une activité altérée a été observée dans l'OFC (Drevets, 2007), ainsi que dans l'ACC subgénéral au repos (Drevets et al., 2008). Il est intéressant de noter que cette hypoactivité tend à se normaliser après un traitement pharmacologique efficace (Mayberg et al., 2000). De plus, des études montrent une activité réduite dans le vlPFC pendant le traitement affectif (Beevers et al., 2010), et le dlPFC, principalement à gauche. Cette dernière altération serait centrale dans la physiopathologie de la dépression (Grimm et al., 2008 ; Siegle et al., 2007).

Du fait de son altération, le dlPFC est devenu la cible principale des traitements par stimulations cérébrales non-invasives, comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS*), qui ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de la dépression résistante (Lefaucheur et al., 2020).

*Dans le chapitre suivant...*

*Les deux premiers chapitres ont permis de mettre en lumière les enjeux inhérents à la dépression et souligner l'importance de mieux caractériser et traiter les déficits de traitement émotionnel. Le chapitre suivant aura pour but de présenter les outils de stimulations cérébrales non-invasifs. Ces techniques se présentent en effet comme pertinentes pour, d'une part, une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à la dépression et au traitement émotionnel, et d'autre part comme une option thérapeutique prometteuse.*



## Chapitre 3 : Les techniques de stimulation cérébrale non-invasive

---

Dans le domaine des neurosciences, essayer d'établir des liens de causalité entre des régions cérébrales spécifiques et des fonctions cognitives particulières est essentiel pour comprendre le fonctionnement du cerveau. Si chez l'animal de nombreuses méthodes sont disponibles, leur application chez l'humain peut s'avérer plus complexe. Au cours du XXème siècle, les avancées dans les outils d'imagerie cérébrale ont constitué un progrès majeur dans la compréhension des mécanismes cérébraux. Des techniques comme l'électroencéphalogramme (EEG), la TEP ou encore l'IRM ont permis de visualiser et mesurer l'activité cérébrale. Toutefois, ces méthodes fournissent uniquement des mesures indirectes de l'activité cérébrale.

Plus récemment, l'émergence des techniques de stimulation cérébrale non-invasive a ouvert de nouvelles perspectives pour aborder cette problématique. Elles offrent la possibilité de moduler directement l'activité de certaines régions cérébrales, permettant de mieux comprendre leur implication dans divers comportements et fonctions cognitives. De plus, ces techniques présentent l'avantage d'être indolores et comportent peu d'effets secondaires, les rendant ainsi adaptées à une utilisation chez l'humain.

Bien que le terme « causalité » soit souvent associé aux techniques de stimulation cérébrale non-invasive, il convient d'adopter une certaine prudence. En effet, lors de l'interprétation des résultats, il est essentiel de garder à l'esprit que l'activation ne se limite pas uniquement à la zone ciblée par l'outil. Outre la région visée, une zone environnante ainsi que des régions appartenant aux mêmes réseaux neuronaux sont également activées. C'est donc les changements induits par la modification de l'activité de cet ensemble de régions que l'on mesure (Bergmann & Hartwigsen, 2021).

Parmi les techniques de stimulation cérébrale non-invasive les plus couramment utilisées, deux se distinguent particulièrement : la stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) et la stimulation transcrânienne à courant continu (*transcranial Direct Current Stimulation* – tDCS).

## I. Histoire des techniques de stimulation cérébrale non-invasive

Les premières traces de l'utilisation de l'électricité à des fins thérapeutiques remontent à l'antiquité. Le médecin romain Scribonus Largus recommandait déjà l'application de la raie torpille, un poisson capable de générer des décharges électriques, pour traiter les maux de tête en plaçant le poisson sur le front du patient. Ce même traitement fut plus tard utilisé au XIe siècle pour soigner l'épilepsie. Ce n'est cependant qu'au XVIIIe siècle que la nature électrique des chocs émis par le poisson fut comprise (Sarmiento et al., 2016).

Avec la maîtrise croissante de l'électricité et la construction des premiers outils pour la délivrer, les premières études utilisant des batteries électriques ont vu le jour. Au XVIIIème siècle, Luigi Galvani et Giovanni Aldini ont été parmi les pionniers de l'utilisation du courant direct à des fins cliniques, notamment pour traiter la mélancolie. Leurs travaux ont montré une amélioration des symptômes dépressifs après plusieurs semaines de traitement (Sarmiento et al., 2016).

Ces premiers travaux, couplés à la découverte du fonctionnement électrique du cerveau (Cherici, 2020), ont ouvert la voie au développement de diverses techniques de stimulation cérébrale.

L'une des premières utilisations de la stimulation électrique comme un protocole établi pour le traitement de troubles psychiatriques a été l'ECT. Introduite dans la première moitié du XXème siècle par Ugo Cerletti et Lucio Bini, elle consiste à induire des crises convulsives de courte durée (au minimum 20 sec) chez des patients, en plaçant des électrodes sur leur crâne pour délivrer un courant électrique. Cette technique s'est révélée efficace dans le traitement de certaines formes sévères de dépression et d'autres troubles psychiatriques (Horvath et al., 2011). Toutefois, elle est associée à divers effets secondaires (maux de tête, douleurs musculaires, troubles de la mémoire, nausées, etc.), limitant ainsi son application systématique. Par conséquent, elle est principalement réservée aux cas de symptomatologie sévère, tandis que des techniques moins invasives seront privilégiées pour les formes plus modérées.



L'intérêt pour les appareils à courant continu s'est accru dans les années 1960, lorsque des études ont révélé leur capacité à moduler l'excitabilité corticale chez l'animal (Albert et al., 1966). La tDCS, telle que nous la connaissons aujourd'hui, est apparue dans le champ clinique au début des années 2000, lorsque des recherches ont démontré qu'elle pouvait induire des changements de l'excitabilité du cortex moteur chez l'humain (Nitsche & Paulus, 2000).

Parallèlement, le développement des techniques de stimulation magnétique tire directement ses origines des travaux de Michael Faraday dans les années 1830, qui montre qu'un courant électrique induit un champ magnétique, générant à son tour un courant électrique secondaire. Le premier appareil de TMS fut développé en 1985 par Barker et collaborateurs, comme alternative au courant électrique, s'utilisant principalement comme outil de diagnostic et de recherche. (Noohi & Amirsalari, 2016). L'approbation réglementaire de la TMS par l'administration américaine FDA (*Food and Drug Administration*) en 2008 pour le traitement de la dépression caractérisée résistante a marqué une étape cruciale dans l'acceptation clinique des techniques de stimulation cérébrale non-invasive.

## II. La stimulation magnétique transcrânienne

La TMS est une technique qui repose sur le principe d'induction magnétique établi par Michael Faraday. Il explique qu'un courant électrique de haute intensité et rapidement variable induit un champ magnétique générant à son tour un courant électrique orthogonal à lui-même dans tout tissu conducteur. La TMS utilise ce principe pour appliquer une impulsion magnétique sur une région cérébrale afin d'induire un courant électrique dans cette région, qui, au-delà d'une certaine intensité, est capable de dépolariser les cellules et de déclencher un potentiel d'action. Le champ magnétique est généré par une bobine de cuivre, généralement conçue en forme de cercle ou de huit, et possède une intensité d'environ 2 teslas. La stimulation par TMS atteint généralement 2 cm de profondeur, et ne permet, par conséquent, que l'activation de régions superficielles (Lefaucheur et al., 2014). L'efficacité et la portée du courant électrique induit dépendent de plusieurs paramètres, notamment la forme de la bobine, son orientation, la distance bobine/cerveau, l'intensité de stimulation et la fréquence des impulsions envoyées (Lefaucheur et al., 2014). La fréquence se réfère au nombre d'impulsions

envoyées par seconde. La TMS peut être administrée sous forme d'impulsions uniques, séparées par plusieurs secondes, ou sous forme de stimulations répétées, connue sous le nom de rTMS. La rTMS consiste à envoyer plusieurs impulsions en un temps bref, souvent utilisée dans les contextes cliniques.

La rTMS est généralement considérée comme une technique sûre, engendrant de rares effets secondaires comme des maux de tête, de la fatigue, une gêne auditive (due au bruit de l'appareil), et, dans des cas extrêmement rares, une crise convulsive. Les contre-indications absolues à l'utilisation de la TMS est la présence d'un implant cochléaire, d'objets métalliques dans la tête ou d'un pacemaker (Fitzgerald & Daskalakis, 2022). En revanche, la grossesse ou l'allaitement sont des situations où l'application de la rTMS est évitée, selon une évaluation des bénéfices et des risques pour le patient.

#### 1. Mécanismes d'action

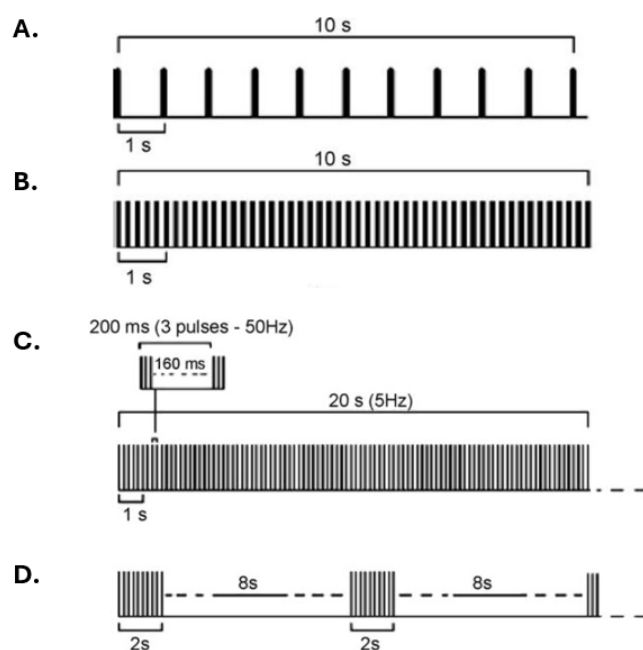
La compréhension des mécanismes d'action de la TMS repose en grande partie sur les études portant sur son effet sur le cortex moteur primaire, et plus spécifiquement sur les cellules pyramidales, qui sont responsables de la transmission des commandes motrices du cerveau aux motoneurons de la moelle épinière. Ces études permettent une mesure physiologique indirecte de l'activité cérébrale en observant les potentiels évoqués moteurs.

La TMS est une technique qui permet de générer des impulsions suffisamment puissantes pour induire un potentiel d'action, c'est-à-dire que le courant envoyé permet de dépolariser suffisamment la membrane cellulaire pour dépasser le seuil de déclenchement. La cible principale de la TMS serait les axones myélinisés, sur lesquels le potentiel d'action se propage (D'Ostilio et al., 2016).

Les effets de la rTMS dépendent de la fréquence des impulsions. Chaque impulsion génère un potentiel d'action, mais la fréquence à laquelle ces impulsions sont appliquées, et donc intégrées par la cellule, influence la nature du message qu'elle transmet. Ainsi, on classe la stimulation en deux types : basse fréquence (égale ou inférieure à 1 Hz) et haute fréquence (supérieure à 5 Hz) (Siebner & Rothwell, 2003). Il existe également d'autres protocoles avec

des patterns de fréquences plus complexes : les stimulations à une fréquence thêta continue (stimulation thêta-burst continue - cTBS) ou intermittente (stimulation thêta-burst intermittente - iTBS) (Figure 5).

A partir des études investiguant l'effet de ces types de stimulation sur le cortex moteur et les amplitudes des potentiels évoqués moteurs (réponses musculaires enregistrées), un consensus est apparu considérant que la stimulation des populations cellulaires à basse fréquence entraînait une inhibition de celles-ci, et à l'inverse une excitation pour les stimulations à hautes fréquences (Siebner & Rothwell, 2003). Cependant, il est important de noter que cette dichotomie n'est pas aussi nette que cela, et des effets inverses sont parfois observés (Houdayer et al., 2008).



**Figure 5. Protocoles de rTMS conventionnels. A.** rTMS basse fréquence (1Hz), **B.** rTMS haute fréquence (10Hz), **C.** cTBS : stimulation thêta-burst continue, **D.** iTBS : stimulation thêta-burst intermittente.

L'effet d'une séance de rTMS persiste au-delà de la durée de la stimulation, avec des effets pouvant durer de quelques minutes à plusieurs heures en fonction du nombre de stimulations délivrées et de la durée de la séance (Huerta & Volpe, 2009). Bien que l'hypothèse d'une implication des phénomènes de potentialisation à long terme (*Long Term Potentiation* – LTP) ait été proposée (Huerta & Volpe, 2009 ; Bliss & Lomo, 1973), elle n'a pas encore été définitivement démontrée.

Le champ d'action de la rTMS ne se limite pas uniquement à la région corticale située en dessous, mais s'étend aux structures connectées à la zone ciblée. C'est ainsi qu'en stimulant le cortex moteur au niveau de la main, nous observons également l'activation d'autres régions impliquées dans des réseaux communs à la région cible (Fox et al., 1997). De même, la stimulation cortex préfrontal résulte en la libération de dopamine dans le noyau caudé (Strafella et al., 2001).

## 2. Utilisation

De par sa remarquable résolution temporelle (de l'ordre de quelques millisecondes), son caractère indolore et ses effets réversibles, la TMS est régulièrement utilisée pour explorer la fonction de certaines régions cérébrales, soit en activant, soit en inhibant la région d'intérêt. De plus, le rTMS peut également être proposée comme un traitement dans différentes pathologies psychiatriques.

### 2.1. *Outil d'étude du fonctionnement cérébral*

L'identification des régions cérébrales impliquées dans des mécanismes spécifiques est un enjeu crucial en neurosciences, particulièrement dans le contexte des troubles psychiatriques. Une compréhension approfondie des mécanismes cognitifs et de leurs substrats neurophysiologiques permet de mieux cerner les troubles et d'ouvrir des perspectives pour des traitements plus ciblés. Traditionnellement, la recherche s'appuie sur des études d'imagerie cérébrale qui offrent des mesures indirectes de l'activité cérébrale, ou sur des modèles animaux, dont les résultats sont extrapolés à l'humain. C'est donc dans ce contexte que la rTMS se présente comme un outil capable de moduler l'activité cérébrale via les mécanismes décrits ci-dessus.

L'utilisation de la TMS pour explorer l'implication de l'activité d'une région donnée et d'un comportement donné est souvent désignée par le terme de « lésion virtuelle ». Cette approche permet de comparer les performances dans une tâche particulière avant, pendant

ou après l'application de la TMS, afin d'évaluer l'impact de la perturbation induite par la stimulation.

C'est ainsi qu'il a été montré que l'activation de certaines zones du cortex occipital génère des phosphènes, c'est-à-dire des perceptions lumineuses éphémères (Elkin-Frankston et al., 2010). La TMS est également employée pour la cartographie cérébrale, notamment pour étudier l'organisation du cortex moteur (Sondergaard et al., 2021), et pour éclairer le rôle des aires cérébrales dans des processus complexes comme la production phonologique du langage et les aspects sémantiques (Planton & Démonet, 2012).

Dans le domaine de la recherche sur le traitement émotionnel, les études TMS ont mis en évidence que le dlPFC droit est impliqué dans le traitement attentionnel de l'information émotionnelle, notamment négative (Leyman et al., 2009). Le mPFC joue un rôle crucial dans la reconnaissance, l'évaluation et l'attention envers les stimuli émotionnels (Ando et al., 2021 ; De Pisapia et al., 2019), tandis que le dmPFC est associé aux capacités d'empathie (Balconi & Bortolotti, 2013). De plus, ces recherches ont également montré le rôle du cervelet dans le traitement des émotions faciales (Ferrari et al., 2019).

## *2.2. Outil thérapeutique dans la dépression*

Une notion importante, encore non abordée jusqu'ici, est l'utilisation des techniques de stimulation cérébrale non-invasive de manière répétée. La rTMS peut en effet être administrée sous forme de cure, composée de plusieurs séances de stimulation, constituant alors un traitement dans de nombreux troubles psychiatriques, souvent en cas de résistance aux traitements pharmacologiques. Ainsi, différents protocoles de rTMS ont été développés pour cibler de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques (Lefaucheur et al., 2014). Dans le contexte des troubles psychiatriques, différents protocoles de rTMS sont proposés dans le traitement des hallucinations auditives (Brunelin et al., 2006) et des symptômes négatifs associés à la schizophrénie (Hyde et al., 2022), ainsi que les troubles de la consommation, tels que les troubles de l'usage à l'alcool et au tabac (Mehta et al., 2023). Enfin, des traitements

par rTMS ont également été proposés pour les troubles anxieux (Parikh et al., 2022), le syndrome de stress post-traumatique (Harris & Reece, 2021) et les troubles obsessionnels compulsifs (Harris & Reece, 2021).

Cependant, le plus haut niveau de preuve (A) à ce jour dans le domaine des troubles psychiatriques concerne l'utilisation de la rTMS pour le traitement de la dépression avec un montage ciblant le dIPFC gauche à haute fréquence (Lefaucheur et al., 2020). Au cours des dernières décennies, deux approches principales pour le traitement de la dépression avec la TMS ont émergé : la stimulation haute fréquence du dIPFC gauche, ou la stimulation basse fréquence du dIPFC droit, basées sur le déséquilibre d'activité observé entre ces deux régions dans la dépression (De Raedt et al., 2015).

Un des protocoles les plus couramment utilisés consiste en une stimulation à haute fréquence sur le dIPFC gauche. Il est généralement proposé entre 10 et 30 séances de stimulation à 10 Hz (Kang et al., 2016 ; O'Reardon et al., 2007). Un autre protocole, ayant également l'ambition d'activer le dIPFC gauche, repose sur l'envoi des stimulations à un rythme particulier : 10 triplets de 3 stimulations envoyés sur 2 secondes, toutes les 10 secondes (Figure 5). Ce protocole, appelé iTBS, présente l'avantage de réduire la durée des séances de stimulation (Li et al., 2018 ; Holzer & Padberg, 2010).

A l'inverse, la stimulation à basse fréquence du dIPFC droit, généralement proposée à 1 Hz, vise à diminuer l'hyperactivité de cette région (Brunelin et al., 2014). Ce protocole a l'avantage d'être moins associé à des effets secondaires, tels que le risque de crise épileptique, et son efficacité n'est pas inférieure à celle des protocoles à haute fréquence (Eche et al., 2012).

L'impact d'un traitement est généralement évalué à l'aide de deux indicateurs : la rémission, définie par un score inférieur à un certain seuil sur des échelles de mesure des symptômes dépressifs, et la réponse au traitement, caractérisée par une réduction d'au moins 50 % du score initial sur ces mêmes échelles. Le taux de rémission observé pour ces protocoles est généralement d'environ 30%, et le taux de réponse de 40% (Vida et al., 2023). Optimiser les protocoles est donc un enjeu de taille dans le milieu de la recherche en psychiatrie.

Parmi les approches prometteuses, les protocoles d'iTBS dits « accélérés », consistant en plusieurs séances de stimulation par jour, ont montré des résultats encourageants avec des taux de rémission allant de 20% à 86,4% en fonction de protocoles (Neuteboom et al., 2023).

### III. La stimulation transcrânienne à courant continu

La tDCS consiste à appliquer un courant électrique continu de faible intensité (généralement entre 1 et 2 mA) sur le crâne, à l'aide de deux électrodes : une anode et une cathode. Longtemps débattu, des études ont montré que la tDCS évoquait un courant électrique dans le cerveau, en le mesurant grâce à des électrodes intracrâniennes lors d'une chirurgie sur patients épileptiques. Ce courant serait d'environ 0,4 mV/mm pour une stimulation à 1 mA et 0,8 pour 2 mA (Chase et al., 2020). Cette étude permet de mettre en lumière que les protocoles couramment utilisés chez l'humain ont un impact sur le courant électrique cortical. Lors d'une séance de stimulation par tDCS, trois éléments principaux sont à paramétrer : l'intensité du courant (généralement entre 1 et 2 mA), la durée d'une séance (entre 20 à 30 min), ainsi que l'orientation du champ électrique, définie par la localisation des électrodes. Cet outil présente l'avantage d'être facile d'utilisation, facilement transportable, avec un coût moindre comparé aux autres techniques de stimulation, et offre une perspective de soin à domicile. En termes de sécurité, la tDCS a été considérée comme sûre (Antal et al., 2017), et possède quelques rares effets secondaires pouvant aller de la sensation de brûlure, de picotement, de démangeaison, à la fatigue, aux maux de tête et aux vertiges. Ces effets sont généralement transitoires et de faible intensité, rendant la tDCS bien tolérée (Bikson et al., 2016). Par précaution, la tDCS ne sera généralement pas utilisée en cas de grossesse, d'épilepsie, de pacemaker ou d'objet métallique implanté dans le cerveau.

#### 1. Mécanismes d'action

Les mécanismes exacts sous-tendant les effets de la tDCS demeurent en partie incompris, mais les études suggèrent la mise en place de différents mécanismes d'action simultanés à court et long terme.

Le premier effet bien établi est sa capacité à moduler le potentiel de membrane de la cellule. Si le courant électrique envoyé n'est pas suffisant pour déclencher un potentiel d'action, il permet un changement de polarisation de la membrane de l'axone d'environ 0,2 mV (Jackson et al., 2016). La stimulation permet donc une augmentation de la probabilité d'apparition d'un potentiel d'action (Liu et al., 2018).

On distingue cependant deux façons de modifier le potentiel membranaire : le réduire ou l'augmenter. Cela va dépendre de la nature du courant envoyé. Dans un montage bipolaire, l'anode tend à provoquer une dépolarisation de la membrane, tandis que la cathode induit une hyperpolarisation.

Les premières expériences menées par Purpura et McMurtry en 1965 sur un cerveau de chat ont montré que l'application d'un courant anodique augmentait l'activité spontanée d'une cellule pyramidale, qui diminuait lorsque le courant cessait. Cela est attribué au fait que le courant anodique est à l'origine d'un flux de courant entrant (entrée de cations), de l'électrode vers le cerveau, provoquant une hyperpolarisation des dendrites apicales et une dépolarisation du soma neuronal et de l'axone. A l'inverse, un courant cathodique rendait complètement silencieuse la cellule, avec un retour à l'activité basale après l'arrêt du courant. A l'origine de ce phénomène : un courant sortant du cerveau vers l'électrode, conduisant à une dépolarisation des dendrites apicales et à une hyperpolarisation du soma. L'implication des flux ioniques dans ces mécanismes a été mise en évidence par des expériences de blocage des canaux calciques ou sodiques qui conduit à l'abolition de l'augmentation de l'excitabilité corticale induite par la stimulation anodique (Nitsche et al., 2003).

Il est important de noter que considérer l'anode comme purement excitatrice et la cathode comme purement inhibitrice semble réducteur. En effet, cela dépend de l'endroit de la cellule où le courant agit (axone, soma, dendrite) ainsi que de l'orientation de ces structures par rapport au champ électrique appliqué (Lefaucheur & Wendling, 2017).

Cette étude de 2003 a également permis de mettre en évidence que les effets prolongés de la stimulation par tDCS sont médiés par les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), car leur blocage pharmacologique par des antagonistes prévenait des effets au-delà de la période de stimulation. Cette implication des récepteurs NMDA met en lumière les mécanismes de



neuroplasticité mis en jeu par la tDCS, et pouvant être rapprochés de la LTP (Chan et al., 2021 ; Stagg et al., 2011).

D'autres mécanismes moléculaires, tels que la régulation épigénétique de l'expression du facteur neurotrophique BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), s'avèrent soutenir les effets long-terme de la tDCS. Le blocage de ses récepteurs entraverait les effets moléculaires, électrophysiologiques et comportementaux de la tDCS (Podda et al., 2016).

A l'instar de la TMS, les effets de la tDCS se manifestent à la fois au niveau local, touchant les régions situées en dessous des électrodes, et à distance.

Ainsi, des études d'imagerie cérébrale ont montré une activité accrue des régions se trouvant sous l'anode, et une activité réduite en dessous de la cathode (Zheng et al., 2011). Cette même étude a également révélé une activation des réseaux liés à la région ciblée par la tDCS, illustrant la capacité de la tDCS à moduler des réseaux cérébraux étendus. D'autres études corroborent ces observations, comme celle de Fonteneau et collaborateurs (2018) qui montre une libération de dopamine sous-corticale après une séance de tDCS avec un montage bifrontal.

## 2. Utilisation

Nous nous intéressons à ce type d'outils dans le contexte de la psychiatrie car il peut à la fois servir d'outil d'étude du fonctionnement cérébral mais aussi de traitement dans différentes pathologies psychiatriques.

### 2.1. Outil d'étude du fonctionnement cérébral

De manière générale, de nombreux articles ont fait état de la capacité de la tDCS à moduler le comportement, que ce soit en améliorant certaines fonctions cérébrales (Coffman et al., 2014) mais aussi en altérant d'autres fonctions (Filmer et al., 2013 ; Ferrucci et al., 2008). Dans le

cadre de ce manuscrit, nous nous intéresserons à l'utilisation de la tDCS dans les processus de traitement émotionnel.

Dans ce contexte, de nombreuses études chez des participants sans trouble psychiatrique utilisent la tDCS pour mettre à jour l'implication de différentes structures dans divers processus. Parmi celles-ci, le dIPFC est régulièrement étudié. C'est ainsi que la stimulation anodique du dIPFC a montré une augmentation de l'allocation des ressources cognitives face à une image émotionnelle, tandis que la stimulation cathodique montrait une diminution. Cette observation souligne la latéralisation de l'allocation des ressources cognitives (Allaert et al., 2019). Une revue a également noté une latéralisation hémisphérique dans le traitement de la valence émotionnelle : la stimulation du dIPFC gauche améliore le traitement des stimuli positifs et réduit l'attention accordée aux stimuli négatifs, tandis que la stimulation du dIPFC droit augmente l'attention portée aux stimuli négatifs (Mondino et al., 2015). De plus, le dIPFC a été montré comme impliqué dans l'apprentissage de la récompense, comme le démontre une étude utilisant un montage bifrontal avec l'anode positionnée sur le dIPFC gauche et la cathode sur le droit (Overman et al., 2023). En ce qui concerne la régulation émotionnelle, là encore la tDCS a pu mettre, par exemple, en évidence l'implication du dIPFC droit dans les processus de réévaluation cognitive, que ce soit à la hausse ou à la baisse, en fonction de l'objet de la régulation (Feeser et al., 2014), et l'implication du dIPFC gauche dans l'atténuation des réactions émotionnelles négatives (Clarke et al., 2020).

D'autres régions cérébrales ont également été explorées avec la tDCS. Par exemple, le mPFC ventral joue un rôle clé dans le processus de prédiction et de traitement de la récompense (Rehbein et al., 2023), tandis que l'OFC droit serait impliqué dans la reconnaissance des émotions (Willis et al., 2015).

Finalement, les études utilisant la tDCS comme moyen d'investigation du traitement émotionnel se concentrent souvent sur les régions préfrontales, et plus particulièrement sur le dIPFC. Ce choix s'explique d'une part par l'accessibilité du cortex préfrontal, du fait de sa position superficielle dans le cerveau, et d'autre part par l'implication reconnue de cette région dans les troubles de l'humeur caractérisés par les déficits de traitement émotionnel.

## 2.2. Outil thérapeutique dans la dépression

Une notion importante, encore non abordée jusqu'ici, est l'utilisation des techniques de stimulation cérébrale non-invasive de manière répétée. Alors qu'une seule séance de tDCS induit des effets physiologiques transitoires, généralement limités à quelques heures (Nitsche & Paulus, 2001), l'effet thérapeutique devient plus durable lorsqu'on multiplie les séances. Un traitement par tDCS se compose généralement d'une dizaine de séances, combiné quasi systématiquement au maintien des traitements pharmaceutiques.

Généralement, les techniques de stimulations cérébrales non-invasives sont souvent proposées à des pathologies psychiatriques résistantes aux traitements pharmacologiques.

Ainsi de nombreuses études investiguent l'utilisation de la tDCS comme traitement de divers troubles psychiatriques, en ciblant principalement le dIPFC. La tDCS est étudiée comme traitement potentiel dans divers troubles de l'usage, bien que les tailles d'effet restent encore modérées (Mehta et al., 2023), comme le trouble de l'usage du tabac où un traitement par tDCS diminue la sensation de *craving* (Mondino et al., 2018). Il existe également un champ de la discipline qui s'intéresse à l'utilisation de la tDCS chez les patients atteints de schizophrénie, où la tDCS améliore les symptômes négatifs, positifs et les hallucinations auditives (Cheng et al., 2020 ; Brunelin et al., 2012). Bien qu'encore peu étudié, la tDCS a montré des résultats encourageants dans le traitement du syndrome de stress post-traumatique (Ahmadizadeh et al., 2019), et les troubles obsessionnels compulsifs (Brunelin et al., 2018).

Cependant, une fois encore, le plus haut niveau de preuve (A) à ce jour dans le domaine des troubles psychiatriques concerne l'utilisation de la tDCS pour le traitement de la dépression (Fregni et al., 2021), avec une stimulation anodique du dIPFC gauche. Ainsi, un traitement par tDCS apparaît comme étant plus efficace qu'un traitement placebo pour réduire les symptômes dépressifs, induire une réponse au traitement et atteindre une rémission (Hyde et al., 2022 ; Moirand et al., 2022 ; Razza et al., 2020). La taille d'effet du traitement par tDCS dans la réduction des symptômes apparaît comme plus importante que ce qui est trouvé dans les autres pathologies psychiatriques. Actuellement, les protocoles utilisent classiquement les

paramètres suivants : une intensité de 1 à 2 mA, une durée de 10 à 30 min par séance, un nombre total de séances compris entre 10 et 20, et au moins une anode positionnée sur le dlPFC gauche. Le taux de rémission observé avec ces protocoles est d'environ 30% (Moirand et al., 2022 ; Brunoni et al., 2017 ; Boggio et al., 2008).

Certaines études suggèrent un effet synergique, c'est-à-dire une amélioration des effets du traitement, lorsque la tDCS est combinée avec des antidépresseurs. Par exemple, la combinaison de sertraline et de la tDCS a montré une amélioration de l'efficacité par rapport à chacun des traitements administrés seul (Brunoni et al., 2013), et améliore les effets des deux traitements donnés seul sur les deux symptômes clés de la dépression : l'humeur dépressive et l'anhédonie (Brunoni et al., 2014).

Malgré ces avancées, l'optimisation des paramètres de stimulation (nombre de séances, fréquence, intensité, durée et placement des électrodes) demeure un défi dans le traitement des troubles psychiatriques par tDCS. De nouvelles études randomisées contrôlées sont nécessaires pour affiner ces protocoles et maximiser les bénéfices cliniques de la tDCS.

Il en va de même pour les protocoles de traitement par rTMS, qui, bien que les études démontrent une efficacité accrue, pourraient également bénéficier d'une optimisation pour améliorer encore leurs résultats.

## Objectifs

---

Dans un contexte où la dépression touche un nombre croissant de personnes et où ses retombées humaines et sociétales deviennent de plus en plus lourdes, la compréhension approfondie de cette maladie ainsi que la recherche d'alternatives thérapeutiques constituent un enjeu majeur de santé publique. En effet, la dépression ne se limite pas à un simple état de tristesse, mais englobe une série de déficits cognitifs et émotionnels complexes qui affectent profondément la qualité de vie des individus.

Ce manuscrit se concentre principalement sur les déficits de traitement émotionnel, car ceux-ci occupent une place centrale dans la dépression et soulèvent plusieurs défis cruciaux. Deux types de déficits caractérisent l'épisode dépressif : un affect négatif et une perte de plaisir. Le premier enjeu réside dans le fait que ces déficits sont souvent considérés comme étant aussi bien à l'origine d'un épisode dépressif que comme étant un des facteurs contribuant au maintien des épisodes dépressifs. Ils renforcent les schémas négatifs de pensée et de perception, empêchant les individus de sortir du cycle dépressif. Le deuxième enjeu concerne la prise en charge de ces troubles. Bien qu'ils soient au cœur de la symptomatologie de la dépression, ils sont souvent mal pris en charge par les traitements conventionnels, tels que les antidépresseurs ou la psychothérapie, qui ne ciblent pas spécifiquement ces dysfonctionnements cognitifs.

Par conséquent, l'objectif principal de ce travail de thèse est d'approfondir la compréhension des **déficits du traitement émotionnel associés à la dépression, et de proposer une stratégie de remédiation ciblant spécifiquement ces altérations**. Ce travail s'articulera autour de trois axes principaux de développement, chacun visant à apporter une contribution significative à la compréhension et au traitement de la dépression.

### **Objectif 1 : Étudier la relation entre la sévérité de la dépression et l'affect négatif.**

Le premier objectif de ce travail est de caractériser l'impact de la sévérité de la dépression sur l'affect négatif, mesuré ici par les biais attentionnels émotionnels. Une meilleure

compréhension de ces biais cognitifs est essentielle pour développer des stratégies d'intervention plus ciblées et plus efficaces, et pourrait potentiellement permettre une personnalisation des traitements en fonction du profil cognitif de chaque patient.

**Objectif 2 : Étudier les bases neurophysiologiques de l'affect négatif dans la dépression.**

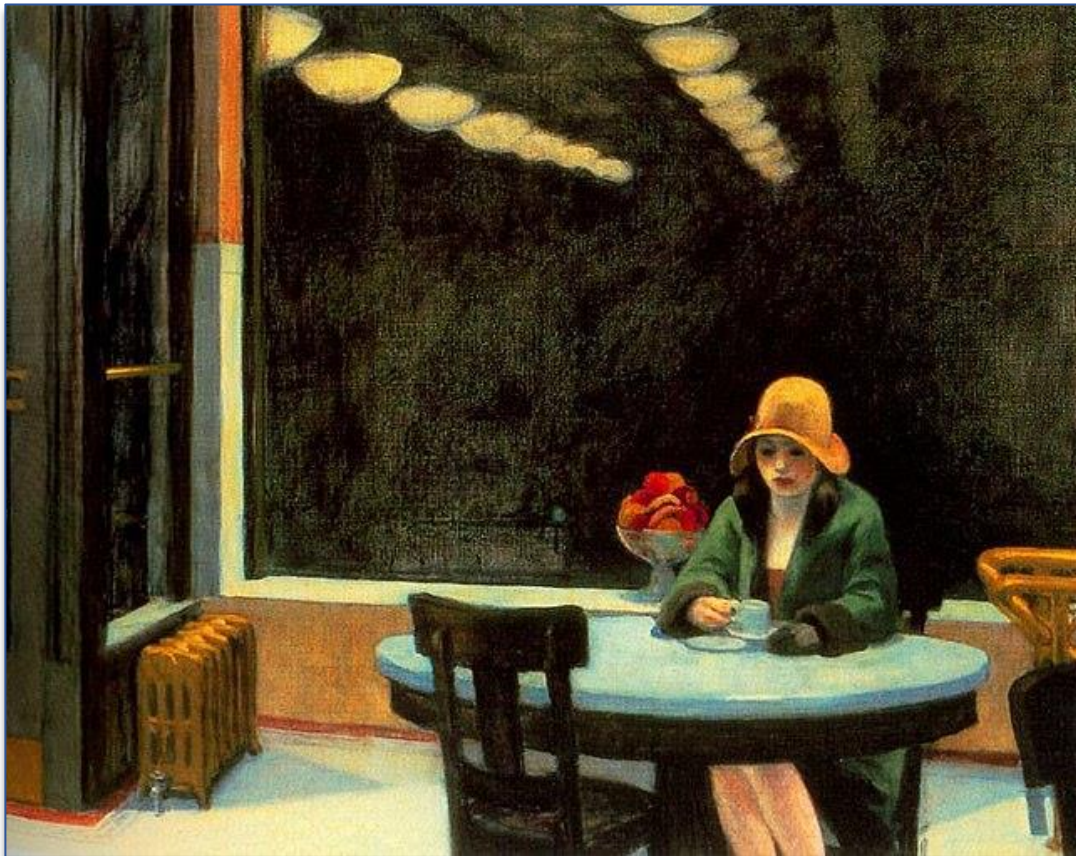
Une fois les liens entre la sévérité de la dépression et les déficits de traitement émotionnel établis, le deuxième objectif consistera à explorer les bases neurophysiologiques de l'affect négatif. Nous utiliserons pour cela des outils de stimulation cérébrale non-invasive et l'imagerie cérébrale, pour examiner les circuits neuronaux impliqués. Cette approche permettra de mieux comprendre les dysfonctionnements cérébraux sous-jacents et proposer des bases à l'élaboration de traitements ciblant spécifiquement ces déficits.

**Objectif 3 : Proposer des stratégies de remédiation pour réduire l'anhédonie.**

La dernière partie de ce travail de thèse sera consacrée à l'élaboration d'un protocole de traitement utilisant la rTMS pour remédier aux déficits de traitement émotionnel, et plus précisément l'anhédonie, chez les patients atteints de dépression. Ce protocole vise à cibler spécifiquement les régions cérébrales reconnues comme impliquées dans l'anhédonie, deuxième pilier des déficits du traitement émotionnel dans la dépression. Il sera testé sur une population souffrant de dépression résistante afin d'évaluer son efficacité et son potentiel en tant qu'option thérapeutique viable.



**Partie 2 :**  
**Partie expérimentale**



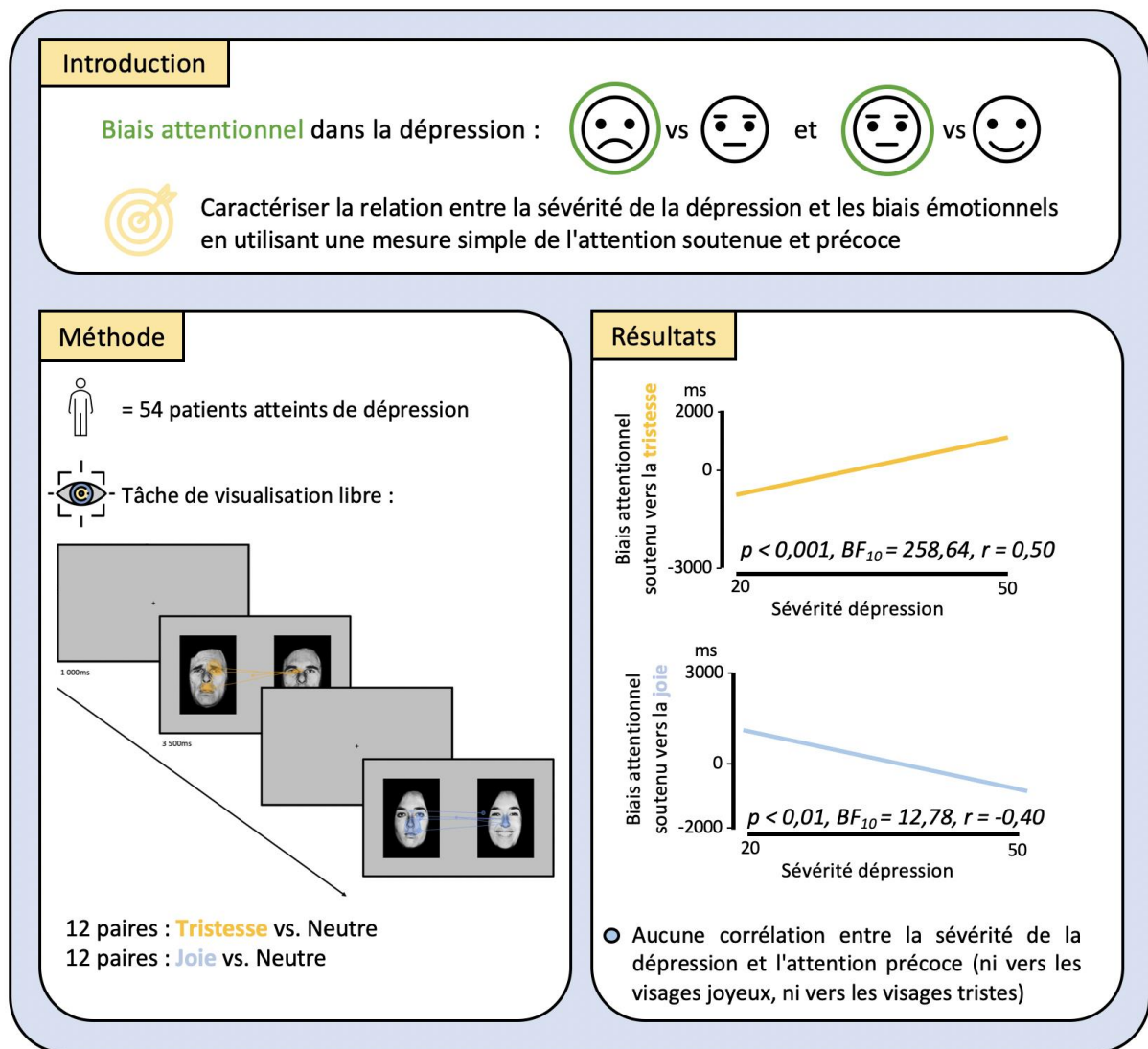
*Edward Hopper. Automat - 1927*





# Chapitre 4 : Caractériser la relation entre la sévérité de la dépression et l'affect négatif

## Étude 1 : Évidence par *eye-tracking* d'une relation entre le biais attentionnel pour les visages émotionnels et la sévérité de la dépression chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement



## I. Introduction

Le traitement émotionnel est un processus cognitif essentiel qui nous permet de percevoir, d'évaluer et de réagir aux stimuli émotionnels, qu'ils soient internes ou externes. De leur bon traitement, en va de notre intégration dans la société et notre environnement. Des déficits dans ce type de processus peuvent entraîner des difficultés de communication sociale, un repli sur soi, ainsi qu'une mauvaise interprétation des stimuli émotionnels. Ces altérations sont particulièrement évidentes chez les patients souffrant de dépression, où elles jouent un rôle central dans l'étiologie de la maladie. Mieux les caractériser et comprendre comment la pathologie influence ces altérations permet une meilleure compréhension de la pathologie dans son ensemble.

Les biais cognitifs, notamment les biais attentionnels, sont au cœur de ces déficits, et notamment de l'affect négatif qui caractérise la dépression. Les personnes atteintes de dépression présentent souvent un biais attentionnel vers les stimuli négatifs et un détournement de l'attention des stimuli positifs, en comparaison avec des individus sans pathologie psychiatrique (Matthews et al., 1992). Ces biais cognitifs sont non seulement persistants dans les formes de dépression résistantes, mais ils prédisent également la sévérité future de la symptomatologie dépressive (Shamai-Leshem et al., 2022).

Cependant, la caractérisation précise de ces biais émotionnels et leur relation avec la sévérité de la dépression ont donné lieu à des résultats contradictoires (Krings et al., 2020 ; Baert et al., 2010). La limite de ces études est principalement méthodologique puisqu'elles utilisent des tâches impliquant des réponses motrices. Or, le temps de réaction comme mesure de l'attention peut être problématique dans une population pouvant présenter des retards psychomoteurs ou des symptômes catatoniques. De plus, le temps de réaction n'est qu'une mesure partielle de l'attention, puisqu'il reflète principalement l'attention précoce (l'orientation initiale de l'attention), sans tenir compte de l'attention soutenue, qui apparaît pourtant plus impactée dans la dépression (Suslow et al., 2020 ; Caseras et al., 2007).

Pour surmonter ces limites, une technologie plus récente, l'*eye-tracking*, offre une solution efficace. Cet outil permet de suivre les mouvements oculaires en temps réel, fournissant ainsi une mesure directe et continue de l'attention. Contrairement aux méthodes traditionnelles, l'*eye-tracking* permet une distinction entre l'attention précoce (l'endroit où le regard se dirige initialement) et l'attention soutenue (l'endroit où le regard demeure), offrant ainsi une évaluation plus complète de ces processus cognitifs sur une période prolongée.

Malgré l'avancée que représente l'*eye-tracking*, les études examinant la relation entre les biais attentionnels émotionnels et la sévérité de la dépression n'ont pas encore abouti à un consensus clair. Cela souligne la complexité de cette relation et la nécessité d'explorer davantage cette dimension du traitement émotionnel.

L'objectif de cette étude est donc de clarifier la relation entre les biais attentionnels précoces et soutenus en réponse à des visages exprimant différentes émotions (tristesse et joie) et la sévérité de la dépression.

Pour ce faire, une tâche de visualisation libre est proposée aux patients atteints de dépression, au cours de laquelle il leur est demandé de regarder librement des paires de visages (tristes – neutres ou heureux – neutres). Les données recueillies par *eye-tracking* permettront de calculer les biais attentionnels spécifiques pour chaque type d'attention et chaque émotion. Ces biais sont ensuite corrélés avec le score de sévérité de la dépression, mesuré à l'aide de la MADRS, afin de mieux comprendre comment ces processus attentionnels contribuent à la symptomatologie dépressive.

## II. Résultats Principaux

L'étude a été conduite auprès de 54 patients, tous sous traitement pharmacologique stable depuis au moins 4 semaines.

Les résultats concernant les biais attentionnels émotionnels soutenus révèlent des corrélations significatives avec la sévérité de la dépression. Une corrélation positive a été observée entre la sévérité de la dépression et le biais attentionnel soutenu pour les visages tristes. En parallèle, une corrélation négative significative a été trouvée entre la sévérité de la dépression et le biais attentionnel soutenu pour les visages heureux. En d'autres termes, plus la dépression est sévère, plus les patients tendent à fixer leur attention sur les visages tristes et à détourner leur regard des visages heureux. Un modèle de régression linéaire, prenant en compte la sévérité de la dépression, l'âge, et le sexe des participants, a confirmé que seule la sévérité de la dépression permet de prédire de manière significative les biais attentionnels pour les visages tristes et heureux.

En revanche, pour les biais attentionnels émotionnels précoces, aucune corrélation significative n'a été observée, ni pour les visages tristes, ni pour les visages heureux. Cela suggère que la sévérité de la dépression n'influence pas la direction initiale de l'attention, mais affecte plutôt la manière dont celle-ci est maintenue au fil du temps.

### III. Article étude 1

#### **“Eye-tracking evidence of a relationship between attentional bias for emotional faces and depression severity in patients with treatment-resistant depression”**

Publié dans Scientific Reports, 2024 (vol.14, n°1, p.12000)

**Auteurs :** Laetitia Imbert, Cécilia Neige, Rémi Moirand, Giulia Piva, Benoit Bediou, William Vallet & Jérôme Brunelin

#### **Abstract:**

In a retrospective study, 54 patients with treatment-resistant major depressive disorder (TRD) completed a free-viewing task in which they had to freely explore pairs of faces (an emotional face (happy or sad) opposite to a neutral face). Attentional bias to emotional faces was calculated for early and sustained attention. We observed a significant negative correlation between depression severity as measured by the 10-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and sustained attention to happy faces. In addition, we observed a positive correlation between depression severity and sustained attention to sad faces. No significant correlation between depression severity and early attention was found for either happy or sad faces. Although conclusions from the current study are limited by the lack of comparison with a control group, the eye-tracking free-viewing task appears to be a relevant, accessible and easy-to-use tool for measuring depression severity through emotional attentional biases in TRD.

## 1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common mental health disorders, affecting 4.4% of the world's population<sup>1</sup>. In addition to the classic clinical symptoms (e.g., feelings of guilt, sadness), MDD is also characterized by cognitive impairments that contribute to the overall burden of the illness. Among these, deficits in emotional processing have attracted a particular interest because of their hypothesized role in the onset and maintenance of depressive symptoms<sup>2</sup>. Several studies have shown that, compared to healthy controls, people with MDD exhibit a bias toward negative stimuli over positive or neutral information<sup>3</sup>, and conversely, tend to neglect positive information<sup>4</sup>.

Interestingly, significant relationships were observed between depression severity and the intensity of emotional biases. One study using different types of stimuli (e.g., emotional words, scenes, and faces) found an association between depression severity and attention to negative information<sup>5</sup>, while another study using only emotional words found no relationship<sup>6</sup>, calling for further research on this topic.

Better characterizing attentional biases to emotional stimuli in MDD patients is crucial, as they have been shown to be a stable vulnerability factor for depression<sup>2</sup>, to persist in remitted depression and to predict future depressive symptomatology<sup>7</sup>.

It is worth noting that the mentioned studies investigating attentional biases in MDD have primarily used motor reaction time tasks and indirect measures of attention such as the stroop, dot-probe or cueing tasks. However, these tasks primarily assess early attention allocation (direction bias) which is thought to be less impaired in MDD than sustained attention allocation (duration bias)<sup>8,9</sup>. In addition, reaction time measures used to assess attentional processes have extremely low reliability<sup>10</sup> and do not accurately capture emotional processing in patients who have difficulty responding by pressing a keyboard, due to psychomotor retardation or catatonic symptoms. Eye-tracking can overcome these limitations by providing a direct and objective measure of sustained and early attention through the recording of eye movement.

Free-viewing eye-tracking meta-analysis and review have reported that patients with MDD show a robust attentional bias away from positive stimuli and a less robust bias toward

negative stimuli, compared to controls<sup>9,11</sup>. Importantly, patients with MDD show a more pronounced attentional bias toward negative stimuli than participants with subclinical depression<sup>11</sup>. Several studies have examined the relationship between depression severity and attentional bias toward emotional faces using eye-tracking in patients with MDD but have yielded inconsistent conclusions. Some have focused solely on investigating the relationship between symptom severity and sustained attentional bias for both positive and negative information<sup>12-14</sup> revealing no significant correlation. Conversely, other studies have used a free-viewing task to examine both early and sustained attention, leading to conflicting results. For instance, Duque and Vázquez<sup>15</sup> identified a significant correlation only between the depression severity and the sustained attentional bias for sad faces, whereas Bodenschatz et al.<sup>16</sup> reported no such correlation.

To address these discrepancies presumed to stem from methodological differences, the present study aims to investigate the relationship between both sustained and early attentional biases for emotional faces (happy and sad) and depression severity in patients with moderate to severe treatment-resistant MDD (TRD) with stable medication for 4 weeks. In this study, we hypothesized that there would be inverse correlations between attentional bias to positive and negative emotions and the severity of depression. The ultimate goal of this study is to establish eye tracking in a free-viewing task as a reliable tool for assessing the severity of depression.

## 2. Results

### 2.1. Clinical and sociodemographic characteristics

Clinical and sociodemographic characteristics are detailed in Table 1.



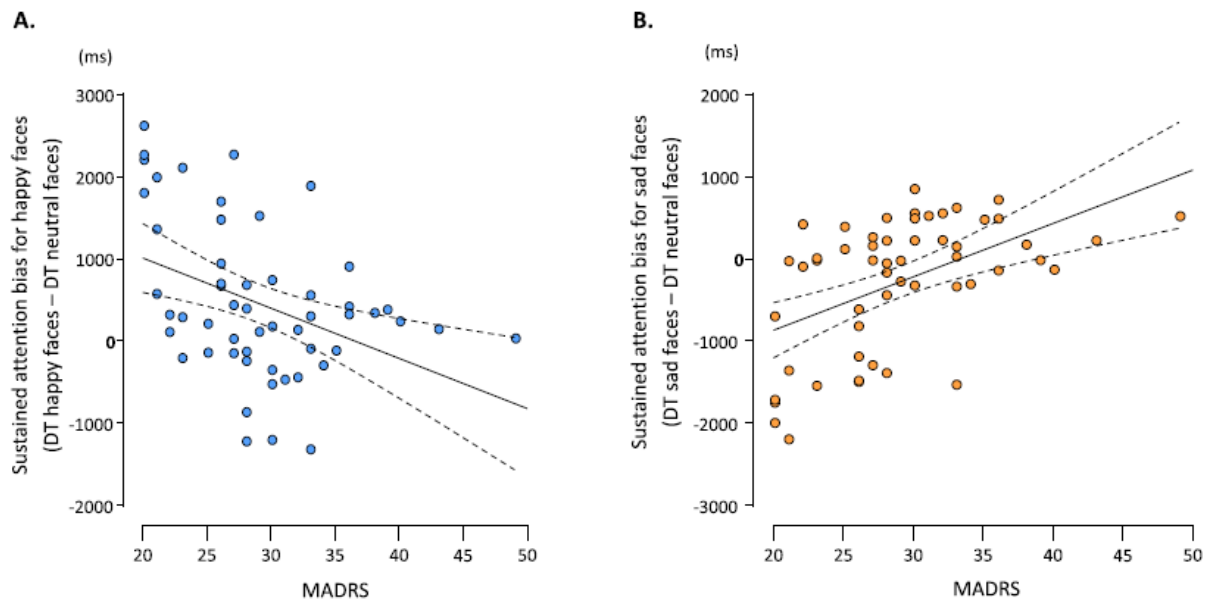
| n = 54  |                      |
|---|----------------------|
| <b>Age (Mean, SD, [min – max])</b>            | 49.57 ± 9.73 [24-63] |
| <b>Male/Female</b>                            | 22/32                |
| <b>MADRS (Mean, SD, [min – max])</b>          | 29.00 ± 6.19 [20-49] |
| <b>Maudsley score (Mean, SD, [min – max])</b> | 8.41 ± 1.81 [5-13]   |
| <b>Antidepressant medication</b>              |                      |
| SSRIs   | 24                   |
| SNRIs   | 17                   |
| TCA   | 18                   |
| Other (MAOI + agonist DA)                     | 5                    |
| <b>Other medication (n)</b>                   |                      |
| BZD   | 20                   |
| Antipsychotics                                | 15                   |

**Table 1. Clinical and sociodemographic characteristics of the population** included in the analysis. Results are given as mean ( $\pm$  standard deviation). MADRS, montgomery and asberg depression rating scale; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; TCA, tri/tetracyclic antidepressant; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; DA, dopamine; BZD, benzodiazepine.

## 2.2. Relationship between depression severity and sustained emotional attentional bias

A significant negative correlation between depression severity and sustained attention bias for happy faces ( $p_{\text{corr}} < 0.01$ ;  $r = -0.40$ ;  $IC_{95\%} = [-0.61; -0.15]$ ) was observed with strong evidence in favor of H1 ( $BF_{10} = 14.77$ ; Fig. 1A). There was also a significant positive correlation between depression severity and sustained attention bias for sad faces ( $p_{\text{corr}} < 0.001$ ;  $r = 0.51$ ;  $IC_{95\%} = [0.28; 0.68]$ ) with decisive evidence in favor of H1 ( $BF_{10} = 281.8$ ; Fig. 1B). Multiple linear regression analyses showed no effect of age or sex on sustained attentional bias (see Table 2). For sustained attentional bias toward happy faces, the multiple linear regression model accounted for 19.7% of the variation in the attentional bias to happy faces and reached statistical significance ( $F_{(3,50)} = 4.088$ ,  $p = 0.011$ ;  $R = 0.444$ ; adj. R square = 0.149). The results show that only the MADRS score was statistically significant in predicting the attentional bias to happy faces while sex and age were not. For sustained attentional bias to sad face, the overall model explained 26.8% of the variation in the attentional bias to sad faces and was significant ( $F_{(3,50)} = 6.093$ ,  $p = 0.001$ ;  $R = 0.517$ ; adj. R square = 0.224). Again, the results show

that only the MADRS score was statistically significant in predicting the attentional bias to sad faces while sex and age were not (Table 2).



**Figure 1. Correlation between depression severity and emotional bias for sustained attention.** (A) Significant negative correlation between depression severity and sustained attention bias for happy faces ( $r = -0.40$ ;  $p_{\text{corr}} < 0.01$ ;  $BF_{10} = 14.77$ ). (B) Significant positive correlation between depression severity and sustained attention bias for sad faces ( $r = 0.51$ ;  $p_{\text{corr}} < 0.001$ ;  $BF_{10} = 281.8$ ).

| Model        | Unstandardized coefficients |            | Standardized coefficients | <i>t</i> | <i>p</i>            |
|--------------|-----------------------------|------------|---------------------------|----------|---------------------|
|              | B                           | Std. error | Beta                      |          |                     |
| <b>HAPPY</b> |                             |            |                           |          |                     |
| (Constant)   | 1560.95                     | 735.17     | /                         | 2.123    | 0.039               |
| MADRS        | - 66.48                     | 19.57      | - 0.440                   | - 3.398  | <i>0.001**</i>      |
| Sex          | 133.25                      | 258.63     | 0.071                     | 0.515    | 0.609               |
| Age          | 11.99                       | 10.90      | 0.150                     | 1.101    | 0.276               |
| <b>SAD</b>   |                             |            |                           |          |                     |
| (Constant)   | - 1923.35                   | 596.33     | /                         | - 3.225  | 0.002               |
| MADRS        | 67.79                       | 15.87      | 0.528                     | 4.271    | <i>&lt; 0.001**</i> |
| Sex          | -153.09                     | 209.79     | - 0.096                   | - 0.730  | 0.469               |
| Age          | - 2.09                      | 8.84       | - 0.031                   | - 0.237  | 0.814               |

**Table 2. Multiple linear regression analyses of the MADRS score, age, and sex on sustained attentional bias to happy faces and sustained attentional bias to sad faces.** Significant values are in [italics].

### 2.3. Relationship between depression severity and early emotional attentional bias

Analyses revealed no significant correlation between the depression severity and the laterality quotient for either happy faces ( $p_{\text{corr}} = 0.052$ ;  $r = 0.34$ ;  $IC_{95\%} = [0.08; 0.56]$ ; substantial evidence in favor of H1:  $BF_{10} = 6.846$ ,  $n = 53$ ) or sad faces ( $p_{\text{corr}} = 0.90$ ;  $r = -0.17$ ;  $IC_{95\%} = [-0.11; 0.42]$ ; anecdotal evidence in favor of H0:  $BF_{10} = 0.35$ ).

## 3. Discussion

We aimed to characterize the relationship between depression severity and emotional bias using a straightforward measure of sustained and early attention in patients with TRD.

Regarding sustained attention, the analyses showed strong evidence for a negative correlation between emotional bias to happy faces and the depression severity, and decisive evidence for a positive correlation between emotional bias to sad faces and the depression severity. This suggests that the more severe the depression, the more time participants spent looking at sad faces and the less time they spent looking at happy faces compared to neutral faces. Strengthening this robust association between depression severity and attentional bias, multiple linear regression analyses show that only the MADRS score is a predictor of sustained attentional bias, while gender and age do not contribute significantly to the prediction. Some of these findings are supported by previous eye-tracking studies, which have reported a more pronounced attentional bias in patients diagnosed with MDD compared to participants with subclinical depression<sup>11</sup>, a positive correlation between depression severity and sustained attentional bias to sad faces<sup>15</sup>, a longer DTs to sad faces, and a lack of bias to happy faces compared to controls<sup>17,18</sup>.

Regarding early attentional biases, no significant relationships were observed between the orientation of the first saccade to sad and happy faces and the depression severity. These

findings are consistent with several previous eye-tracking studies showing that people with MDD do not show an initial orientation bias to emotional stimuli<sup>8,9</sup>.

The current study replicates and extends previous findings by showing in the same FVT study that there is an association between sustained emotional bias for both positive and negative stimuli and depression severity, but not with early emotional attentional bias. Although these results are encouraging some limitations that curtail the generalization of the results must be noted. First, our statistical model only controls for the effect of MADRS score, age and sex on cognitive bias, but it is known that other variables could have an impact on this cognitive function, such as treatments or disease characteristics (course of the disease, duration of episode, number of relapses, etc.). Second, it should be noted that results were obtained in patients with TRD, a specific subgroup of patients that may present differences from a clinical<sup>19</sup> and neurobiological point of view<sup>20</sup>. However, the inclusion of treatment-resistant patients with stable antidepressant treatment for at least 4 weeks allowed us to control for the potential beneficial effect of medication on emotional processing, including FVT<sup>21</sup>. Third, the study suffers from lack of a comparison group (either healthy volunteers or people with subclinical depression). Finally, the number of face pairs presented may seem small, but this allows us to propose a task that can be completed quickly and integrated into the patient's examination routine (< 5 min). Then, because we only included 'sad' and 'happy' faces, the generalization of the current conclusions to other emotions is limited.

Finally, using a task that is accessible and easy to integrate into patients' assessment routines, we showed that sustained attentional bias toward sad and away from happy faces increases with depression severity. The FVT may be a useful tool for objective assessment of depression severity in clinical settings.

#### 4. Material and Method

This retrospective study was approved by a local ethics committee (Comite d'Ethique de la REcherche du VInatier— CERREVI, id number #2023/006, on April 24<sup>th</sup>, 2023), was performed in accordance with relevant French guidelines and regulations using data from an authorized

anonymized database (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés CNIL, MR-003 2017-002), and in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants (and/or their legal guardians when applicable) gave written informed consent for participation and for publication of the study. This retrospective study was not registered in a public database prior to its execution.

### 5.1. Sample

We reviewed data from patients who attended our clinical unit for treatment-resistant depression between December 2018 and December 2022. Treatment-resistant depression was defined as a failure to respond to two or more antidepressant regimens despite adequate dose and duration and adherence to treatment<sup>22</sup>. The 10-item Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS<sub>10</sub>)<sup>23</sup> was used to assess depression severity. It is a clinician-rated questionnaire known for its validity and inter-rater reliability<sup>24</sup>. It is designed to assess depression severity through 10 items that focuses on the symptoms of depression (e.g., sadness, tension, and pessimistic thoughts).

Patients were eligible if they had a DSM-5 diagnosis of MDD, have moderate to severe depression as indicated by a MADRS<sub>10</sub> score  $\geq 20$  even on stable medication (dosage and molecule) for 4 weeks, and have completed the free viewing task (FVT) on the day of their first visit to our clinical unit. Exclusion criteria included neurological (e.g., dementia) or psychiatric comorbidities, unanalyzable eye-tracking data, incomplete clinical information, or withdrawal of consent. Of the 61 eligible patients, 7 patients were not included due to unprocessable eye-tracking data, resulting in a final analyzed sample of 54 participants with moderate to severe depression.

## 5.2. Eye tracking free-viewing task

The FVT consisted of showing pairs of faces: one emotional (happy or sad) and one neutral, presented randomly for 3500 ms to the right and left of a fixation cross lasting 1500 ms. We presented 23 pairs of stimuli: 11 happy-neutral and 12 sad-neutral pairs, with 12 different identities (6 males, 6 females). The faces were extracted from the Ekman and Friesen open set<sup>25</sup>. Throughout the task, gaze position and eye movements were recorded with an eye-tracking system (SMI SensoMotoric Instruments with BeGaze 3.6.52, Teltow, Germany).

## 5.3. Eye tracking measurement analysis

Early (direction bias) and sustained (duration bias) attention allocation was assessed per participant based on eye-movements recording<sup>26</sup>.

Dwell time (DT), the total time (ms) of all fixations on the faces, was used to measure sustained attention allocation (duration bias). The difference between emotional and neutral DTs was used to calculate an emotional bias score.

The orientation of the first saccade, corresponding to the first face the participant looked at, was used to measure early attention allocation (direction bias). A laterality quotient was calculated as the difference between the number of times the participant made a first saccade to the emotional face and the number of times where the first saccades were to the neutral face, divided by the total number of trials.

For both measures, a positive value indicates a bias toward emotional faces, while a negative value indicates a bias toward neutral faces.

## 5.4. Statistical analysis

We used Pearson's correlations with Bonferroni adjustment ( $p_{corr}$ ) to examine the relationship between sustained and early emotional attentional biases and depression severity (MADRS<sub>10</sub>

scores). To complement the frequentist statistics, we also performed Bayesian analyses using BF10, which provided us with a likelihood ratio of the alternative hypothesis (i.e., H1: correlation between variables) to the null hypothesis (i.e., H0: no correlation). Finally, to provide a more comprehensive understanding of the findings, multiple linear regression analyses were conducted to assess the predictive significance of the MADRS score, age, and sex on sustained attentional bias to happy faces and sustained attentional bias to sad faces. All statistical analyses were performed using Rstudio version 2021.09.2+382 (Richmond Hill, Canada).

#### Data availability

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, [J.B.]. The data are not publicly available due to local restrictions (e.g., their containing information that could compromise the privacy of research participants).

#### Acknowledgements

The authors thank the study nurses of the PSYR2 team and the Ugo Cerletti Unit. This research was funded by the joint Scientific council of CH Le Vinatier with the University Lumière Lyon 2 (#CSLV 09, RM).

#### Author contributions

L.I., C.N. & J.B. wrote the first draft of the manuscript. W.V. & B.B. helped with the statistical analysis. G.P. & R.M. performed the clinical investigation and assessment. All authors reviewed the manuscript.

#### Competing interests

The authors declare no competing interests.

## References

1. WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates* (Springer, 2017).
2. Gotlib, I. H. & Joormann, J. Cognition and depression: Current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **6**, 285–312 (2010).
3. Leyman, L., De-Raedt, R., Schacht, R. & Koster, E. H. W. Attentional biases for angry faces in unipolar depression. *Psychol. Med.* **37**, 393 (2007).
4. Matthews, G. R. & Antes, J. R. Visual attention and depression: Cognitive biases in the eye fixations of the dysphoric and the nondepressed. *Cogn. Ther. Res.* **16**, 359–371 (1992).
5. Baert, S., De Raedt, R. & Koster, E. H. W. Depression-related attentional bias: The influence of symptom severity and symptom specificity. *Cogn. Emot.* **24**, 1044–1052 (2010).
6. Krings, A., Heeren, A., Fontaine, P. & Blairy, S. Attentional biases in depression: Relation to disorder severity, rumination, and anhedonia. *Compr. Psychiatry* **100**, 152173 (2020).
7. Shamai-Leshem, D., Linetzky, M. & Bar-Haim, Y. Attention biases in previously depressed individuals: A meta-analysis and implications for depression recurrence. *Cogn. Ther. Res.* **46**, 1033–1048 (2022).
8. Caseras, X., Garner, M., Bradley, B. P. & Mogg, K. Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *J. Abnorm. Psychol.* **116**, 491–497 (2007).
9. Suslow, T., Huslack, A., Kersting, A. & Bodenschatz, C. M. Attentional biases to emotional information in clinical depression: A systematic and meta-analytic review of eye tracking findings. *J. Affect. Disord.* **274**, 632–642 (2020).
10. Carlson, J. M., Fang, L., Coughtry-Carpenter, C. & Foley, J. Reliability of attention bias and attention bias variability to climate change images in the dot-probe task. *Front. Psychol.* **13**, 1021858 (2023).
11. Armstrong, T. & Olatunji, B. O. Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clin. Psychol. Rev.* **32**, 704–723 (2012).
12. Disner, S. G., Shumake, J. D. & Beevers, C. G. Self-referential schemas and attentional bias predict severity and naturalistic course of depression symptoms. *Cogn. Emot.* **31**, 632–644 (2017).
13. Klawohn, J. *et al.* Aberrant attentional bias to sad faces in depression and the role of stressful life events: Evidence from an eyetracking paradigm. *Behav. Res. Ther.* **135**, 103762 (2020).
14. Woolridge, S. M., Harrison, G. W., Best, M. W. & Bowie, C. R. Attention bias modification in depression: A randomized trial using a novel, reward-based, eye-tracking approach. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* **71**, 101621 (2021).
15. Duque, A. & Vazquez, C. Double attention bias for positive and negative emotional faces in clinical depression: Evidence from an eye-tracking study. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* **46**, 107–114 (2015).



16. Bodenschatz, C. M., Skopinceva, M., Rus, T. & Suslow, T. Attentional bias and childhood maltreatment in clinical depression—an eye-tracking study. *J. Psychiatr. Res.* **112**, 83–88 (2019).
17. Lazarov, A., Ben-Zion, Z., Shamai, D., Pine, D. S. & Bar-Haim, Y. Free viewing of sad and happy faces in depression: A potential target for attention bias modification. *J. Affect. Disord.* **238**, 94–100 (2018).
18. Lu, S. *et al.* Attentional bias scores in patients with depression and effects of age: A controlled, eye-tracking study. *J. Int. Med. Res.* **45**, 1518–1527 (2017).
19. Kornstein, S. G. & Schneider, R. K. Clinical features of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* **62**, 18–25 (2001).
20. Runia, N. *et al.* The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **132**, 433–448 (2022).
21. Wells, T. T., Clerkin, E. M., Ellis, A. J. & Beevers, C. G. Effect of antidepressant medication use on emotional information processing in major depression. *AJP* **171**, 195–200 (2014).
22. McIntyre, R. S. *et al.* Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* **22**, 394–412 (2023).
23. Montgomery, S. A. & Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* **134**, 382–389 (1979).
24. Davidson, J., Turnbull, C. D., Strickland, R., Miller, R. & Graves, K. The Montgomery-Asberg Depression Scale: Reliability and validity. *Acta Psychiatr. Scand.* **73**, 544–548 (1986).
25. Ekman, P. & Friesen, W. V. *Pictures of Facial Affect* (Consulting Psychologists Press, 1976).
26. Werthmann, J., Jansen, A. & Roefs, A. Make up your mind about food: A healthy mindset attenuates attention for high-calorie food in restrained eaters. *Appetite* **105**, 53–59 (2016).

#### IV. Discussion intermédiaire

Les résultats de l'article mettent en évidence une relation entre l'attention émotionnelle soutenue et la sévérité de la dépression, tout en confirmant que l'attention précoce n'est pas altérée dans ce trouble, en accord avec des travaux antérieurs (Suslow et al., 2020 ; Caseras et al., 2007). De plus, l'étude démontre que la sévérité de la dépression constitue un prédicteur fiable du biais cognitif, renforçant l'idée que ces altérations attentionnelles jouent un rôle crucial dans la symptomatologie dépressive.

Au-delà des résultats obtenus, l'*eye-tracking* se révèle être un outil particulièrement pertinent pour l'étude des biais cognitifs dans la dépression. Ce dispositif présente plusieurs avantages notables.

D'une part, il est simple d'utilisation et pourrait aisément être intégré aux évaluations cliniques de routine pour fournir une mesure objective de la sévérité des symptômes dépressifs. Sa pertinence est accentuée par le fait que la tâche proposée ne requiert aucun mouvement moteur, ce qui la rend adaptée à des patients présentant un retard psychomoteur ou des symptômes catatoniques.

En outre, l'*eye-tracking* possède également un potentiel thérapeutique. Par exemple, une étude a démontré son efficacité en tant qu'outil de *feedback* dans le cadre d'une tâche de phrases émotionnelles brouillées (*Emotional Scrambled Sentences Test*). Dans cette tâche, les participants étaient encouragés à former des phrases à valence positive à partir de mots proposés, et l'*eye-tracking* les informait de leur biais attentionnel à l'aide de signaux visuels : un carré rouge pour les mots négatifs et un carré vert pour les mots positifs. Cet entraînement au contrôle attentionnel a permis de modifier le biais attentionnel émotionnel, mesuré par une tâche de *dot-probe* (Sanchez et al., 2016). Sur la base des résultats de notre étude, il serait pertinent d'envisager l'utilisation de traitements par EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*), une technique dont l'efficacité, bien que prometteuse, reste à approfondir dans le contexte de la dépression (Carletto et al., 2021).

Enfin, la littérature rapporte un lien entre la difficulté à se désengager des informations négatives et une activité dysfonctionnelle du dlPFC (De Raedt & Koster, 2010 ; Gotlib & Hamilton, 2008). Une tâche de visualisation libre, telle que celle utilisée dans notre étude, pourrait servir de mesure indirecte pour évaluer cette altération de l'activité cérébrale au niveau du dlPFC, offrant ainsi une nouvelle perspective pour la recherche et le traitement des troubles dépressifs.

*Dans le chapitre suivant...*

*Ce premier chapitre de la partie expérimentale a permis de mieux définir la relation entre les biais attentionnels émotionnels et la sévérité de la dépression, tout en démontrant la pertinence de l'eye-tracking et de la visualisation libre comme outils d'évaluation de la sévérité des symptômes dépressifs. Ce thème sera approfondi dans le chapitre suivant qui explorera les bases neurophysiologiques de l'affect négatif caractérisant le trouble dépressif. Deux études y seront présentées : la première emploie la tDCS pour investiguer le rôle du dlPFC dans une tâche de reconnaissance des émotions faciales, tandis que la deuxième examine le lien entre les biais attentionnels et la connectivité cérébrale au repos des structures impliquées dans le traitement émotionnel, mesurée par IRMf.*



# Chapitre 5 : Bases neurophysiologiques de l'affect négatif dans la dépression

---

## I. Introduction

Investiguer les bases neurophysiologiques du traitement émotionnel permet de mieux appréhender comment ces circuits neuronaux contribuent à la régulation des émotions, et comment leur dysfonctionnement peut engendrer des pathologies telles que la dépression. Une compréhension approfondie pourrait non seulement conduire à l'identification de biomarqueurs fiables, facilitant ainsi un diagnostic plus précis des troubles émotionnels, mais aussi permettre de distinguer différentes formes de dépression, ouvrant la voie à des traitements personnalisés et plus efficaces. Par exemple, des traitements utilisant des techniques de stimulation cérébrale non-invasive, telles que la tDCS ou la TMS, pourraient être conçus pour moduler l'activité de régions cérébrales spécifiques impliquées dans le traitement émotionnel. De plus, une meilleure compréhension de ces mécanismes permettrait d'optimiser les thérapies existantes, en les adaptant aux profils neurophysiologiques individuels des patients, rendant ainsi les interventions plus efficaces

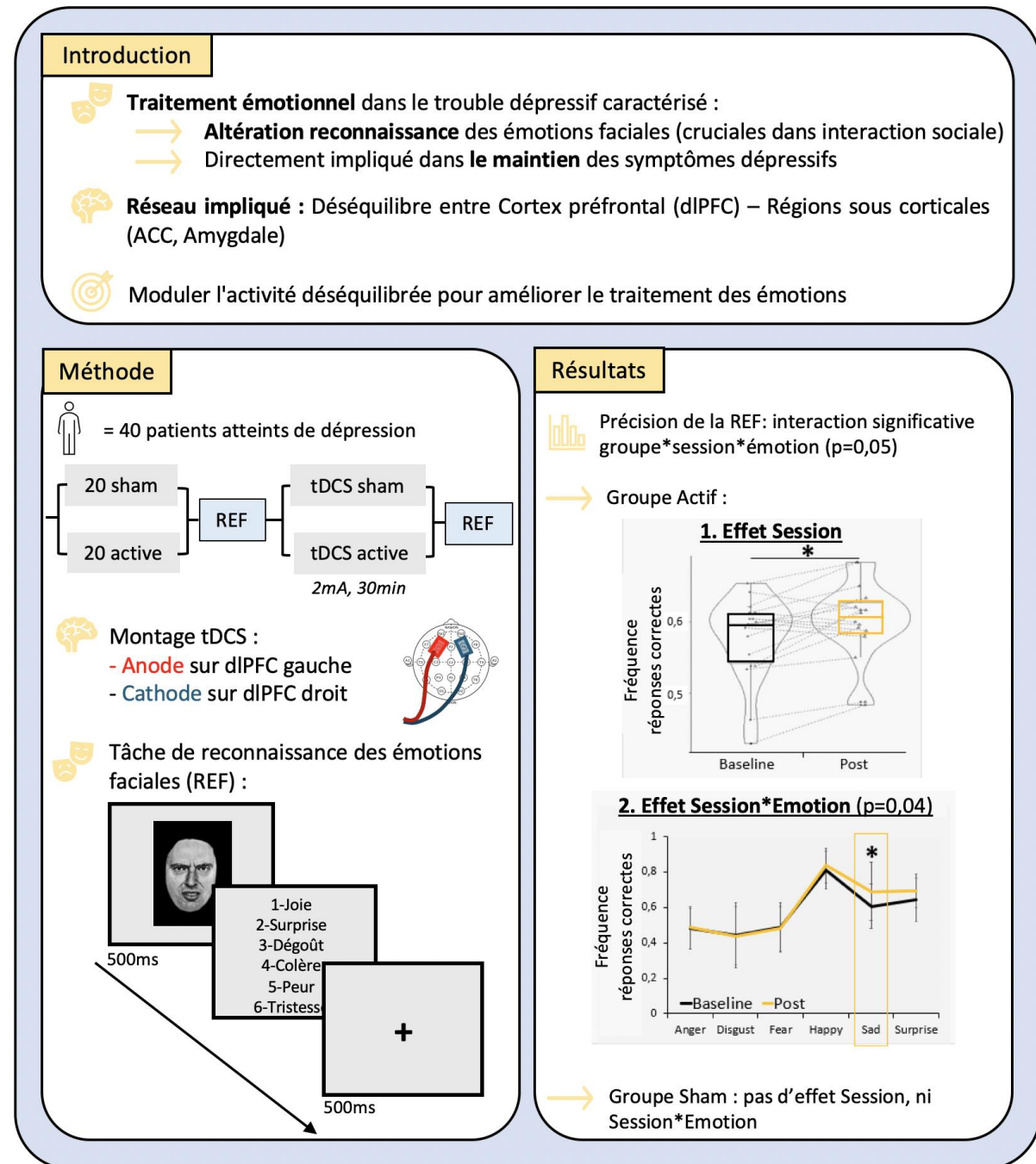
Pour ces raisons, deux approches d'investigation des régions cérébrales et des réseaux neuronaux sous-tendant l'affect négatif sont ici présentées.

La première approche se concentre sur le rôle du dlPFC dans la reconnaissance des émotions faciales, en utilisant la tDCS pour moduler l'activité de cette région. Ce processus cognitif, qui fait partie intégrante du traitement émotionnel, joue un rôle crucial dans la physiopathologie du trouble dépressif, et son exploration pourrait apporter des éclairages nouveaux sur les mécanismes sous-jacents à la dépression.

La deuxième repose sur l'imagerie cérébrale pour examiner la relation entre la connectivité au repos de certaines régions clés impliquées dans le traitement émotionnel et les biais cognitifs attentionnels émotionnels dans la dépression. Cette approche permettra une compréhension plus holistique des réseaux cérébraux impliqués.

## II. Le rôle du dIPFC

### Étude 2 : Une seule séance de tDCS bifrontale peut améliorer la reconnaissance des émotions faciales dans le trouble dépressif caractérisé : Une étude pilote exploratoire



## 1. Introduction

Malgré des décennies de recherche, les réseaux neuronaux impliqués dans le traitement émotionnel, ainsi que le rôle précis de certaines régions cérébrales, demeurent partiellement élucidés dans certains processus.

C'est le cas de la reconnaissance des émotions faciales (REF), qui constitue un domaine clé des interactions sociales. Les émotions, souvent exprimées par le biais d'expressions faciales, jouent un rôle complémentaire et indispensable au langage verbal. La capacité à reconnaître et à interpréter ces expressions faciales est cruciale pour nos relations interpersonnelles, influençant directement la qualité de nos interactions sociales.

Les études de neuroimagerie ont identifié un réseau neuronal impliqué dans la reconnaissance des émotions faciales, qui partage des similarités avec celui responsable de la génération de nos propres expressions émotionnelles. Ce réseau englobe diverses régions cérébrales, notamment les régions visuelles (gyrus fusiforme, gyrus occipital et lingual), limbiques (amygdale, cortex cingulaire postérieur), temporales (gyrus temporal médian et supérieur), temporo-pariétales, ainsi que les régions préfrontales, sous-corticales et cérébelleuses (Fusar-Poli et al., 2009).

Dans le contexte de la dépression, les études rapportent de manière constante une altération de la reconnaissance des émotions faciales tant des émotions positives que négatives (Dalili et al., 2015 ; Delle-Vigne et al., 2014 ; Kohler et al., 2011). Cette altération serait due à un déséquilibre d'activité entre des régions corticales et des régions sous-corticales (Disner et al., 2011). De plus, le trouble dépressif est fréquemment associé à un déséquilibre fonctionnel entre les régions du dIPFC, caractérisé par une hypoactivité du dIPFC gauche et une hyperactivité du dIPFC droit (Grimm et al., 2008).

Ce déséquilibre d'activité a été considéré comme la base théorique sur laquelle repose les traitements par stimulation cérébrale non-invasive, tels que la tDCS bifrontale avec l'anode ciblant le dIPFC gauche, et la cathode le dIPFC droit, dans le but de restaurer ce déséquilibre d'activité. Si de nombreuses études ont supporté l'efficacité clinique de la tDCS bifrontale pour traiter la dépression (Fregni et al., 2021 ; Moffa et al., 2020 ; Brunoni et al., 2017), peu

ont investigué l'effet de la tDCS bifrontale sur la reconnaissance des émotions faciales, malgré l'implication de régions similaires dans les deux processus.

À ce jour, peu d'études contrôlées randomisées ont évalué l'effet de la tDCS bifrontale sur la REF chez des patients souffrant de dépression. La seule étude existante, réalisée en *cross-over*, a montré qu'une seule séance de tDCS à 1,5 mA, avec l'anode sur le dIPFC gauche et la cathode sur la région supra-orbitale droite, améliorait la REF. Cependant, cette étude utilisait un modèle de stimulation "on-line", où la stimulation était appliquée pendant la tâche de REF, ce qui ne permet pas de déterminer si l'effet bénéfique persiste au-delà de la période de stimulation (Brennan et al., 2017).

L'objectif de cette étude est d'examiner les effets aigus d'une seule séance de 30 minutes de tDCS bifrontale à 2 mA, avec l'anode sur le dIPFC gauche et la cathode sur le dIPFC droit, sur la performance de REF chez des patients atteints de dépression. Cette recherche vise à approfondir notre compréhension du rôle du dIPFC dans la reconnaissance des émotions faciales, et à évaluer le potentiel de la tDCS bifrontale comme intervention pour améliorer ce processus chez les patients dépressifs.

## 2. Résultats principaux

Le protocole de stimulation a été conduit auprès de 35 patients atteints de dépression répartis en deux groupes : 17 patients ont reçu une stimulation placebo (*sham*), et 18 une stimulation active. Le protocole comprenait une tâche de REF constituée de 240 stimuli, où les participants devaient observer un visage et indiquer, via un clavier numérique, quelle émotion était exprimée parmi la joie, la colère, le dégoût, la surprise, la peur et la tristesse. Après avoir effectué cette tâche, les participants ont reçu une stimulation *sham* ou active de tDCS bifrontale à 2 mA pendant 30 minutes. La tâche de REF a ensuite été réalisée de nouveau après la stimulation.

L'analyse principale a révélé une interaction significative entre les facteurs émotion\*groupe\*session. Une analyse plus approfondie de l'interaction session\*émotion a été réalisée dans chaque groupe et a montré, pour les deux groupes, un effet significatif de l'émotion. Ceci indique que les performances dépendent de l'émotion présentée, avec un taux



de réponses correctes variant selon l'émotion. Concernant l'effet de la session, une amélioration globale des performances significative a été observée après la stimulation active de tDCS, alors qu'aucune amélioration n'a été trouvée dans le groupe *sham*. De plus, une interaction significative entre les facteurs session\*émotion a été mise en évidence dans le groupe actif, mais pas dans le groupe *sham*, suggérant que la stimulation active a modifié la performance en fonction de l'émotion.

Des analyses exploratoires ont été conduites pour évaluer l'impact spécifique de la tDCS bifrontale sur la reconnaissance des différentes émotions. Les résultats ont montré une amélioration significative des performances pour la reconnaissance de la tristesse uniquement dans le groupe ayant reçu la stimulation active.

**A Single Session of Bifrontal tDCS Can Improve Facial Emotion Recognition in Major Depressive Disorder: An Exploratory Pilot Study**

Publié dans *Biomedicines*, 2022 (vol.10, n°10, p. 2397)

**Auteurs** : Laetitia Imbert, Rémi Moirand, Benoit Bediou, Olivier Koenig, Gabrielle Chesnoy, Eric Fakra and Jérôme Brunelin

**Abstract:** Emotional processing deficits are key features in major depressive disorder (MDD). Neuroimaging studies indicate that the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) plays a pivotal role in both depressive symptoms and emotional processing. Recently, transcranial Direct Current Stimulations (tDCS) applied over the DLPFCs have held the promise to alleviate the symptoms in patients with MDD, but the effect on emotional processing in the patients is unclear. Here, we investigated the effect of a single session of tDCS over the DLPFCs on the emotional processing in patients with treatment-resistant MDD. In a randomized sham-controlled study, 35 patients received a single 30 min session of either active (2 mA, n = 18) or sham tDCS (n = 17). The anode was placed over the left and the cathode over the right DLPFC. Emotional processing accuracy was measured by a facial emotion recognition (FER) task. We observed an overall improvement in FER performance after the active tDCS, but not the sham tDCS. These exploratory results suggest that a single session of tDCS over the DLPFCs may improve FER in MDD, a crucial function of social cognition. Further studies are needed to investigate whether this acute improvement of FER in response to a single tDCS session could translate into clinical benefits or predict remission following repeated sessions of stimulation.

### 3.1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is the most common psychiatric disease. In 2017, over 300 million people were estimated to suffer from depression, which corresponds to 4.4% of the world's population [1]. Clinical symptoms and cognitive deficits associated with MDD largely affect the social functioning of patients and contribute to the global burden associated with the disease. Patients with MDD often display pessimistic thoughts, increased self-attention, exhibit excessive processing and over-interpret negative emotional stimuli [2]. All these deficits promote negative self-related information and prolonged negative emotions leading to the onset and the maintenance of depressive episodes [3,4]. Among the abnormalities in the emotional processing in patients with MDD, facial emotion recognition (FER), a key feature of social interaction, has been repeatedly observed to be impaired, as evidenced by a lower global performance for both positive and negative emotions [5–7]. Despite many years of research, the brain network that underlies FER deficits in MDD remains unclear and may result from abnormal connectivity within widespread brain networks. Neuroimaging studies have suggested imbalanced activity within several cortical and subcortical brain regions, with a hypoactive dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) rendering altered top-down inhibitory control, thereby leading to hyperactivity within the ventral anterior cingulate cortex, the insula, and the amygdala [2,8]. Otherwise, in patients with MDD, a hypoactivity in the left DLPFC with regards to hyperactivity in the right DLPFC has been linked to the severity of symptoms [9]. This imbalanced activity within the right and left DLPFC [10] has been considered the hallmark of the hypothetical basis for the use of non-invasive brain stimulation (NIBS) as an alternative therapy for treatment-resistant symptoms in MDD [11]. In this line, some authors have proposed to target either the left DLPFC with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [12] or the right DLPFC with low frequency stimulation [13]. The authors have proposed to use a bifrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) with the anode over the left DLPFC coupled to the cathode over the right DLPFC, to examine whether restoring this dysbalanced activity would in turn decrease depressive symptoms. They have reported a beneficial effect of repeated sessions of tDCS with this electrode set-up on depressive symptoms [14]. Although the real advantageous effects of tDCS in clinical settings remain unclear, beneficial clinical effects of bifrontal tDCS in MDD have been

corroborated by recent large randomized clinical trials, and are supported by meta-analyses and international evidence-based guidelines [15–17]. However, while numerous studies have supported the clinical effect of tDCS to decrease symptoms and increase cognitive functioning in MDD [18], only a few studies have investigated whether tDCS can alleviate FER deficits, whereas the same brain regions appear to be involved in both processes [11,19]. To our knowledge, although some studies have been conducted with healthy volunteers, no sham-controlled, 2-arm parallel tDCS study has directly investigated the effect of bifrontal tDCS on FER in patients with MDD. Only one cross-over study has supported a beneficial effect of a single tDCS session at 1.5 mA on FER, with the anode over the left DLPFC and the cathode over the right supraorbital region. However, this study used an online design where the stimulation was delivered during the FER task, which did not allow for an examination of whether the observed beneficial effect outlasted the stimulation period [20]. Here, we propose to investigate the acute effects of a single (30 min, 2 mA) session of bifrontal tDCS, with the anode over the left DLPFC and the cathode over the right DLPFC, on FER performance in patients with MDD. We hypothesize that an active tDCS would result in an increase in FER abilities compared with a sham stimulation.

## 3.2. Matériel and Methods

### 3.2.1. Sample

In a double-blind, sham-controlled study, 40 patients with a non-psychotic unipolar major depressive episode, according to the DSM-V criteria, were recruited in our specialized unit for treatment-resistant depression at CH le Vinatier psychiatric hospital. The diagnosis was determined by a trained psychiatrist during a structured clinical interview with the Mini International Neuropsychiatric Interview M.I.N.I. 7.0. In the current study, depression was considered as treatment-resistant when at least two trials with antidepressants from different pharmacological classes with adequate doses and durations failed to produce a significant clinical improvement. Concomitant actual or past other psychiatric diagnoses were exclusion criteria (except for tobacco use disorder and past anxious disorders). Patients had to present

disabling depressive symptoms, despite stable antidepressant medication for at least 4 weeks at an adequate dosage. They had to present a mild to severe depression evaluated by a 10-item Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score greater than or equal to 20. All the participants signed a written informed consent after a description of the study. The study was approved by an ethics committee on 13 April 2016 (CPP sud Est III, Lyon, France, registration number 2016-019B; French national health authorities ANSM 2016-A00415-46). The study was pre-registered in a public database ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) before its completion on 8 June 2016 (registration number NCT02793258). Patients were randomly assigned to receive either an active ( $n = 20$ ) or a sham tDCS ( $n = 20$ ). The allocation was provided by the sponsor of the study (CH le Vinatier, randomization in a 1:1 ratio by blocks with a block size of 4, no stratification). Due to technical issues during the recording of the results or the completion of the task, five patients were not included in the analysis: two patients from the active group (no post-tDCS evaluation) and 3 from the sham group (2 pre-tDCS, 1 post-tDCS missing data). Thus, the final analyzed sample consisted of 18 patients in the active group and 17 patients in the sham group.

### 3.2.2. Stimulation procedure

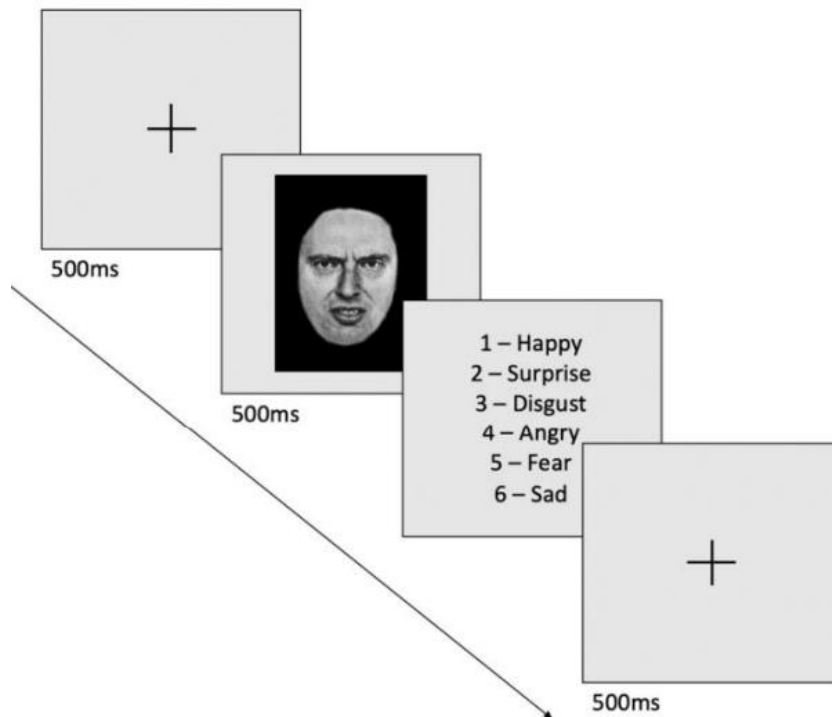
Stimulation sessions were delivered by using a commercial NeuroConn DC Stimulator Plus (Neurocare, Ilmenau, Germany) with two  $7 \times 5$  cm ( $35 \text{ cm}^2$ ) electrodes in saline sponges (0.9% NaCl). The anode was placed over the left DLPFC (F3 according to the international EEG 10-20 system electrode placement system) and the cathode over the right DLPFC (F4). For the active tDCS session, the intensity was set at 2 mA and lasted for 30 min (ramp up/down, 30 s). The sham stimulation was delivered using the commercial “STUDY mode” of the NeuroConn device and consisted of delivering 60 s of active stimulation (ramp up/down, 30 s) followed by no stimulation during the remaining 30 min of the stimulation period. There were only brief pulses of 110  $\mu\text{A}$  every 550 ms to control the impedance and keep the manipulator blind to the condition. During the stimulation sessions, the patients were comfortably seated in a room dedicated to brain stimulation. To control for the influence of brain state during the stimulation procedure [21], patients were required to feel the most neutral emotion as possible during the tDCS sessions. Moreover, in order to avoid any influence of the variation

of circadian rhythms, the stimulation sessions were given at the same time, most often on Monday morning at 10:00 a.m. The treatment was administered by trained nurses who were blinded to the treatment allocations. The blinding of the nurses was ensured with a unique study code number allocated to each participant and with the device that displayed a continuous measure of impedance during the stimulation sessions.

### 3.2.3. Facial emotion recognition task

The FER task required participants to categorize faces according to their expressions into one of the six basic emotions (happiness, sadness, fear, disgust, anger and surprise). To be more ecological and based on previous works showing that it is more sensitive and discriminative to identify cognitive biases based on moderate intensities, intensities of 20%, 40%, 50%, 60% and 80% were presented [22,23]. The stimuli were obtained by morphing between neutral (0% expression) and expressive (100%) faces from Ekman's validated database. The task consisted of presenting 8 identities per emotion (4 males and 4 females) at each intensity, for a total of 240 stimuli presented in a randomized order. Prior to the task, all participants underwent a 36-trial practice block in which emotions were presented at 100% intensity in order to familiarize participants with the stimuli used.

The task was presented as follows: a central fixation cross was displayed for 500 ms, followed by the stimulus for 500 ms (the picture of the face was placed in the middle and covered about 1/4 of the screen). Participants were then required to identify the emotion as quickly and as accurately as possible, by pressing the key on a keyboard corresponding to one of the 6 emotions. Finally, a blank screen was presented for 550 ms between the response and the start of a new trial. Twenty minutes were required to complete the task (Figure 1). The participant was placed at about 60 cm from the screen. The participants were asked to perform the task twice in the same day, one before the stimulation session (usually between 9.00 and 10.00 a.m.) and a second time immediately after the end of the tDCS session (30 min to one hour later).



**Figure 1. Illustration of the facial emotion recognition task.** Faces expressing emotions at different intensities (happy, surprise, disgust, angry, fear or sad) were successively presented for 500 ms on a computer screen preceded by a fixation cross (500 ms).

### 3.2.4. Statistical analysis

All statistical analyses were carried out using JASP software (created by Eric-Jan Wagenmakers, version 0.12.2, Amsterdam, The Netherlands) by an experimenter blinded to the treatment allocations. The alpha threshold was set at 0.05. For all statistical tests used in this study, parametric tests were used only if the conditions of application were met, otherwise non-parametric versions were used. Baseline clinical and sociodemographic characteristics were compared using Student's t- or Mann–Whitney U tests and Fisher's exact tests. The primary outcome of the study was the change in accuracy to the FER task (the proportion of correct responses for each emotion, averaged across morphing intensities). A 3-way mixed standard repeated-measures ANOVA was undertaken to compare the effect of the groups (the sham and active tDCS) as between-subject factors, and emotions (anger, disgust, fear, happy, sad and surprise) and sessions (pre- and post-tDCS) as within-subject factors. Further analyses were performed to investigate the change in overall emotion recognition accuracy using two separate 2-factor repeated-measures ANOVAs (one by group):

session and emotion. Exploratory analyses were carried out using post hoc t-tests with a Holm’s correction to investigate the change in the FER accuracy for each emotion, emotion by emotion. In this study, morphing intensities, identities and sex were not introduced as covariates in the analyses but were used as tools to increase the sensitivity and the ecological validity of the task.

### 3.3. Results

#### 3.3.1. Clinical and sociodemographic characteristics

No difference was observed between patients from the active and the sham groups at inclusion regarding sex, age, education level, duration of the current episode, illness duration and MADRS scores at baseline (see Table 1).

**Table 1. Clinical and sociodemographic characteristics** of the population included in the analysis.

|  | Sham tDCS    | Active tDCS  | <i>p</i> |
|--|--------------|--------------|----------|
| <i>n</i> (male/female)                 | 17 (5/12)    | 18 (9/9)     | 0.36     |
| Age                                    | 51.0 (±9.8)  | 48.4 (±9.1)  | 0.42     |
| Education level                        | 15.2 (±3.1)  | 13.6 (±2.6)  | 0.11     |
| Current episode duration (months)      | 16.6 (±14.9) | 23.6 (±14.9) | 0.14     |
| Illness duration (years)               | 23.1 (±13.9) | 23.7 (±12.2) | 0.90     |
| MADRS <sub>10</sub> (baseline score)   | 27.2 (±5.0)  | 26.9 (±4.8)  | 0.86     |
| Antidepressant medication ( <i>n</i> ) |              |              |          |
| SSRIs                                  | 11           | 10           | 0.73     |
| SNRIs                                  | 5            | 6            | 1.00     |
| TCAs                                   | 6            | 5            | 0.73     |
| MAOIs                                  | 1            | 1            | 1.00     |
| Other medication ( <i>n</i> )          |              |              |          |
| Benzodiazepine                         | 3            | 3            | 1.00     |
| Antipsychotics                         | 2            | 3            | 1.00     |

Results are given as mean (±standard deviation), *p*: student t-test or Mann–Whitney U test, Fisher’s exact test for gender and medication. MADRS<sub>10</sub>: Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; tDCS: transcranial Direct Current Stimulation; medication: SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; TCAs: tricyclic antidepressants; MAOIs: monoamine oxidase inhibitors.



The tDCS session was well tolerated, and no serious adverse events were observed throughout the study period. Only itching sensations were described by some patients in both groups.

### 3.3.2. Effect of tDCS on facial recognition

#### *Within-group analysis*

The repeated-measures ANOVA on recognition accuracy (measured as the frequency of correct responses) revealed a trend toward significance for the emotion\*session\*group interaction ( $F_{(5,165)} = 2.231$ ;  $\eta^2 = 0.062$ ;  $p = 0.05$ ).

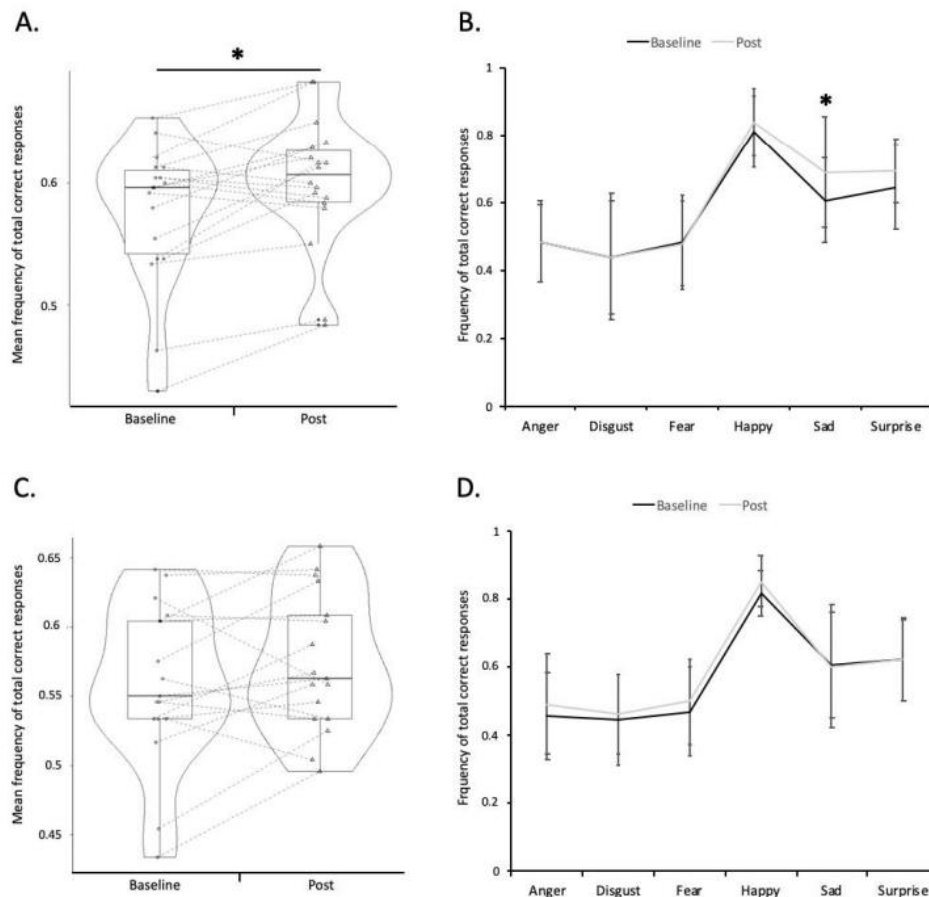
#### *Between-group analysis*

To follow up on the three-way interaction, two separate two-factor repeated-measures ANOVAs (session\*emotion) were carried out, one in each group (see Figure 2).

These ANOVAs revealed a significant effect of emotion in the active group ( $F_{(5,85)} = 25.689$ ;  $\eta^2 = 0.602$ ;  $p < 0.01$ ), and in the sham group ( $F_{(5,80)} = 28.495$ ;  $\eta^2 = 0.640$ ;  $p < 0.01$ ). Regarding the effect of the sessions (the effect of the tDCS), a significant +2.6% overall improvement in FER performance between the baseline and after the active tDCS was observed (95% confidence interval (95% CI) = [-0.042; -0.009];  $F_{(1,17)} = 11.026$ ;  $\eta^2 = 0.393$ ;  $p < 0.01$ ) (Figure 2A). Conversely, no significant effect of the session was observed in the sham group: +2.0% (95% CI = [-0.042; 0.002];  $F_{(1,16)} = 3.587$ ;  $\eta^2 = 0.183$ ;  $p = 0.08$ ) (Figure 2C). Finally, the effect of the session\*emotion interaction was significant in the active group ( $F_{(5,85)} = 2.399$ ;  $\eta^2 = 0.124$ ;  $p = 0.04$ ), but not in the sham group ( $F_{(5,80)} = 0.497$ ;  $\eta^2 = 0.030$ ;  $p = 0.78$ ).

## Exploratory analysis

To further examine how active tDCS affects FER differentially depending on the emotion, we then compared the performance between pre- and post-tDCS by emotion (averaging across intensity levels to increase sensitivity) using the t-test with Holm's correction. The analyses revealed a significant +8.2% (95% CI = [-0.015; -0.007];  $t = -3.812$ ;  $p < 0.01$ ) improvement in the frequency of correct responses for "sad" face recognition in the active tDCS group (Figure 2B). No other significant results were found on the five other emotions in the active group. No significant effect of the sham tDCS was observed on any of the six emotions (Figure 2D).



**Figure 2. Changes in mean correct recognition of facial emotion expression** following active (panel A) or sham tDCS (panel B). The repeated-measures ANOVA on recognition accuracy (measured as the frequency of correct responses) revealed a trend toward significance for the emotion\*session\*group interaction ( $F_{(5,165)} = 2.231$ ;  $\eta^2 = 0.062$ ;  $p = 0.05$ ). (A) significant overall facial emotion recognition (FER) improvement following active tDCS (ANOVA emotion\*session,  $p = 0.04$ ); (B) significant improvement of sad faces recognition after active tDCS (post hoc t-test with Holm's \*:  $p$ -value  $< 0.05$ ); mean frequency of total correct responses emotion by emotion ( $\pm$ standard deviation) at baseline (black) and post-tDCS (grey). (C) no significant effect of sham tDCS on overall FER performance: ( $p = 0.08$ ). (D) no significant effect of sham tDCS emotion by emotion.

Importantly, the improvement in sadness recognition did not occur at the expense of an increased misinterpretation of other faces as sad. Indeed, we observed no significant difference in the number of false alarms (number of faces misinterpreted as sad) among the sessions of active tDCS ( $t = -0.856$ ;  $df = 17$ ; Cohen's  $d = -0.202$ ; 95% CI  $[-0.666; 0.268]$ ;  $p = 0.40$ ), suggesting an overall increase in sad recognition without any increase in sad sensitivity, excluding a negative impact of tDCS that could have reflected an increased overinterpretation of all faces being misinterpreted as sad.

### 3.4. Discussion

In this randomized sham-controlled pilot study, we found a significant overall improvement in FER performance in patients with MDD after a single session of active tDCS, for both positive and negative emotions. Given the exploratory nature of this pilot study, no a priori sample size calculation was performed, and the power of the current study is limited. The size of the sample is, however, comparable with other studies that have investigated the effects of non-invasive brain stimulation on FER in patients with MDD (17 patients in Brennan et al., 2017 [20]; 24 in de Moraes et al., 2020 [24]). Although promising, these preliminary results should thus be taken with caution and require further replication before drawing any strong conclusions. Only a marginal improvement in FER performance after the tDCS sham session was reported, suggesting that the improvement in FER performance in the active group could be causally attributed to the effect of the stimulation, not to a learning effect between sessions. The marginal improvement in the control group may reflect a test-retest effect and confirms the importance of including a control group in order to draw causal conclusions based on the expected statistical interaction. Exploratory post hoc investigations suggested that this effect was mainly driven by an increased performance in the recognition of sad faces after the active tDCS. Importantly, the improvement in sadness recognition did not appear to be related to a negative impact of tDCS that might have resulted in an increased sensitivity to sad faces (i.e., an excessive misinterpretation of all emotional faces as sad), as we did not observe a significant difference in the number of false alarms (the number of faces misinterpreted as sad) among the tDCS sessions. This improvement in sad faces recognition was in line with previous studies demonstrating better sad faces recognition performances in

patients who had achieved remission as compared with patients with acute depressive episodes [25].

These results are in line with other sham-controlled studies that have reported a beneficial effect of a single session of NIBS over the left DLPFC on FER in patients with different psychiatric disorders. In a first study conducted on 17 patients with MDD, Brennan and colleagues [20] reported that an online tDCS (1.5 mA delivered during the FER task) could improve the recognition of both positive (happy) and negative (anger) emotions. In this study, the anode was placed over the left DLPFC and the cathode over the contralateral supraorbital area, which differs from the bifrontal electrode set-up used in our study. Using an offline design, a beneficial effect of tDCS on overall FER performance was observed in patients with schizophrenia with the anodal tDCS over the left DLPFC coupled with the cathodal over the right upper arm [26]. Finally, a single session of high frequency rTMS over the left DLPFC induced an increased sensitivity for happy faces in patients with MDD [24]. Combined with ours, these results support a key role of the left DLPFC in FER and suggest that stimulating this brain region with NIBS in patients with FER deficits would lead to beneficial outcomes in social cognition. Further studies are needed to determine the optimal stimulation parameters in order to obtain a greater effect.

If one can hypothesize that stimulating the left DLPFC is sufficient to modulate FER in MDD, it is important to note that the effects of tDCS are not limited to the brain regions below the electrodes, but can spread through the interconnected cortical regions modulating resting state networks [27], reaching deeper structures and modifying the subcortical dopamine transmission [28]. Moreover, electric field modeling studies have suggested that the position of the two electrodes matters for the current distribution in the cortex. With the electrode montage we used (anodal F3, cathodal F4), the peak of the induced electric field was situated in the medial PFC [29], corroborating imaging studies that have observed the involvement of this brain region in FER [30]. An active control condition combined with electric field modeling would have allowed us to investigate some of the mechanisms by which tDCS may affect facial emotion recognition. Especially such an active control condition applied over a control brain region should allow us to decipher whether the targeted region (i.e., the DLPFC) plays a specific critical role, or not, on the observed effects.

The overall improvement on the FER task, a key feature of social cognition [31], observed after a single session of tDCS, would indicate that tDCS might allow the improvement of interaction and communication with others, thus leading to a better understanding of the surrounding environment. This is of major importance since abnormalities in social cognition have been involved in relapses in MDD [32]. Addressing social cognition to improve the interaction and communication with others should be considered in the treatment of MDD, as these aspects are not always improved after conventional treatments [33]. It seems of importance to propose a therapy that could act on these two fundamental aspects to achieve remission and prevent a relapse in MDD. In this line, tDCS may be a useful therapeutic strategy since the repeated sessions of tDCS, using the same electrode set-up as suggested in the current study, hold the promise of being a treatment for depressive symptoms [17,34]. Furthermore, the repeated sessions of tDCS combined with cognitive emotion training may also improve FER [35]. The tDCS could therefore be a very attractive treatment solution alleviating both the deficits in social cognition and the clinical symptoms.

It should be noted that the current results also show a very high inter-individual heterogeneity in the response pattern to the tDCS session (Figure 2A). This heterogeneity has been repeatedly observed in the field of NIBS, for both clinical and cognitive outcomes. Further studies investigating predictive markers of response on the clinical, cognitive and social levels are highly needed to rapidly identify patients who could benefit from a tDCS session [36]. This is of major importance to avoid giving a false hope to treatment-resistant patients with long histories of depression, and to avoid engaging them in time-consuming protocols [37]. In line with the studies developed by Harmer and colleagues, further studies are needed and encouraged to determine whether the early changes in FER after a single NIBS session could predict future clinical improvement following repeated sessions. Indeed, this seems of major interest since it has been reported that restoring emotional processing at the behavioral and neural level may be a precursor to clinical improvements after medication-based antidepressant treatment [38,39].

Some limitations should be acknowledged. The main limitation of the current study is relative to the borderline statistical significance of the primary analysis, leading us to investigate the effect of the tDCS on each arm separately. Secondly, despite the double-blind design of the current study, we did not systematically evaluate the quality of the blinding for neither the

participants, the clinical raters nor the tDCS manipulator, while it has been recently well described that the sham procedure is an important factor in the tDCS field [40]. For instance, the tDCS manipulator might observe redness under the electrode only in patients from the active group. However, in order to limit this potential bias in the current study, the person who analyzed the data was not in contact with the patients during the stimulation sessions and had no information about their group assignments.

Finally, one may hypothesize that tDCS could have an effect on the overall basic cognitive functioning in patients leading to FER improvements [18]. We did not test whether such an increase in the basic cognitive functioning may lead to an indirect beneficial effect on the observed improvement in FER in the current study. Investigating social cognition with a laboratory FER task has some drawbacks that prevent us from making a direct translation from what is observed in the lab to what happens in real life. We cannot rule out that the explicit emotion recognition task we used may itself affect the emotion recognition capacities of the participants through a feedback loop effect. The feedback loop effect could modulate the general emotional state of the participants, their intrinsic capacities of recognizing one's emotional expression, as well as their own emotional states. However, to increase the ecological validity of our task, we used different identities, sex and facial expressions with varying emotional intensities (i.e., from 20 to 80%) and all the stimuli we used were only presented one time to avoid a blunted effect on emotions.

### 3.5. Conclusion

Although preliminary, the presented results suggest a beneficial effect of a single tDCS session on FER performance as compared to a sham in MDD. These results support the implication of the DLPFC in FER. However, the statistical power and the exploratory nature of our study did not allow us to draw any clear conclusions regarding the usefulness of tDCS on FER in clinical settings. The use of tDCS with the proposed parameters requires further replication.

Author Contributions: J.B. and B.B. designed the study and the FER task. G.C. carried out the experiment. R.M. performed clinical evaluation. L.I. wrote the first draft of the manuscript and

performed statistical analysis with support from J.B. and B.B. E.F. and O.K. critically revised the manuscript. R.M. and O.K. obtained financial support for the study. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The study was funded by the partnership between the Scientific council from Centre Hospitalier le Vinatier and the Lyon 2 Lumière University (#CSLV09). The APC was funded by Centre Hospitalier le Vinatier.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by an ethics committee on 13 April 2016 (CPP sud Est III, Lyon, France, registration number 2016-019B) and by the French national health authorities (ANSM 2016-A00415-46).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from all the participants included in the study.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (J.B.).

**Acknowledgments:** The authors thank the CRA study nurses Caroline Damasceno, Imelda Hegron and Delphine Janin for administering the stimulation sessions and the FER task with the assistance of G.C.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, nor interpretation of data; in the writing of the manuscript; nor in the decision to publish the results.

## References

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/W?sequence=1> (accessed on 7 February 2022).
2. Disner, S.G.; Beevers, C.G.; Haigh, E.A.P.; Beck, A.T. Neural Mechanisms of the Cognitive Model of Depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011, 12, 467–477.
3. Fossati, P. Is Major Depression a Cognitive Disorder? *Rev. Neurol.* 2018, 174, 212–215.
4. Gotlib, I.H.; Joormann, J. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2010, 6, 285–312.

5. Kohler, C.G.; Hoffman, L.J.; Eastman, L.B.; Healey, K.; Moberg, P.J. Facial Emotion Perception in Depression and Bipolar Disorder: A Quantitative Review. *Psychiatry Res.* 2011, 188, 303–309.
6. Dalili, M.N.; Penton-Voak, I.S.; Harmer, C.J.; Munafò, M.R. Meta-Analysis of Emotion Recognition Deficits in Major Depressive Disorder. *Psychol. Med.* 2015, 45, 1135–1144.
7. Delle-Vigne, D.; Wang, W.; Kornreich, C.; Verbanck, P.; Campanella, S. Emotional Facial Expression Processing in Depression: Data from Behavioral and Event-Related Potential Studies. *Neurophysiol. Clin./Clin. Neurophysiol.* 2014, 44, 169–187.
8. Phillips, M.L.; Drevets, W.C.; Rauch, S.L.; Lane, R. Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception. *Biol. Psychiatry* 2003, 54, 504–514.
9. Grimm, S.; Beck, J.; Schuepbach, D.; Hell, D.; Boesiger, P.; Bermpohl, F.; Niehaus, L.; Boeker, H.; Northoff, G. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An FMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry* 2008, 63, 369–376.
10. George, M.S.; Wassermann, E.M.; Kimbrell, T.A.; Little, J.T.; Williams, W.E.; Danielson, A.L.; Greenberg, B.D.; Hallett, M.; Post, R.M. Mood Improvement Following Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Depression: A Placebo-Controlled Crossover Trial. *AJP* 1997, 154, 1752–1756.
11. Gibson, B.C.; Vakhtin, A.; Clark, V.P.; Abbott, C.C.; Quinn, D.K. Revisiting Hemispheric Asymmetry in Mood Regulation: Implications for RTMS for Major Depressive Disorder. *Brain Sci.* 2022, 12, 112.
12. O’Reardon, J.P.; Solvason, H.B.; Janicak, P.G.; Sampson, S.; Isenberg, K.E.; Nahas, Z.; McDonald, W.M.; Avery, D.; Fitzgerald, P.B.; Loo, C.; et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol. Psychiatry* 2007, 62, 1208–1216.
13. Brunelin, J.; Jalenques, I.; Trojak, B.; Attal, J.; Szekely, D.; Gay, A.; Januel, D.; Haffen, E.; Schott-Pethelaz, A.-M.; Brault, C.; et al. The Efficacy and Safety of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: The Results From a Large Multicenter French RCT. *Brain Stimul.* 2014, 7, 855–863.
14. Brunoni, A.R.; Valiengo, L.; Baccaro, A.; Zanão, T.A.; de Oliveira, J.F.; Goulart, A.; Boggio, P.S.; Lotufo, P.A.; Benseñor, I.M.; Fregni, F. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. *JAMA Psychiatry* 2013, 70, 383.
15. Fregni, F.; El-Hagrassy, M.M.; Pacheco-Barrios, K.; Carvalho, S.; Leite, J.; Simis, M.; Brunelin, J.; Nakamura-Palacios, E.M.; Marangolo, P.; Venkatasubramanian, G.; et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021, 24, 256–313.
16. Moffa, A.H.; Martin, D.; Alonzo, A.; Bennabi, D.; Blumberger, D.M.; Benseñor, I.M.; Daskalakis, Z.; Fregni, F.; Haffen, E.; Lisanby, S.H.; et al. Efficacy and Acceptability of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) for Major Depressive Disorder: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2020, 99, 109836.



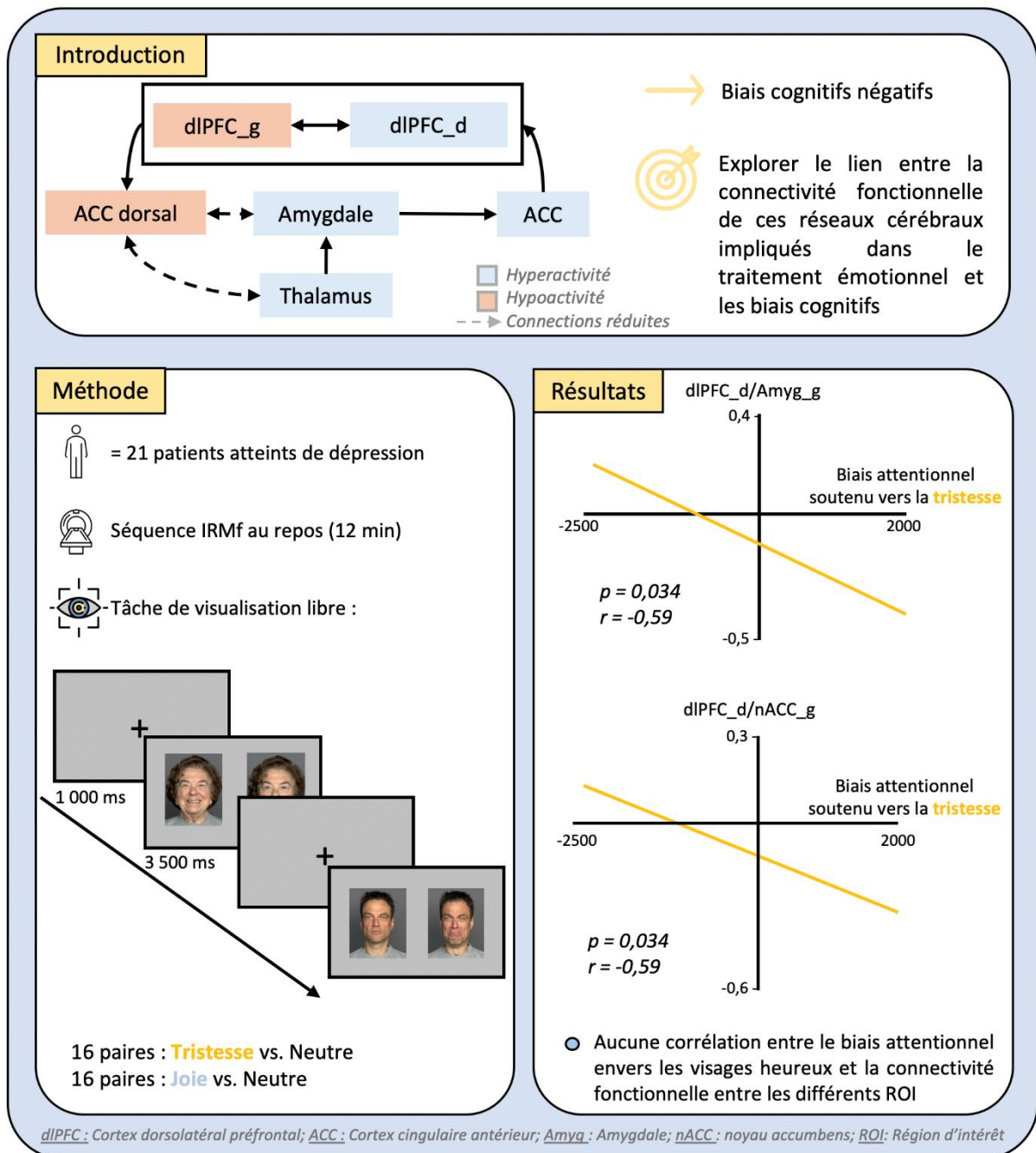
17. Brunoni, A.R.; Moffa, A.H.; Sampaio-Junior, B.; Borriero, L.; Moreno, M.L.; Fernandes, R.A.; Veronezi, B.P.; Nogueira, B.S.; Aparicio, L.V.M.; Razza, L.B.; et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 2523–2533.
18. Mondino, M.; Bennabi, D.; Poulet, E.; Galvao, F.; Brunelin, J.; Haffen, E. Can Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Alleviate Symptoms and Improve Cognition in Psychiatric Disorders? *World J. Biol. Psychiatry* 2014, 15, 261–275.
19. Psomiades, M.; Fonteneau, C.; Suaud-Chagny, M.-F.; Haesebaert, F.; Brunelin, J. Neurostimulation du cortex préfrontal dorsolatéral: Quels effets sur la symptomatologie, l’humeur et les émotions dans la dépression et la schizophrénie? *St. Ment. Québec* 2016, 41, 223–239.
20. Brennan, S.; McLoughlin, D.M.; O’Connell, R.; Bogue, J.; O’Connor, S.; McHugh, C.; Glennon, M. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Emotion Recognition in Depressed Patients and Controls. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2017, 39, 384–395.
21. Silvanto, J.; Pascual-Leone, A. State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr* 2008, 21, 1–10.
22. Kohler, C.G.; Turner, T.H.; Bilker, W.B.; Bressinger, C.M.; Siegel, S.J.; Kanes, S.J.; Gur, R.E.; Gur, R.C. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: Intensity Effects and Error Pattern. *AJP* 2003, 160, 1768–1774.
23. Surguladze, S.A.; Young, A.W.; Senior, C.; Brébion, G.; Travis, M.J.; Phillips, M.L. Recognition Accuracy and Response Bias to Happy and Sad Facial Expressions in Patients With Major Depression. *Neuropsychology* 2004, 18, 212–218.
24. de Moraes, R.; Pereira da Cruz, R.; Manso Melchiades, A.; Arantes Tiraboschi, G.; Rodrigues da Silva, I.C.; de Souza, W.C. Increased Sensitivity for Happy Faces in Depressed Patients Following 15 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS) over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Psychol. Neurosci.* 2020, 13, 19–31.
25. Anderson, I.M.; Shippen, C.; Juhasz, G.; Chase, D.; Thomas, E.; Downey, D.; Toth, Z.G.; Lloyd-Williams, K.; Elliott, R.; Deakin, J.F.W. State-Dependent Alteration in Face Emotion Recognition in Depression. *Br. J. Psychiatry* 2011, 198, 302–308.
26. Rassovsky, Y.; Dunn, W.; Wynn, J.; Wu, A.D.; Iacoboni, M.; Helleman, G.; Green, M.F. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Social Cognition in Schizophrenia: A Preliminary Study. *Schizophr. Res.* 2015, 165, 171–174.
27. Keeser, D.; Meindl, T.; Bor, J.; Palm, U.; Pogarell, O.; Mulert, C.; Brunelin, J.; Moller, H.-J.; Reiser, M.; Padberg, F. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *J. Neurosci.* 2011, 31, 15284–15293.
28. Fonteneau, C.; Redoute, J.; Haesebaert, F.; Le Bars, D.; Costes, N.; Suaud-Chagny, M.-F.; Brunelin, J. Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cereb. Cortex* 2018, 28, 2636–2646.

29. Dondé, C.; Brevet-Aeby, C.; Poulet, E.; Mondino, M.; Brunelin, J. Potential Impact of Bifrontal Transcranial Random Noise Stimulation (TRNS) on the Semantic Stroop Effect and Its Resting-State EEG Correlates. *Neurophysiol. Clin.* 2019, 49, 243–248.
30. Kesler-West, M.L.; Andersen, A.H.; Smith, C.D.; Avison, M.J.; Davis, C.E.; Kryscio, R.J.; Blonder, L.X. Neural Substrates of Facial Emotion Processing Using fMRI. *Cogn. Brain Res.* 2001, 11, 213–226.
31. Weightman, M.J.; Air, T.M.; Baune, B.T. A Review of the Role of Social Cognition in Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry* 2014, 5, 179.
32. Solomon, D.A.; Leon, A.C.; Endicott, J.; Mueller, T.I.; Coryell, W.; Shea, M.T.; Keller, M.B. Psychosocial Impairment and Recurrence of Major Depression. *Compr. Psychiatry* 2004, 45, 423–430.
33. Hirschfeld, R.M.A.; Dunner, D.L.; Keitner, G.; Klein, D.N.; Koran, L.M.; Kornstein, S.G.; Markowitz, J.C.; Miller, I.; Nemeroff, C.B.; Ninan, P.T.; et al. Does Psychosocial Functioning Improve Independent of Depressive Symptoms? A Comparison of Nefazodone, Psychotherapy, and Their Combination. *Biol. Psychiatry* 2002, 51, 123–133.
34. Moirand, R.; Imbert, L.; Haesebaert, F.; Chesnoy, G.; Bediou, B.; Poulet, E.; Brunelin, J. Ten Sessions of 30 Min TDCS over 5 Days to Achieve Remission in Depression: A Randomized Pilot Study. *JCM* 2022, 11, 782.
35. Martin, D.M.; Teng, J.Z.; Lo, T.Y.; Alonzo, A.; Goh, T.; Iacoviello, B.M.; Hoch, M.M.; Loo, C.K. Clinical Pilot Study of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Cognitive Emotional Training for Medication Resistant Depression. *J. Affect. Disord.* 2018, 232, 89–95.
36. Rezaei, M.; Shariat Bagheri, M.M.; Ahmadi, M. Clinical and Demographic Predictors of Response to Anodal TDCS Treatment in Major Depression Disorder (MDD). *J. Psychiatr. Res.* 2021, 138, 68–74.
37. Mondino, M.; Szekely, D.; Bubrowszky, M.; Bulteau, S.; Downar, J.; Poulet, E.; Brunelin, J. Predicting Treatment Response to 1 Hz rTMS Using Early Self-Rated Clinical Changes in Major Depression. *Brain Stimul.* 2020, 13, 1603–1605.
38. Browning, M.; Kingslake, J.; Dourish, C.T.; Goodwin, G.M.; Harmer, C.J.; Dawson, G.R. Predicting Treatment Response to Antidepressant Medication Using Early Changes in Emotional Processing. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019, 29, 66–75.
39. Tranter, R.; Bell, D.; Gutting, P.; Harmer, C.; Healy, D.; Anderson, I.M. The Effect of Serotonergic and Noradrenergic Antidepressants on Face Emotion Processing in Depressed Patients. *J. Affect. Disord.* 2009, 118, 87–93.
40. Fonteneau, C.; Mondino, M.; Arns, M.; Baeken, C.; Bikson, M.; Brunoni, A.R.; Burke, M.J.; Neuvonen, T.; Padberg, F.; PascualLeone, A.; et al. Sham TDCS: A Hidden Source of Variability? Reflections for Further Blinded, Controlled Trials. *Brain Stimul.* 2019, 12, 668–673.



### III. Connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux du traitement émotionnel

**Étude 3 : Évidence** d'une relation entre le biais attentionnel pour les visages émotionnels et la connectivité fonctionnelle entre le dIPFC et les structures sous-corticales chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement



## 1. Introduction

Comme abordé dans l'introduction générale, le traitement émotionnel repose sur un ensemble complexe de structures cérébrales, incluant principalement le cortex préfrontal, le système limbique et diverses régions sous-corticales (Han et al., 2018). Selon Disner et collaborateurs (2011), les biais cognitifs attentionnels observés dans la dépression résulteraient en grande partie de dysfonctionnements au sein de ces régions. Au-delà des altérations dans l'activité, les altérations de la connectivité fonctionnelle entre ces structures compromettent également la capacité du cortex préfrontal à réguler efficacement les processus émotionnels gérés par les structures sous-corticales, telles que l'amygdale (Fossati, 2008). Ces dysfonctionnements perturbent alors le contrôle exécutif et accentuent les réponses émotionnelles biaisées.

Des études ont montré qu'il existait une corrélation entre la connectivité au repos des réseaux liés au traitement émotionnel et la sévérité des symptômes dépressifs, et plus spécifiquement une corrélation négative entre l'affect négatif et la connectivité entre l'hippocampe droit et le dlPFC gauche, et l'hippocampe droit avec le mPFC droit (Ebneabbasi et al., 2020 ; He et al., 2019). De plus, une étude s'est également intéressée à la relation entre la connectivité des réseaux émotionnels au repos et les biais émotionnels chez des patients atteints de dépression. Ainsi, avec une tâche de *dot-probe* émotionnelle, Beevers et collaborateurs (2015) ont montré une corrélation négative entre la connectivité ACC/gyrus frontal moyen droit, signifiant qu'au plus les patients présentaient un biais attentionnel négatif, au plus la connectivité entre l'ACC et le gyrus frontal moyen était réduite. Ces études invitent à poursuivre l'investigation des relations entre biais attentionnels et connectivité au repos des réseaux impliqués dans le traitement émotionnel.

L'objectif de cette étude est d'explorer le lien entre la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux impliqués dans le traitement émotionnel et les biais attentionnels mesurés par une tâche de visualisation libre.

Cette étude exploratoire nous permettra de 1 – comprendre quelles connectivités au repos du réseau émotionnel sous-tendent les biais cognitifs dans la dépression, et 2 - valider la tâche

d'*eye-tracking* comme reflet des altérations cérébrales. En effet, si ces biais attentionnels reflètent des dysfonctionnements au niveau des réseaux émotionnels, cela pourrait constituer un biomarqueur comportemental pertinent.

En outre, l'identification de biomarqueurs cérébraux spécifiques du traitement émotionnel pourrait enrichir la caractérisation des troubles émotionnels et offrir de nouveaux outils pour évaluer l'efficacité des traitements. En étudiant la relation entre la connectivité fonctionnelle au repos et les performances lors de la tâche de visualisation libre, nous espérons mettre en lumière comment les dynamiques cérébrales spontanées influencent le comportement lorsqu'un individu est exposé à des stimuli émotionnels.

Au vu des études préliminaires qui montrent une corrélation négative entre la sévérité des symptômes dépressifs, l'affect négatif, le biais attentionnel négatif et la connectivité entre des régions frontales et sous-corticales, nous émettons l'hypothèse qu'une augmentation du biais attentionnel vers les visages tristes est corrélée à une réduction de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal et les structures sous-corticales impliquées dans le traitement émotionnel.

## 2. Matériel et Méthode

### 2.1. *Participants*

Dans cette analyse exploratoire, nous avons utilisé les données de 21 participants souffrant d'un épisode dépressif caractérisé, tel que défini par le DSM-V, et résistants aux traitements pharmaceutiques. Les critères d'inclusion exigent que les participants présentent une sévérité de l'épisode dépressif allant de modérée à sévère, évaluée à l'aide de l'échelle MADRS<sub>10</sub> (score  $\geq 20$ ), et qu'ils aient un traitement stable depuis au moins 4 semaines. De plus, les participants devaient avoir complété la tâche de visualisation libre et réalisé les séquences d'IRMf au repos. Les patients ont été exclus de l'analyse si leurs données comportementales ou d'imagerie n'étaient pas exploitables.

## 2.2. Tâche de visualisation libre

La tâche de visualisation libre permet d'évaluer le biais attentionnel émotionnel. Dans cette tâche, des paires de visages — un visage émotionnel (heureux ou triste) et un visage neutre — sont présentées aléatoirement pendant 3500 ms à droite et à gauche d'une croix de fixation. L'intervalle entre les stimuli dure aléatoirement 1250, 1500 ou 1750 ms, et la paire suivante n'apparaît que lorsque le participant fixe la croix. Au total, 32 paires (16 paires heureux-neutre, 16 paires triste-neutre) seront présentées, avec 16 identités différentes (8 hommes, 8 femmes). Les visages sont extraits de la base de données FACES (Ebner et al., 2010).

Tout au long de la tâche, la position du regard et les mouvements oculaires sont enregistrés à l'aide d'un système d'*eye-tracking* (SMI SensoMotoric Instruments avec BeGaze 3.6.52, Teltow, Allemagne).

Cette tâche a été adaptée de la version utilisée dans l'étude 1 afin d'introduire plusieurs améliorations méthodologiques. Premièrement, la tâche a été programmée de manière à ce que la paire de visages suivante ne s'affiche qu'une fois que l'*eye-tracker* détecte le regard du participant sur la croix de fixation, assurant ainsi un contrôle précis de la position du regard au moment de l'apparition des stimuli. Deuxièmement, l'intervalle entre les stimuli a été randomisé pour éviter toute prévisibilité. Enfin, les images ont été sélectionnées dans une base de données contenant des visages en couleur, représentant diverses tranches d'âge, offrant ainsi une meilleure représentation des situations réelles.

## 2.3. Analyses comportementales

L'allocation de l'attention soutenue a été évaluée pour chaque participant à partir de l'enregistrement des mouvements oculaires. Elle a été mesurée par le temps de fixation (*Dwell time* - DT), correspondant au temps total (ms) de toutes les fixations sur les visages. La

différence entre les DT pour les visages émotionnels et neutres a été utilisée pour calculer un score de biais émotionnel.

Pour ces mesures, une valeur positive indique un biais vers les visages émotionnels, tandis qu'une valeur négative indique un biais vers les visages neutres.

#### 2.4. *Imagerie par résonance magnétique*

Les séquences IRM comprennent, pour les mesures anatomiques, une séquence pondérée T1 3D sagittale, acquise en environ 8 minutes. Les paramètres standardisés garantissent un bon contraste et une couverture complète du cerveau avec une résolution isotrope de 0,8 mm. Une carte de champ est également acquise pour corriger les distorsions géométriques induites par la séquence EPI. Pour les mesures fonctionnelles, basées sur les variations du signal BOLD pondéré T2\*, une séquence EPI en écho de gradient axial 2D est acquise en 12 minutes. Les paramètres standardisés permettent une couverture maximale du cerveau avec des voxels isotropes de 2,7 mm, un temps de répétition de 1,7 seconde, et 420 répétitions pour garantir une significativité statistique dans les analyses. Les participants gardent les yeux fermés pendant l'acquisition fonctionnelle.

Toutes les acquisitions IRM sont réalisées à la Plateforme d'Imagerie Multimodale de Lyon (CERMEP, Lyon, France) à l'aide d'un scanner Siemens Prisma 3-Tesla avec une antenne à 64 canaux.

#### 2.5. *Pré-traitement des données d'imagerie*

Le pré-traitement des données a été réalisé à l'aide de fMRIPrep 23.2.0 qui se base sur Nipype 1.8.6. Les étapes de pré-traitement comprennent la correction du *time-slice*, le réalignement, la coregistration, la segmentation des images structurales pondérées en T1, la normalisation dans l'espace *Montreal Neurological Institute* (MNI).

Les étapes suivantes ont été réalisées à l'aide de CONN 22.a et SPM 7771.



Les données fonctionnelles ont été lissées à l'aide d'une convolution spatiale avec un noyau gaussien de 6 mm de largeur au demi-maximum. Un processus standard de réduction des bruits a été réalisé, et un filtrage en bande-passante des séries temporelles BOLD a été appliqué entre 0,008 Hz et 0,09 Hz.

## 2.6. Analyses de la connectivité fonctionnelle

Dans ces analyses, nous avons défini les régions d'intérêt (*Region Of Interest* – ROI) comme les régions faisant partie des réseaux impliqués dans le traitement émotionnel et impactées dans la dépression. Un total de 9 ROIs (paires de ROIs pour les structures paires) ont été déterminées à partir notamment des travaux de He et collaborateurs (2019) : vIPFC, dIPFC, ACC subgenuel, amygdale, noyau caudé ventral supérieur, noyau caudé ventral inférieur, putamen ventral, noyau accumbens et thalamus. A partir des coordonnées MNI, nous avons fixé un rayon de 6 mm pour définir nos zones d'intérêt.

Les matrices de connectivité *ROI-to-ROI* ont été estimées pour caractériser la connectivité fonctionnelle entre chaque paire de régions parmi 18 ROIs. La force de la connectivité fonctionnelle a été représentée par des coefficients de corrélation bivariée transformés de Fisher issus d'un modèle linéaire général (*Generalized Linear Model* - GLM), estimés séparément pour chaque paire de ROI, caractérisant l'association entre leurs séries temporelles de signal BOLD. Afin de compenser les effets potentiels de magnétisation transitoire au début de chaque séquence, les scans individuels ont été pondérés par une fonction en escalier, convoluée avec une fonction de réponse hémodynamique canonique SPM, puis rectifiée.

Les analyses au niveau du groupe ont été réalisées à l'aide d'un GLM. Pour chaque connexion individuelle, un GLM séparé a été estimé, avec les mesures de connectivité de premier niveau pour cette connexion comme variables dépendantes, et les groupes ou autres identifiants au niveau des sujets comme variables indépendantes. Les hypothèses au niveau des connexions ont été évaluées à l'aide de statistiques paramétriques multivariées avec des effets aléatoires entre les sujets et une estimation de la covariance des échantillons sur plusieurs mesures. Les inférences ont été effectuées au niveau des groupes de connexions similaires (clusters). Les

inférences au niveau des clusters étaient basées sur des statistiques paramétriques intra- et inter-paires de réseaux (connectivité des réseaux fonctionnels), les réseaux étant identifiés à l'aide d'une procédure de clustering hiérarchique à liaison complète basée sur la proximité anatomique et les métriques de similarité fonctionnelle entre les ROIs. Les résultats ont été seuilés en combinant un seuil au niveau de la connexion de  $p < 0,05$  et un seuil corrigé pour les comparaisons multiples au niveau des clusters ( $p\text{-FDR} < 0,05$ ).

### *2.7. Corrélation entre la connectivité fonctionnelle et les biais attentionnels émotionnels*

Des corrélations de Pearson ont été effectuées entre les scores de biais émotionnel et les mesures de connectivité fonctionnelle. Les p-values ont été corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant la méthode de contrôle du taux de faux positifs (FDR, *False Discovery Rate*), appliquée directement par le logiciel. Après correction, seules les p-values inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

## 3. Résultats exploratoires

### *3.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques*

Les données sociodémographiques et cliniques de l'échantillon sont présentées dans le Tableau 1.

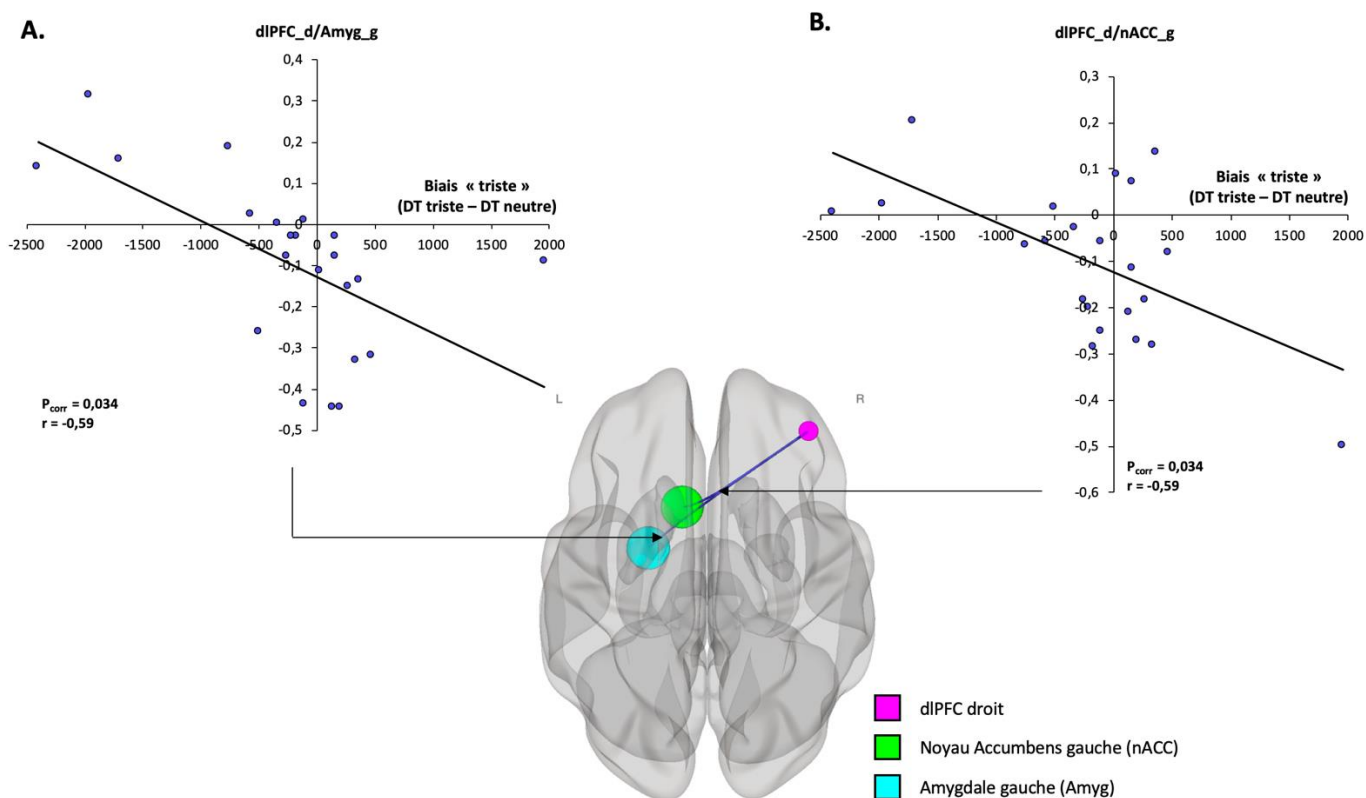
|  | <b>n = 22</b>        |
|--|----------------------|
| Âge (moyenne $\pm$ écart-type)                           | 40 ( $\pm$ 14)       |
| Femme/Homme  | 11/11                |
| Niveau de formation (moyenne $\pm$ écart-type)           | 14,4 ( $\pm$ 1,9)    |
| Durée de l'épisode (en mois) (moyenne $\pm$ écart-type)  | 34,6 ( $\pm$ 30,6)   |
| Durée de la maladie (en mois) (moyenne $\pm$ écart-type) | 126,2 ( $\pm$ 115,5) |
| MADRS (moyenne $\pm$ écart-type)                         | 29,8 ( $\pm$ 5,7)    |

**Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon.**

### 3.2. *Corrélation entre les connectivités fonctionnelles et les biais cognitifs attentionnels émotionnels*

Concernant le biais attentionnel émotionnel envers les visages heureux, aucune corrélation significative n'a été observée entre ce biais et la connectivité fonctionnelle entre les différents ROIs.

En revanche, pour le biais attentionnel envers les visages tristes, une corrélation négative a été mise en évidence entre ce biais et la connectivité fonctionnelle du dlPFC droit avec l'amygdale gauche ( $p$  corrigé = 0,034 ;  $r = -0,59$ ) (Figure 6, A). De plus, une relation similaire a été observée entre la connectivité du dlPFC droit avec le noyau accumbens gauche, également corrélée négativement au biais attentionnel envers les visages tristes ( $p$  corrigé = 0,034 ;  $r = -0,59$ ) (Figure 6, B). Aucune autre corrélation n'a été mise en évidence.



**Figure 6. Relation entre les connectivités fonctionnelles des structures impliquées dans le traitement émotionnel et le biais attentionnel émotionnel vers les visages tristes. A.** Corrélation négative entre la connectivité dIPFC droit/Amygdale gauche ( $p_{corr} = 0,034$  ;  $r = -0,59$ ). **B.** Corrélation négative entre la connectivité dIPFC droit/noyau accumbens gauche ( $p_{corr} = 0,034$  ;  $r = -0,59$ ).

#### 4. Discussion

Ces analyses exploratoires visaient à caractériser la relation entre la connectivité fonctionnelle au repos au sein des régions impliquées dans le traitement émotionnel et les biais attentionnels émotionnels.

Pour le biais attentionnel envers les visages heureux, aucune corrélation significative avec les connectivités fonctionnelles n'a été mise en évidence. En revanche, une corrélation négative a été observée entre le biais attentionnel envers les visages tristes et la connectivité fonctionnelle entre le dIPFC et l'amygdale, ainsi qu'entre le dIPFC et le noyau accumbens.

Ces corrélations négatives suggèrent que plus la connectivité entre le dIPFC et l'amygdale, ou entre le dIPFC et le noyau accumbens, est réduite, plus les patients présentent un biais attentionnel marqué envers les visages tristes (c'est-à-dire qu'ils fixent plus longtemps ces visages par rapport aux visages neutres). Cela pourrait indiquer que, lorsque l'interaction

fonctionnelle entre ces régions est affaiblie, les patients dépressifs sont davantage enclins à adopter des biais attentionnels négatifs. À l'inverse, une connectivité plus forte pourrait être associée à une meilleure régulation émotionnelle, se traduisant par une diminution des biais cognitifs.

Ces résultats concordent avec la littérature, qui suggère qu'un déséquilibre de la connectivité entre les régions préfrontales et les structures sous-corticales contribue aux biais cognitifs, et notamment à l'affect négatif, observés dans la dépression (Ebneabbasi et al., 2020 ; He et al., 2019 ; Disner et al., 2011). Des études supplémentaires explorant les liens de causalité entre la sévérité de la dépression, les altérations de la connectivité cérébrale et la présence de biais émotionnels seraient nécessaires pour approfondir la compréhension de ce modèle.

Le dlPFC joue un rôle central dans la régulation émotionnelle, en exerçant un contrôle sur l'activité de l'amygdale, une région associée aux émotions négatives telles que la peur et l'anxiété. Ainsi, l'observation d'une relation inverse entre la connectivité de ces deux régions et l'apparition de biais cognitifs négatifs est cohérente avec leurs fonctions respectives. Le noyau accumbens, quant à lui, est une structure clé du système de la récompense, et donc impliqué dans des fonctions comme la régulation des émotions, la motivation et l'anticipation de la récompense. La corrélation entre une connectivité réduite entre le dlPFC et le noyau accumbens et un biais cognitif négatif accru suggère qu'un déficit dans l'évaluation des récompenses pourrait également contribuer à l'accentuation des biais cognitifs négatifs. Par conséquent, ces résultats appuient l'idée que les altérations du traitement émotionnel dans la dépression, telles que l'anhédonie et les biais cognitifs négatifs, sont potentiellement interdépendantes. En outre, ces données renforcent la pertinence du dlPFC en tant que cible thérapeutique dans les traitements par stimulation cérébrale non-invasive pour les épisodes dépressifs caractérisés.

À l'instar de l'étude menée par Ebneabbasi et al. (2020), nous constatons une connectivité altérée entre le dlPFC droit et certaines structures sous-corticales situées à gauche. Plusieurs hypothèses peuvent être faites pour cette observation.

Tout d'abord, il semble exister une latéralisation du rôle du dlPFC dans le contrôle attentionnel des émotions. Il aurait par exemple été montré que le dlPFC gauche était plus sensible aux

stimuli positifs que le dlPFC droit (Herrington et al., 2010). En outre, l'implication du dlPFC droit dans le traitement visuel des stimuli négatifs est renforcée par des études montrant qu'une stimulation rTMS de cette région réduit le biais émotionnel négatif (Notzon et al., 2018).

De plus, on pourrait faire l'hypothèse d'une latéralisation croisée des processus attentionnels émotionnels. Ce pattern de latéralisation croisée a déjà été observé lors de réponse à des stimuli émotionnels négatifs. En effet, après exposition à de tels stimuli, une corrélation négative a été observée entre la réponse de l'amygdale gauche et celles de régions préfrontales à droite (Hariri et al., 2003).

Enfin, cette étude a également permis de valider l'utilisation de la tâche de visualisation libre comme un outil pertinent pour refléter les altérations de connectivité dans les régions impliquées dans le traitement émotionnel.

Il est toutefois important de souligner que ces résultats demeurent exploratoires, et que les interprétations définitives seront réalisées lors de l'inclusion de l'échantillon total. De plus, aucune covariable (âge, sexe, traitement, etc.) n'a été incluse dans les analyses, ce qui pourrait influencer l'interprétation des résultats. Cependant, l'inclusion de patients résistants au traitement et bénéficiant d'un traitement antidépresseur stable depuis au moins 4 semaines nous a permis de contrôler l'effet bénéfique précoce des médicaments sur le traitement des émotions.

#### IV. Discussion intermédiaire

Concernant l'affect négatif, qui constitue une caractéristique clé des déficits du traitement émotionnel dans la dépression, nos études ont non seulement mis en évidence l'implication du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), mais surtout celle d'un réseau cérébral sous-jacent à ces altérations.

En effet, les régions préfrontales semblent jouer un rôle central dans les différentes composantes du traitement émotionnel, mais un schéma distinct d'activité, impliquant notamment la connectivité entre le PFC et l'amygdale, semble particulièrement associé à l'affect négatif dans la dépression (Li et al., 2018).

Cette observation, au-delà de fournir une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans la dépression et ses symptômes, ouvre la voie à des traitements ciblés sur des réseaux neuronaux spécifiques. Il serait donc pertinent de développer des approches thérapeutiques visant à réguler la connectivité de ce réseau chez des patients présentant une forte propension à l'affect négatif.

Dans le cadre de dépression résistante aux traitements conventionnels, un protocole de stimulation cérébrale ciblant le dlPFC – qui apparaît comme un point d'accès aux différents réseaux émotionnels – pourrait offrir une piste prometteuse.

Sachant que l'efficacité des techniques de stimulation cérébrale non-invasive (comme la tDCS ou la rTMS) dépend en grande partie de l'état d'activation du cerveau au moment de la stimulation (Bradley et al., 2022 ; Silvanto et al., 2008), une approche combinant stimulation cérébrale et activation préalable du réseau associé à l'affect négatif pourrait s'avérer particulièrement intéressante. Cette combinaison permettrait d'optimiser la modulation des circuits neuronaux impliqués dans ces déficits émotionnels.

Pour pré-activer ces réseaux, une tâche de modification du biais attentionnel pourrait être une approche pertinente. Cette technique, qui vise à réduire l'attention portée aux informations négatives, a montré qu'elle induit 1 - des changements dans les biais attentionnels, 2 - une réduction des symptômes dépressifs, et que ces effets seraient liés à des modifications au niveau de régions comme l'amygdale et l'ACC (Aday & Carlson, 2017).

L'association de la modification des biais attentionnels et de la stimulation cérébrale a déjà été explorée dans divers troubles psychiatriques. Par exemple, dans le cadre des troubles liés à l'usage du tabac, une étude a combiné un paradigme de modification du biais attentionnel avec la stimulation transcrânienne à courant alternatif. Cette combinaison a conduit à une réduction des biais attentionnels, du désir de consommation et des choix impulsifs (Mondino et al., 2020). Cependant, dans le cadre des troubles liés à l'usage d'alcool, une autre étude n'a pas obtenu de résultats positifs concernant la réduction de l'envie de consommer et la prévention des rechutes (den Uyl et al., 2018). Dans les troubles anxieux, une étude a combiné la tDCS avec une tâche de modification des biais attentionnels et a observé une réduction de la réactivité aux stimuli environnementaux négatifs (Heeren et al., 2017). Quant aux symptômes dépressifs, une étude a tenté de combiner une séance de rTMS haute fréquence avec un protocole de modification du biais attentionnel chez des participants sans diagnostic psychiatrique mais présentant des symptômes dépressifs. Cependant, après une seule séance, aucune modification significative des biais attentionnels ni de l'humeur n'a été observée (Bovy et al., 2018).

Bien que certaines de ces approches aient donné des résultats prometteurs, les résultats sont parfois contradictoires, et peu d'études ont été menées dans le cadre de la dépression. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre les effets thérapeutiques potentiels d'une telle combinaison et pour affiner ces stratégies en fonction des mécanismes spécifiques sous-jacents aux symptômes dépressifs.



*Dans le chapitre suivant...*

*Ce chapitre a principalement mis en évidence le rôle central du dlPFC dans la composante « affect négatif » du traitement émotionnel. Une première étude a souligné son implication dans les biais d'interprétation émotionnels, tandis qu'une seconde étude a démontré l'importance de l'intégrité de ses connectivités fonctionnelles dans l'apparition des biais attentionnels négatifs, deux types de biais cognitifs caractéristiques des épisodes dépressifs.*

*Dans le dernier chapitre de la partie expérimentale, nous nous intéressons à une autre composante des déficits du traitement émotionnel dans la dépression : l'anhédonie. Tout comme pour l'affect négatif, nous postulons qu'une approche combinant une technique de stimulation cérébrale avec une méthode visant à activer simultanément les réseaux neuronaux liés aux processus hédoniques pourrait générer des résultats prometteurs. Ainsi, nous présenterons les fondements théoriques ayant conduit à l'élaboration d'un traitement combinant des stimulations cérébrales et olfactives, avant de détailler le protocole expérimental.*



## Chapitre 6 : Réduire l'anhédonie pour traiter la dépression

---

### I. Introduction

Trouver des alternatives thérapeutiques aux antidépresseurs est un enjeu de la recherche concernant les troubles dépressifs. Bien que ces derniers puissent être efficaces dans de nombreux cas, environ 30 % des patients restent résistants aux traitements par antidépresseurs (Zhdanova et al., 2021). De plus, même lorsque les antidépresseurs réduisent la symptomatologie globale de la dépression, plusieurs études soulignent leur inefficacité dans la régulation des déficits de traitement émotionnel (McClintock et al., 2011 ; Hirschfeld et al., 2002), qui jouent un rôle crucial dans le risque de rechute (Solomon et al., 2004).

Depuis quelques décennies, les techniques de stimulation cérébrale non-invasive, en particulier la rTMS, gagnent en reconnaissance comme alternative prometteuse pour le traitement de la dépression. Les bases théoriques de la rTMS reposent sur des études de neuroimagerie ayant révélé un déséquilibre d'activité entre les dIPFC gauche et droit chez les patients dépressifs (George et al., 1994). Par ailleurs, le rôle du dIPFC dans divers processus de traitement émotionnel, tels que la reconnaissance des visages (Imbert et al., 2022), les biais attentionnels (Disner et al., 2011) et le système de récompense (Staudinger et al., 2011), en fait une cible privilégiée pour traiter la dépression.

A ce jour, la rTMS est reconnue comme un traitement de l'épisode dépressif caractérisé dans plusieurs pays, notamment aux Etats-Unis, au Canada ou au Royaume-Uni, et a reçu, des dernières lignes directrices basées sur des preuves cliniques, un niveau de preuve de rang A pour un protocole de haute fréquence sur le dIPFC gauche (Lefaucœur et al., 2020).

Cependant, malgré les résultats prometteurs, les protocoles actuels de stimulation ne permettent qu'un taux de rémission d'environ 30 % (Vida et al. 2023), laissant une place importante à l'optimisation des protocoles.

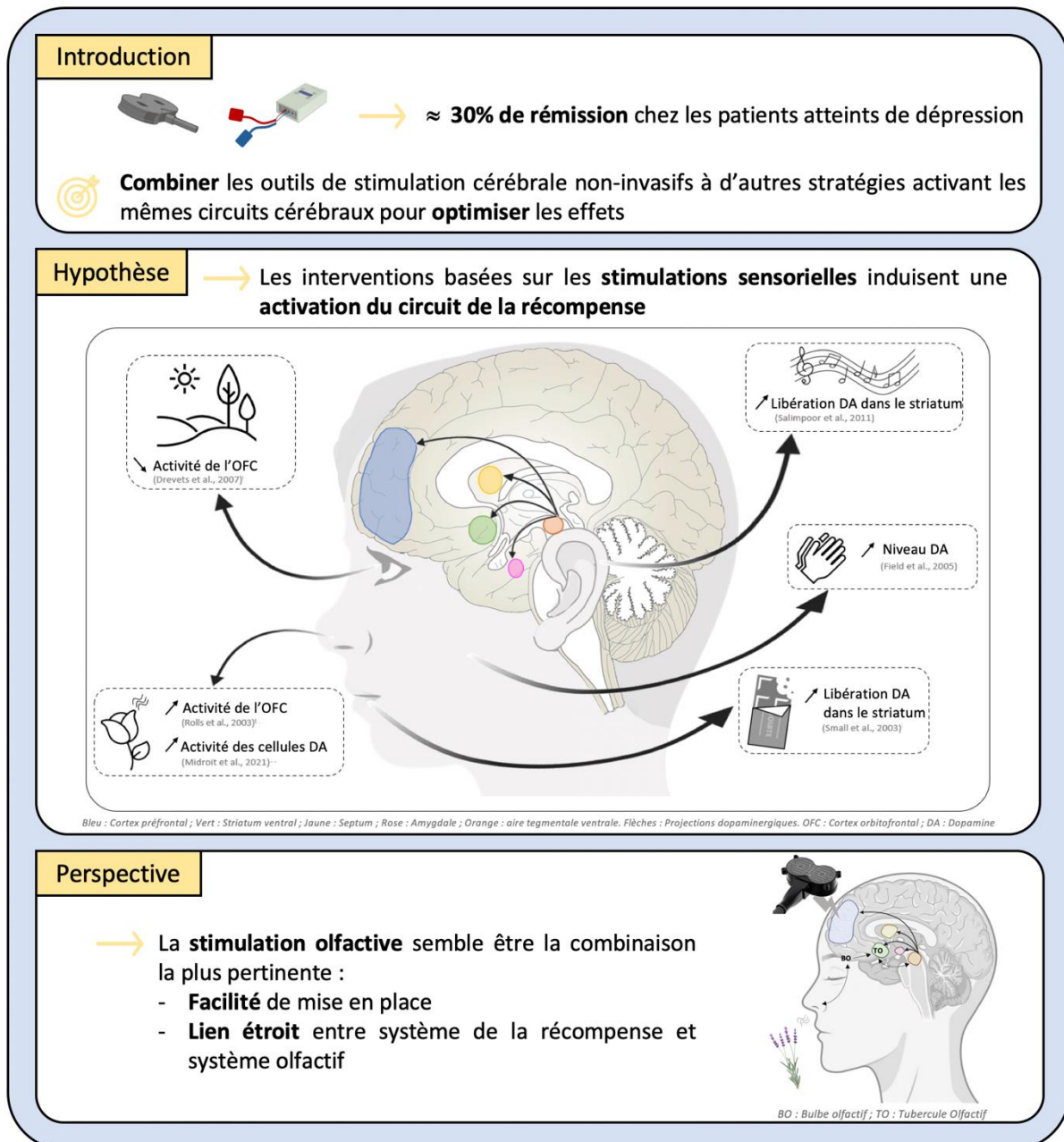
Ce dernier chapitre de la partie expérimentale présente un protocole innovant combinant deux approches pour stimuler les circuits neuronaux impliqués dans les processus de traitement de la valeur hédonique des stimuli. Le premier article expose les fondements

théoriques de la combinaison d'approches sensorielles et de stimulation cérébrale. Par la suite, un protocole combinant stimulations olfactives et cérébrales sera détaillé.



## II. De la pertinence de combiner les approches

### Étude 4 : Double activation du système de la récompense par intervention sensorielle et stimulation cérébrale non-invasive dans la dépression : Une piste pour aller de l'avant ?



## 1. Introduction

Pour optimiser les traitements par stimulation cérébrale, différentes stratégies ont été explorées, l'une d'entre elles consiste à combiner des approches visant à activer les mêmes réseaux neuronaux. Cette méthode repose sur des études démontrant que l'efficacité de la stimulation est fortement influencée par l'état d'activation du cerveau (Bradley et al., 2022 ; Silvanto et al., 2008).

C'est ainsi que différents protocoles ont, par exemple, combiné des antidépresseurs avec des stimulations cérébrales pour maximiser les résultats thérapeutiques. Ces études ont révélé un effet synergique pour certaines combinaisons, comme la tDCS et la sertraline (Kumari et al., 2023), ou la rTMS et la paroxétine (Wang et al., 2017). En revanche, d'autres combinaisons, comme celle de la rTMS et de la venlafaxine, n'ont pas montré un tel effet (Brunelin et al., 2014), soulignant la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine.

D'autres travaux ont également mis en évidence un effet synergique entre les stimulations cérébrales et les psychothérapies (Tatti et al., 2022 ; Donse et al., 2018 ; Vedeniapin et al., 2010), bien que ces approches combinées puissent être coûteuses.

Un des réseaux neuronaux intéressant à cibler dans le contexte de la dépression est le système de la récompense. Son altération serait liée à l'apparition de l'anhédonie, un des deux piliers de la symptomatologie de la dépression, touchant environ 70% des patients, associé au risque de suicide et souvent résistant à la première ligne de traitement par antidépresseur (Kelly et al., 2022 ; Ducasse et al., 2021). Il est donc raisonnable de penser que cibler ce réseau pourrait constituer une approche prometteuse pour favoriser la rémission.

De nombreuses études ont montré que la stimulation du dlPFC par des techniques de stimulation cérébrale non-invasive peut activer le système de la récompense, ce qui se manifeste par une libération accrue de dopamine sous-corticale après stimulation (Cho et al., 2009 ; Strafella et al., 2001).

L'hypothèse sous-jacente de cette perspective serait qu'une activation double du système de la récompense, induite par les interventions sensorielles combinées à l'application simultanée de stimulations cérébrales, pourrait produire un effet synergique sur les symptômes dépressifs.

Cette hypothèse repose sur deux principes : d'une part, le potentiel des interventions sensorielles à soulager les symptômes dépressifs et à moduler le système dopaminergique méso-cortico-limbique (voir partie « principaux résultats »); d'autre part, la nature "dépendante" des effets des techniques de stimulation non-invasive suggère que la co-activation des réseaux neuronaux ciblés par les stimulations cérébrales et activés lors des interventions sensorielles pourrait conduire à un résultat thérapeutique synergique et cumulatif.

## 2. Principaux résultats

La première partie de cette perspective examine les effets des interventions sensorielles sur l'humeur, les symptômes dépressifs, ainsi que les bases neurobiologiques qui pourraient expliquer ces effets.

Qu'il s'agisse des stimulations auditives, visuelles, tactiles, gustatives ou olfactives, les interventions sensorielles montrent généralement un impact positif sur la qualité de vie, la sensation de bien-être et l'humeur dans la population générale. En ce qui concerne les symptômes dépressifs, certaines de ces approches semblent réduire les symptômes dépressifs, dont l'anhédonie, et l'anxiété. Les mécanismes sous-jacents à ces effets sont variés, allant de la modulation de l'axe du stress (par exemple, réduction de la fréquence cardiaque et de la sécrétion de cortisol), à l'activation du système de récompense, soulignée soit par l'activation de régions corticales spécifiques, soit par la libération de dopamine.

La deuxième partie de cette perspective évalue les preuves soutenant ou non l'intégration des interventions sensorielles avec la stimulation cérébrale.

Concernant la combinaison de stimulations cérébrales et auditives, cette approche apparaît comme prometteuse puisque différentes études ont montré que leur combinaison augmentait le plaisir auto-évalué, et qu'un traitement basé sur les deux approches conduisait à de bons taux de réponses et rémission dans le traitement de la dépression.



Pour les interventions visuelles, une future voie potentiellement fructueuse pourrait être la combinaison de la réalité virtuelle avec la stimulation cérébrale. Certaines recherches préliminaires ont déjà exploré cette approche pour améliorer les performances cognitives et motrices, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes pour son application en psychiatrie.

À ce jour, aucune étude n'a encore exploré la combinaison des stimulations tactiles et cérébrales. Bien que des défis pratiques, tels que la gestion des mouvements induits, pourraient compliquer sa mise en œuvre, cette approche mérite d'être investiguée.

De même, aucune étude n'a investigué la combinaison des stimulations gustatives et cérébrales. Cependant, certaines limites pratiques d'une telle approche complexifient sa mise en place, notamment le fait que ce sont particulièrement les aliments sucrés ou gras qui permettent une stimulation du circuit de la récompense et que dans le contexte d'une cure, cela pourrait être associé à des risques nutritionnels.

Finalement l'approche la plus pertinente serait celle de la combinaison des stimulations olfactives et cérébrales. Cela s'explique par le lien étroit qu'il existe entre les structures du circuit de la récompense et celles de l'olfaction, avec le tubercule olfactif faisant partie intégrante du circuit de la récompense. Une seule étude combinant les deux approches a montré que l'inhalation d'une odeur agréable augmentait l'excitabilité cortico-spinale, suggérant un potentiel thérapeutique intéressant pour cette approche.

En conclusion, cette perspective met en lumière les effets positifs des interventions sensorielles sur les symptômes dépressifs, notamment par leur influence physiologique sur la libération de dopamine. L'hypothèse avancée est que la combinaison de stimulations cérébrales avec une ou plusieurs interventions sensorielles pourrait représenter une approche innovante et efficace pour atténuer les symptômes dépressifs.

3. Article étude 4

**Dual activation of the reward system using sensory-based intervention and non-invasive brain stimulation in depression: A way to move forward?**

Publié dans Medical Hypotheses, 2024 (p.111 403)

**Auteurs** : Cécilia Neige \* Laetitia Imbert\*, Lysianne Beynel, Laure Fivel, Marine Mondino, Jérôme Brunelin

\* : Ces auteurs ont contribué à part égale

**Abstract:** Major depressive disorder (MDD) is characterized by symptoms such as low mood and anhedonia related to altered dopamine transmission in the reward system. In addition, approximately one-third of patients with MDD develop treatment-resistance to the pharmaceutical treatment, necessitating alternative therapeutic strategies. While non-invasive brain stimulation (NIBS) holds promise for improving treatment-resistant MDD, remission rates are still relatively modest. It has been demonstrated that NIBS effects not only depend of the stimulation properties but are also “state-dependent”, meaning that when patients engage in specific tasks or states that involve similar neural networks targeted by NIBS, a synergistic and additive therapeutic effect may occur. Therefore, a recent strategy to improve treatment outcomes is to combine NIBS with other types of interventions targeting the same network. Numerous studies have demonstrated a clinically meaningful antidepressant effects when NIBS are combined with psychotherapy, cognitive-behavioral approaches, or cognitive remediation programs for patients with MDD. However, widespread use of this combination may be hindered by barriers such as cost and accessibility for both clinicians and patients. Alternatively, sensory-based interventions alone (such as music therapy or exposure to specific odors) represent a promising, easy-to-implement, cost-effective and innovative therapeutic approach for MDD. These interventions are known to

activate the meso-cortico-limbic system, triggering dopamine release, or modulating dopaminergic tone in various brain structures, similar to what is observed with NIBS. In this paper, the hypothesis that combining sensory-based interventions with NIBS is a compelling approach to alleviating MDD symptoms is tested. Specifically, it is hypothesized that the dual activation of the reward system induced by sensory-based interventions, combined with the concurrent application of NIBS, will result in a synergistic effect, ultimately leading to enhanced alleviation of MDD symptoms.

### 3.1. Introduction

#### 3.1.1. Major depressive disorder

Major depressive disorder (MDD) stands as one of the most prevalent psychiatric disorders worldwide, afflicting 4.4 % of the global population [1]. This condition is characterized by persistent feelings of negative emotion and anhedonia, the inability to experience pleasure or interest, accompanied by other symptoms, such as disturbances in cognition, sleep, or eating patterns. The current understanding of depression points to dysfunction within various neural networks and neurotransmission systems linked to the prefrontal cortex, a region consistently affected in individuals with MDD [2]. Briefly, the emotional aspect of depression is attributed to increased connectivity in the affective networks, which include the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex (ACC), amygdala, hippocampus, and insula, particularly in the connections between the prefrontal regions and ACC [3]. Loss of interest or pleasure, on the other hand, is thought to result from reduced connectivity within the reward system involving the frontal cortex, caudate nucleus, putamen, and nucleus accumbens (NAcc) [3]. Impairments in motivation and the anticipation of rewards in patients with MDD are associated with alterations in the meso-cortico-limbic dopamine system functioning [4], with alterations in striatal dopamine tone, dopamine release, and dopamine signaling [5–7].

Despite our current understanding of the pathophysiology of MDD, only 30–50 % of people with MDD respond to currently available pharmaceutical antidepressant strategies,

highlighting the urgent need for alternative therapeutic strategies, especially for patients with treatment-resistant MDD [8].

### 3.1.2. Brain stimulation techniques as a treatment for MDD

In recent decades, non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS), have emerged as promising therapeutic tools for addressing treatment-resistant MDD. NIBS are known to modulate the activity and the connectivity of the targeted brain region within a large widespread of interconnected areas. The idea of using NIBS in MDD is historically based on neuroimaging studies that have reported an imbalance in activity between the right and left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in patients with MDD [9]. Given the key role of this region in mood regulation and in the reward system, stimulation of the DLPFC with NIBS has attracted significant interest in clinical trials. The latest clinical evidence-based guidelines on the therapeutic use of repeated sessions of both rTMS [10] and tDCS [11] point to the global beneficial antidepressant effect with a level A of evidence, the highest level of proofs according to their respective methodologies. Although tDCS has this highest level of evidence, its translation into clinical practice is very limited because no clear optimal electrode montage has been proposed. For rTMS, although it has been approved for the treatment of MDD in several countries (e.g., the USA, Canada, Israel), its widespread implementation as a standard treatment remains limited due to accessibility issues (including the most recent and effective protocols [12,13]) or, in certain countries such as France, no recommendation at all [14]. In addition, depending on the number of sessions per day, the number of pulses per session, the targeting method, and patients' characteristics (for a review see [12]), the remission rates after rTMS protocols ranged from 30 % [15] to 78 % [16] with more recent so-called accelerated protocols. This indicates a high interindividual and between-protocol heterogeneity and calls for further basic and clinical research on this topic to achieve and maintain the highest possible remission rates.

The exact therapeutic mechanisms of NIBS in MDD are still unclear, but are thought to be mediated by modulating dysfunctional network connectivity, such as that associated with

affective processing [17], and neurotransmitter systems involved in the pathophysiology of MDD [18]. Specifically, the antidepressant effect of NIBS in MDD has been associated with changes in the serotonergic transmission in the DLPFC and the hippocampus [19], as well as changes in the meso-cortico-limbic network connectivity and dopamine transmission [20]. Numerous studies in healthy participants [21,22], patients with schizophrenia [23], and patients with MDD [24,25] have shown that stimulation of the left DLPFC with rTMS induced dopamine release in the reward system including the ACC, striatum, and orbitofrontal cortex. Similarly, stimulation of the DLPFC with tDCS also resulted in dopamine release in the striatum in healthy participants [26,27]. Moreover, the after-effects of anodal tDCS on cognitive performance are influenced by dopaminergic tone [28]. Taken together, these findings suggest that activation of dopamine transmission through stimulation of the DLPFC may play a critical role in the antidepressant effects of NIBS techniques, and that the effects of NIBS may be sensitive to the level of dopamine activity at baseline.

### 3.1.3. Combining NIBS with other interventions in MDD

As NIBS clinical studies in MDD have yielded mixed results and have highlighted a large inter-individual variability, several optimization strategies have been proposed. A recent strategy to enhance treatment outcomes and reduce interindividual variability in NIBS response involves combining these techniques with other types of interventions. This approach is rooted in one of the most crucial findings of the past two decades in brain stimulation research: the effects of NIBS on both brain activity and behavior are 'state-dependent' [29–31]. Brain states are defined based on specific neural patterns within a region or connected network that occur spontaneously at rest or in the context of a particular task or mood [32]. Importantly, the state of the targeted brain network at the time of stimulation has been shown to critically influence the outcomes of NIBS.

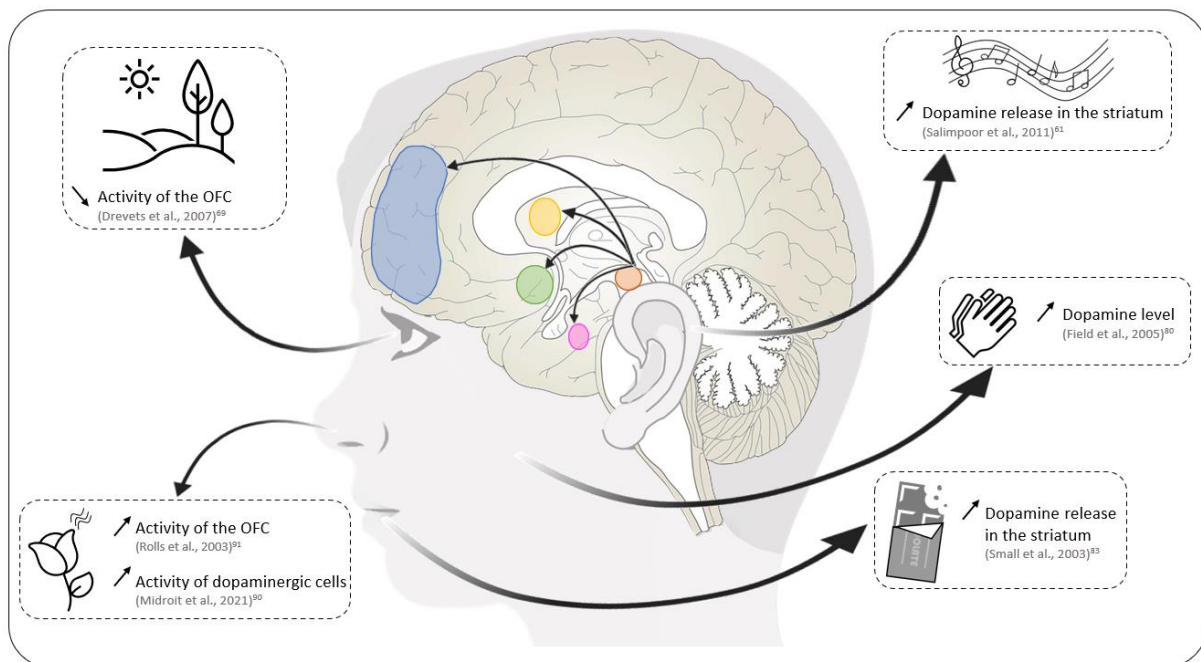
Although the concept of 'state-dependency' originated primarily in basic research, particularly within the fields of perception and motor control [31], it quickly gained traction in neuropsychiatry. Some researchers even argue that a paradigm shift is underway in research focused on clinical applications of NIBS [33,34]. First, it is worth noting that a clear synergistic

effect between NIBS and pharmacotherapy has been demonstrated (for reviews see [17,35]), for example by combining bifrontal tDCS with sertraline [36] or rTMS with paroxetine [37]. Conversely, the combination of two second-line treatments, low frequency right-sided rTMS and venlafaxine, was not successful, with a smaller proportion of patients in the combination group achieving remission compared to those who received rTMS alone or venlafaxine alone [38]. Further studies are needed to determine which type of NIBS in combination with which antidepressant is most effective in individual patients. Beyond pharmacotherapy, the strategic use of NIBS when patients are engaged in specific tasks or states that involve similar neural networks targeted by NIBS could also result in a synergistic and additive therapeutic effect [30,33]. Currently, these tasks have mainly included psychotherapy, cognitive or behavioral approaches, or cognitive remediation programs [39,40] and they can be administered before, after or concurrently with NIBS treatment.

Numerous studies have demonstrated a clinically meaningful antidepressant effect when combining NIBS with psychotherapy for patients with MDD [33,40–48], however several barriers may limit its widespread use. One primary obstacle, as noted by Tatti et al., (2022) is the cost and time accessibility for both clinicians and patients. The purchase of brain stimulation equipment is already a significant expense, making it difficult for all facilities to have a therapist present during each NIBS session as well. To address this limitation, computer-based cognitive-based treatment (CBT) [49] or audio-guided mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) combined with NIBS [50] has been proposed as a less expensive alternative to face-to-face therapist sessions. This approach also offers the advantage of being usable autonomously at home when combined with tDCS. However, some individuals who used computerized CBT or audio-guided MBCT expressed negative opinions about the device or its content, suggesting that it may not be optimal for everyone. In addition, some recent studies have not supported the efficacy of combining tDCS with closed group CBT in the clinical settings [51], nor unsupervised home tDCS sessions combined with a digital psychological intervention [52].

Alternatively, sensory-based interventions involving auditory, visual, tactile, gustatory and olfactory stimuli have also shown beneficial effects on depressive symptoms when used alone or in combination [53]. In addition, when individuals experience sensory stimuli associated with reward (pleasant music, touch, images, food, or odors), the meso-corticolimbic system is

activated (Fig. 1), triggering dopamine release or modulating dopaminergic tone in structures such as the ACC, striatum, and orbitofrontal cortex – similar to what is observed following NIBS. Finally, sensory-based interventions are easy to implement, cost effective, and offer several compelling advantages that make them an attractive adjunctive treatment option.



**Fig. 1. Neurophysiological effects of sensory-based interventions on the reward system.** Blue: Prefrontal Cortex; Green: Ventral Striatum; Yellow: Septum; Pink: Amygdala; Orange: Ventral Tegmental Area. Arrows: Dopaminergic projections from ventral tegmental area. OFC: Orbitofrontal Cortex. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

### 3.1.4. The hypothesis

In this paper, it is hypothesized that the dual activation of the reward system induced by sensory-based interventions combined with the simultaneous application of NIBS, will produce a synergistic effect that will ultimately ameliorate the symptoms associated with MDD.

This hypothesis is based on two points: first, the potential of the sensory-based interventions to alleviate MDD symptoms, and to modulate the meso-cortico-limbic dopamine system. Second, the “state dependent” nature of NIBS effects, suggesting that the co-activation of

neural networks targeted by NIBS, and activated during sensory-based intervention may lead to a synergistic and cumulative therapeutic outcome.

### 3.2. Evaluation of the hypothesis

#### 3.2.1. Existing sensory-based interventions: Impact on depressive symptoms and brain networks

##### *Auditory stimulation*

One of the most studied sensory-based interventions that can affect mood is listening to auditory stimuli such as pleasant music. In this line, the effectiveness of music interventions (music therapy) in improving mental and physical quality of life in diverse populations was supported by a recent meta-analysis of 26 studies [54].

In patients with MDD, recent studies highlighted the benefits of music therapy in reducing anhedonia [55], global depressive symptoms and objective biological markers of stress [56]. Additionally, a randomized sham-controlled trial explored the combination of music therapy with standard care (psychotherapy and medication) and demonstrated that three months post-treatment, the group receiving the combined approach displayed a significant reduction in depression severity compared to the group receiving only standard care [57]. More recently, a systematic review and meta-analysis indicated a significant effect on depressive symptoms of music therapy combined with usual care compared to usual care alone [58]. These encouraging findings pave the way for utilizing music therapy in conjunction with other depression treatments.

The clinical effects of music therapy on mood and depressive symptoms can be explained by the impact of music on various brain networks. Music affects networks involved in emotional processing: pleasant music has been shown to deactivate the amygdala, a key structure involved in emotional regulation [59]. Music also influences the stress pathway by reducing cortisol levels, heart rate, and blood pressure [60].



Importantly, preferred music induced dopamine release in striatal regions, particularly in the NAcc and the caudate nucleus [61]. These findings were confirmed in a more recent study using pharmacological manipulation to provide causal evidence that dopamine mediates musical reward experience [62].

### *Visual stimulation*

Many studies have investigated the effects of different types of visual stimuli on mood and depressive symptoms, and have shown that the results depend on the type of stimuli. For instance, autobiographical images have been shown to evoke more pleasant well-being in older people [63]. Exposure to nature through virtual reality has been found to reduce stress, as measured by skin conductance and heart rate [64]. It also reduces negative affect in young adults and improves positive affect in older adults [65], while concurrently improving feelings of relaxation [66]. Visual stimulation through light therapy has also been extensively used in the treatment of depression. A meta-analysis demonstrated its mild to moderate efficacy in reducing depressive symptoms in nonseasonal depression cases [67].

The effects of light therapy appear to be due to the regulation of biological rhythms and the release of melatonin and serotonin, rather than a direct effect on the dopaminergic system [68]. However, pleasant visual stimuli modulate a region that is part of the reward system, with viewing images of nature leading to reduced activity in the right orbitofrontal cortex [66]. This region, involved in emotion processing and control, is known to be hyperactive in MDD [69]. In addition, in the general population, an fMRI study found that viewing images perceived as beautiful elicited activity in the orbitofrontal cortex [70].

### *Tactile stimulation*

Tactile stimulation can take many different forms. Several studies have investigated the effects of human touch on mood and have reported an increase in positive mood and a decrease in negative mood following affectionate touch [71]. Furthermore, the frequency of

hugs with a cohabiting partner has been significantly associated with a decrease in depressive symptoms [72]. Well-known well-being therapies such as massage have also shown to alleviate depressive symptoms [73], improve mood and reduce anxiety [74]. Balneotherapy has been found to improve mood state and depression [75]. Beyond human contact, other studies have investigated non-human physical touch, such as petting, and have demonstrated a reduction in state-anxiety among nonclinical individuals [76] and positive effects on stress, happiness, and well-being [77].

In general terms, tactile stimulation has been shown to induce oxytocin release [78]. This effect appears to be a crucial component of the contact with relatives, which also comes with lower blood pressure levels [79]. As for the effects of well-being therapies, they also appear to be linked to a reduction in the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, leading to decreased stress levels, including cortisol, blood pressure, and heart rate. Additionally, these therapies have been associated with reduced pain [73], improved sleep, and increased dopamine and serotonin levels [80].

### *Gustatory stimulation*

When discussing sensory stimuli that elicit pleasure, it seems relevant to explore the relationship between pleasure and gustatory stimulation through food consumption. Several studies have investigated this relationship, with findings demonstrating that eating an apple or a chocolate bar improves mood [81]. Regular chocolate consumption was also found to be associated with reduced risk of depressive symptoms in a large survey of 13,626 adults [82].

The link between pleasure and food appears to be underpinned by the activation of the reward system. Neuroimaging studies have shown that eating a favorite meal induces dopamine release in the dorsal striatum [83] and that there was a positive correlation between the pleasantness of the meal and the amount of dopamine release.

### *Olfactory stimulation*

Olfactory stimulation is another type of stimulation that can significantly impact mood. Several studies have reported reduced anxiety levels, improved mood and increased feelings of calm with pleasant odors like orange or lavender [84,85]. Similarly, a pleasant natural odorant has been found to enhance positive mood, alertness, and overall calm [86]. The mechanisms behind these mood improvements after experiencing pleasant odors can be diverse. Some studies have observed effects on autonomic activity, with a decrease in heart rate and an increase in the high-frequency component (associated with parasympathetic nervous activity) after smelling substances like alpha pinene or rose, leading to a sense of calm [87,88].

Furthermore, olfaction has a unique relationship with the brain's reward system. The olfactory system is indeed part of the reward system, with the olfactory tubercle located in the ventral striatum and directly connected to the ventral tegmental area (VTA), making olfaction one of the senses most closely linked to this circuit [89]. Not many human studies have investigated the influence of olfaction on the reward system. However, a recent study used conditioned place preference to explore the effect of attractive odorants and observed that both humans and mice spent more time in compartments related to pleasant-smelling odorants, indicating a rewarding effect [90]. Additionally, mice conditioned with an attractive odorant exhibited higher dopaminergic cell activity in the VTA compared to controls. In humans, it has been demonstrated that pleasant odors evoke activity in the medio-rostral orbitofrontal cortex, with this activity correlating with the perceived pleasantness of the odor [91].

### 3.3. Discussion/Testing of the hypothesis

#### 3.3.1. Combining NIBS with sensory-based intervention

Noninvasive brain stimulation techniques are emerging as a safe and effective adjunct to antidepressants for patients with treatment-resistant MDD. However, optimizing their clinical

efficacy remains a research challenge. One potential solution is to combine these treatments with other interventions that target brain networks and neurotransmission relevant to the pathophysiology of MDD. The previous section demonstrated the ability of sensory-based interventions to modulate the mesocortico-limbic dopamine system targeted by NIBS. Here, the evidence for and against the combination of each sensory-based intervention with NIBS is discussed, with the hypothesis that the co-activation of these systems induced by sensory-based interventions and NIBS will produce a synergistic effect that will ultimately ameliorate the symptoms associated with MDD (Fig. 1).

### *Auditory stimulation and NIBS*

Listening to pleasant music has positive effects on depressive mood and the reward system, therefore music therapy seems well suitable for combination with brain stimulation. Strengthening this hypothesis, a cross-over study combining a single session of TMS (intermittent Theta Burst Stimulation protocol) to the DLPFC while listening to 15 different songs during fMRI acquisition in 18 healthy participants demonstrated a positive increase in self-rated pleasure (from 1: “neutral” to 4: “chill”) compared to sham (i.e., no stimulation combined with music) [92]. fMRI data supported these findings, showing a correlation between activation of reward circuit regions (NAcc, caudate, putamen and ventromedial prefrontal cortex) and self-reported pleasure [92]. Moreover, an open label proof-of-concept study in 9 adults with MDD reported that the combination of pleasant music and rTMS to the left DLPFC, delivered daily for 6 weeks, resulted in response and remission rates of 89 % and 56 % respectively, with no side effects [93]. These promising results pave the way for controlled clinical trials with larger samples to confirm the efficacy of this promising combination of interventions. It should be noted that the sounds produced by TMS can disrupt auditory information, which may be frustrating [50].

### *Visual stimulation and NIBS*

Combining NIBS with visual stimulation such as bright light therapy is both feasible and holds promising potential for synergistic effects [94]. Nonetheless, it is crucial to carefully consider the methods used to deliver visual stimuli for activating the reward system. For example, Isserles and colleagues (2011) reported that negative cognitive emotional stimuli decreased the beneficial clinical effects of 4 weeks of daily 20 Hz TMS and that positive stimuli did not modulate beneficial TMS after-effects in 57 patients with MDD [95]. Given this consideration, the use of recent tools such as virtual reality (VR) could be an effective way to combine NIBS with visual stimulation to activate the reward system. For example, by providing a pleasant visual environment (e.g., a natural landscape), VR has the potential to allow users to have an immersive experience in a physically different place, thereby promoting positive emotions [96]. Furthermore, the application of NIBS with VR has already been used, mainly in rehabilitation therapy to improve motor and cognitive performances [97] and can now be considered in the psychiatric field [98]. However, future clinical trials are necessary to evaluate the therapeutic potential of this combination for patients with MDD.

### *Tactile stimulation and NIBS*

To our knowledge, no study has directly tested the therapeutic effects of combining cerebral and tactile stimulations in patients with MDD. However, since tactile stimulations could alleviate depressive symptoms, it should be a solution to improve TMS clinical effects.

### *Gustatory stimulation and NIBS*

Although no study has combined pleasurable taste stimulation with conventional antidepressant treatments, there is evidence that gustatory stimulation through food consumption effectively activates the reward system. However, there are practical limitations specific to this sensory-based intervention, as the most rewarding foods are often sweet or

high-fat, which is unhealthy for repeated sessions. Additionally, the reward response may be satiety-dependent, making frequent food consumption during repeated brain stimulation sessions undesirable. Introducing food items during NIBS treatment may perpetuate unhealthy preferences that correlates with depression severity [99].

### *Olfactory stimulation and NIBS*

Of all the above-mentioned strategies for stimulating the reward system, olfactory-based interventions appear to be among the most relevant sensory stimulus, both from a practical and theoretical point of view, given the overlap between the olfactory and reward systems. Therefore, the diffusion of pleasant odors could pre-activate the reward network via a direct gateway from the posterior olfactory bulb to the reward system [90] and thereby synergistically enhancing the therapeutic effects induced by concurrently administered NIBS over the DLPFC. To the best of our knowledge, the combination of an olfactory-based intervention with NIBS has never been used for therapeutic purposes in MDD patients. However, two recent studies investigating the effect of a pleasant odor (bergamot essential oil and isoamyl acetate), diffused by passive diffusion under the nose and by olfactometer through nasal cannula respectively, on corticospinal excitability by using single-pulse TMS in healthy participants, demonstrated the feasibility of using these two techniques and the potential of pleasant odor to enhance cortical excitability [100,101]. An ongoing two-parallel arms clinical trial is also investigating the therapeutic effects of the combination of 50 sessions of rTMS with hedonic olfactory stimulation, compared to rTMS alone, in 80 patients with MDD (NCT05661383). They assume that the superiority of the combined approach will be reflected in a better improvement in depressive symptoms, including anhedonia, than rTMS alone.

#### 3.3.2. Implications and challenges

Combining not just one, but multiple sensory-based interventions with NIBS application appears highly feasible. Previous studies have investigated the combination of several sensory-based interventions, aiming to improve relaxation [102,103] or enhance the

pleasantness rating of hedonic stimuli [104]. However, caution is warranted, as some combinations may lack a synergistic effect, and in certain cases, negative interactions may even nullify the individual benefits of each intervention [95,103]. As a result, it is advisable to approach such strategies with caution and first explore the combined effects of a single sensory-based intervention and NIBS. An ongoing double-blind, sham-controlled trial in 114 patients with MDD aims to combine 6 weeks of home-delivered tDCS targeting the prefrontal cortex, with a video game during each 30-minute session (NCT04953208) [105]. They will assess the feasibility and efficacy of such an intervention on depressive symptoms and cognitive control.

Overall, the generalization of the hypothesis stated that the dual activation of the reward system induced by sensory-based interventions combined with the simultaneous application of NIBS will produce a synergistic effect that will ultimately ameliorate the symptoms associated with MDD should be approached with caution. In particular, future studies should focus on ensuring that the combination of these two approaches does not have adverse effects that may occur in certain patients. Further studies are also needed to investigate the combination of other approaches such as pharmacological agents leading to a specific dopamine modulation, NIBS and sensory-based interventions. More generally, it is worth mentioning that almost 70 % of the randomized clinical trials used rTMS as an add-on therapy in MDD patients on a stable pharmacological regimen [106]. Therefore, the influence of different pharmacological treatments on the synergistic effects that could be observed when combining NIBS with sensory interventions is crucial and needs to be thoroughly investigated and controlled in future studies. Moreover, it would be interesting to integrate these interventions with objective measures, such as skin conductance or heart rate, in addition to the ratings of depressive symptoms. This approach would provide a robust way to support their effectiveness. Another consideration in the context of this hypothesis is the choice of the brain region targeted by NIBS [107]. Indeed, if the DLPFC is the target chosen in the vast majority of studies, it will be worth exploring the relevance of other cortical targets that are also involved in the pathophysiology of MDD and that could also be activated depending on the modality(ies) of the sensory-based interventions combined with stimulation. Finally, NIBS may have time-dependent effects and the optimal timing should be determined on an individual basis. Such a time-dependent effect of NIBS intervention has been particularly

studied in the field of post-stroke rehabilitation, where some authors have investigated the beneficial effect of tDCS combined with physiotherapy. Indeed, a recent study highlighted the superiority of tDCS before mirror therapy compared to tDCS during mirror therapy and sham in chronic stroke [108]. Conversely, in healthy volunteers, application of tDCS during an explicit sequence learning task modulated behavior in a polarity specific manner: compared to sham stimulation, anodal tDCS facilitated faster learning and cathodal tDCS facilitated slower learning. Application of tDCS prior to the sequence learning task resulted in slower learning after both anodal and cathodal tDCS [109]. Further studies are needed to address the critical issue of timing-dependent effect of NIBS in patients with MDD.

### 3.3.3. Conclusion

In conclusion, compelling evidence in this hypothesis paper indicates that sensory-based interventions alone have positive effects on MDD symptoms and have physiological effects on dopamine release, a critical network impaired in depression. The hypothesis that combining NIBS with one (or possibly multiple) sensory-based interventions may offer a promising approach to alleviating MDD symptoms. Interestingly, the loss of interest or pleasure, resulting from dysregulation of the reward system, is a translational symptom found in several psychiatric disorders. Consequently, combining sensory-based interventions with NIBS may present a relevant treatment strategy for all these disorders. This is for instance the case for patients with schizophrenia, particularly those with prominent negative symptoms [110], and for patients with substance use and related disorder [111].

This paper aims to foster fundamental research and clinical trials to confirm the efficacy of this promising combination of interventions.

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. C.N. is supported by the ANR Access ERC Program (ANR-23-AERC-0004) and the Fondation Pierre Deniker. L.B. is supported by the NIMH Intramural Research Program (ZIAMH002955). J.B. is a board member of the Brain Stimulation Section (STEP) of the French Association of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology



(AFPBN), of the European Society of Brain Stimulation (ESBS), and reports academic research grants in the field of brain stimulation from CIHR (Canada), ANR and PHRC (France).

CRedit authorship contribution statement: Cecilia ´ Neige: Writing – original draft, Investigation, Conceptualization. Laetitia Imbert: Writing – original draft, Investigation, Conceptualization. Lysianne Beynel: Writing – review & editing, Investigation. Laure Fivel: Writing – review & editing, Investigation. Marine Mondino: Writing – review & editing, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Conceptualization. Jerome Brunelin: Writing – review & editing, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Conceptualization.

Declaration of competing interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## References

- [1] Who. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates 2017.
- [2] Pizzagalli DA, Roberts AC. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacol* 2022;47:225–46. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>.
- [3] Li B-J, Friston K, Mody M, Wang H-N, Lu H-B, Hu D-W. A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neurosci Ther* 2018;24:1004–19. <https://doi.org/10.1111/cns.12998>.
- [4] Borsini A, Wallis ASJ, Zunszain P, Pariante CM, Kempton MJ. Characterizing anhedonia: A systematic review of neuroimaging across the subtypes of reward processing deficits in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2020;20:816–41. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00804-6>.
- [5] Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* 2012;35:68–77. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005>.
- [6] Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:609–25. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>.
- [7] Phillips RD, Walsh EC, Zürcher NR, Lalush DS, Kinard JL, Tseng C-E, et al. Striatal dopamine in anhedonia: A simultaneous [11C]raclopride positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging investigation. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2023;333:111660. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2023.111660>.

- [8] McLachlan G. Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ* 2018; k5354. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5354>.
- [9] George MS, Ketter TA, Post RM. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression* 1994;2:59–72. <https://doi.org/10.1002/depr.3050020202>.
- [10] Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131:474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
- [11] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24:256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>.
- [12] Chen L, Klooster DCW, Tik M, Thomas EHX, Downar J, Fitzgerald PB, et al. Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Major Depression: The Past, Present, and Future. *Harv Rev Psychiatry* 2023;31:142. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000364>.
- [13] van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Philip NS. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology* 2024;49:128–37. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01599-z>.
- [14] Batail J-M, Gaillard R, Haffen E, Poulet E, Sauvaget A, Szekely D, et al. No place in France for repetitive transcranial magnetic stimulation in the therapeutic armamentarium of treatment-resistant depression? *Brain Stimul* 2023;16:927–9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.05.015>.
- [15] Vida RG, Saghy ´ E, Bella R, Kov ´ acs S, Erdosi ´ D, Jozwiak-Hagym ´ ´ asy J, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC Psychiatry* 2023;23:545. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05033-y>.
- [16] Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:132–41. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.20101429>.
- [17] Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X. Recent Advances in Non-invasive Brain Stimulation for Major Depressive Disorder. *Front Hum Neurosci* 2017;11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00526>.
- [18] Liang C-S, Chou P-H, Wang S-C, Sack AT, Su K-P. Editorial: Non-invasive brain stimulation in psychiatric disorders: From bench to bedside. *Front Psych* 2023;13: 1106558. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1106558>.
- [19] Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, Van Hove C, Mertens J, Dobbeleir A, et al. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin2A receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul* 2011;4:104–11. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.09.002>.
- [20] Tik M, Hoffmann A, Sladky R, Tomova L, Hummer A, Navarro De Lara L, et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-

specific increase in functional connectivity. *Neuroimage* 2017; 162:289–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.022>.

- [21] Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *J Neurosci* 2001;21:RC157–RC157. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001>.
- [22] Cho SS, Strafella AP. rTMS of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Dopamine Release in the Ipsilateral Anterior Cingulate Cortex and Orbitofrontal Cortex. *PLoS One* 2009;4:e6725.
- [23] Brunelin J, Szekely D, Costes N, Mondino M, Bougerol T, Saoud M, et al. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. *Schizophr Res* 2011;131:264–5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.019>.
- [24] Pogarell O, Koch W, Jakob F, Zwanzger P, Mulert C, Rupprecht R. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: Preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 2006;8.
- [25] Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Mulert C, et al. Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as amphetamine. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2007;156:251–5. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2007.05.002>.
- [26] Fukai M, Bunai T, Hirosawa T, Kikuchi M, Ito S, Minabe Y, et al. Endogenous dopamine release under transcranial direct-current stimulation governs enhanced attention: a study with positron emission tomography. *Transl Psychiatry* 2019;9: 115. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0443-4>.
- [27] Fonteneau C, Redoute J, Haesebaert F, Le Bars D, Costes N, Suaud-Chagny M-F, et al. Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cereb Cortex* 2018;28:2636–46. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy093>.
- [28] Borwick C, Lal R, Lim LW, Stagg CJ, Aquili L. Dopamine depletion effects on cognitive flexibility as modulated by tDCS of the dlPFC. *Brain Stimul* 2020;13: 105–8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.016>.
- [29] Silvanto J, Pascual-Leone A. State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr* 2008;21:1–10. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0067-0>.
- [30] Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci* 2008;12:447–54. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.09.004>.
- [31] Bradley C, Nydam AS, Dux PE, Mattingley JB. State-dependent effects of neural stimulation on brain function and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2022;23:459–75. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00598-1>.
- [32] Zaghera E, McCormick DA. Neural control of brain state. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 29:178–86. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.010>.
- [33] Sathappan AV, Luber BM, Lisanby SH. The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;89:347–60. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.006>.

- [34] Conelea CA, Jacob S, Redish AD, Ramsay IS. Considerations for Pairing Cognitive Behavioral Therapies and Non-invasive Brain Stimulation: Ignore at Your Own Risk. *Front Psych* 2021;12:660180. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.660180>
- [35] Brunoni AR, Valim C, Fregni F. Combination of noninvasive brain stimulation with pharmacotherapy. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:31–9. <https://doi.org/10.1586/erd.10.62>.
- [36] Kumari B, Singh A, Kar SK, Tripathi A, Agarwal V. Bifrontal-transcranial direct current stimulation as an early augmentation strategy in major depressive disorder: A single-blind randomised controlled trial. *Asian J Psychiatr* 2023;86: 103637. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103637>.
- [37] Wang Y-M, Li N, Yang L-L, Song M, Shi L, Chen W-H, et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2017;254:18–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.005>.
- [38] Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The Efficacy and Safety of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-resistant Depression: The Results From a Large Multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014;7:855–63. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040>.
- [39] He J, Tang Y, Lin J, Faulkner G, Tsang HWH, Chan SHW. Non-invasive brain stimulation combined with psychosocial intervention for depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2022;22:273. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03843-0>.
- [40] Tatti E, Phillips AL, Paciorek R, Romanella SM, Dettore D, Di Lorenzo G, et al. Boosting psychological change: Combining non-invasive brain stimulation with psychotherapy. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;142:104867. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104867>.
- [41] Vedeniapin A, Cheng L, George MS. Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal rTMS for treatment resistant depression. *Brain Stimul* 2010;3:207–10. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.03.005>.
- [42] Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* 2018;11:337–45. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>.
- [43] Neacsiu AD, Luber BM, Davis SW, Bernhardt E, Strauman TJ, Lisanby SH. On the Concurrent Use of Self-System Therapy and Functional Magnetic Resonance Imaging-Guided Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment for Depression. *J ECT* 2018;34:266–73. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000545>.
- [44] Neacsiu AD, Beynel L, Powers JP, Szabo ST, Appelbaum LG, Lisanby SH, et al. Enhancing Cognitive Restructuring with Concurrent Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Transdiagnostic Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom* 2022;91:94–106. <https://doi.org/10.1159/000518957>.
- [45] Dedoncker J, Baeken C, De Raedt R, Vanderhasselt M-A. Combined transcranial direct current stimulation and psychological interventions: State of the art and promising perspectives for clinical psychology. *Biol Psychol* 2021;158:107991. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107991>.

- [46] Vanderhasselt M-A, Dedoncker J, De Raedt R, Baeken C. Combination of tDCS with Psychotherapy and Neurobehavioral Interventions: Systematic Review and Mechanistic Principles for Future Clinical Trials. In: Brunoni AR, Nitsche MA, Loo CK, editors. *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: Clinical Principles and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 741–55. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-76136-3\\_39](https://doi.org/10.1007/978-3-030-76136-3_39).
- [47] Nord CL, Longley B, Dercon Q, Phillips V, Funk J, Gormley S, et al. A transdiagnostic meta-analysis of acute augmentations to psychological therapy. *Nat Mental Health* 2023;1:389–401. <https://doi.org/10.1038/s44220-023-00048-6>.
- [48] Schutter DJLG, Smits F, Klaus J. Mind matters: A narrative review on affective state-dependency in non-invasive brain stimulation. *Int J Clin Health Psychol* 2023;23:100378. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2023.100378>.
- [49] Welch ES, Weigand A, Hooker JE, Philip NS, Tyrka AR, Press DZ, et al. Feasibility of Computerized Cognitive-Behavioral Therapy Combined With Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Major Depression. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2019;22:898–903. <https://doi.org/10.1111/ner.12807>.
- [50] Cavallero F, Gold MC, Tirrell E, Kokdere F, Donachie N, Steinfink D, et al. AudioGuided Mindfulness Meditation During Transcranial Magnetic Stimulation Sessions for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Pilot Feasibility Study. *Front Psychol* 2021;12:678911. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.678911>.
- [51] Aust S, Brakemeier E-L, Spies J, Herrera-Melendez AL, Kaiser T, Fallgatter A, et al. Efficacy of Augmentation of Cognitive Behavioral Therapy With Transcranial Direct Current Stimulation for Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiat* 2022;79:528–37. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0696>.
- [52] Borrione L, Cavendish BA, Aparicio LVM, Luethi MS, Goerigk S, Ramos MRF, et al. Home-Use Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of a Major Depressive Episode: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiat* 2024;81: 329–37. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4948>.
- [53] Canbeyli R. Sensory stimulation via the visual, auditory, olfactory and gustatory systems can modulate mood and depression. *Eur J of Neuroscience* 2022;55: 244–63. <https://doi.org/10.1111/ejn.15507>.
- [54] McCrary JM, Altenmüller E, Kretschmer C, Scholz DS. Association of Music Interventions With Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e223236.
- [55] Braun Janzen T, Al Shirawi MI, Rotzinger S, Kennedy SH, Bartel L. A Pilot Study Investigating the Effect of Music-Based Intervention on Depression and Anhedonia. *Front Psychol* 2019;10:1038. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01038>.
- [56] Li K. Research on the Therapeutic Effect of College Students' Depression Based on Music Therapy. *EHSS* 2023;7:206–11. <https://doi.org/10.54097/ehss.v7i.4089>.
- [57] Erkkilä J, Punkanen M, Fachner J, Ala-Ruona E, Pontti O, Tervaniemi M, et al. Individual music therapy for depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;199:132–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.085431>.

- [58] Aalbers S, Fusar-Poli L, Freeman RE, Spreen M, Ket JC, Vink AC, et al. Music therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004517.pub3>.
- [59] Moore KS. A Systematic Review on the Neural Effects of Music on Emotion Regulation: Implications for Music Therapy Practice. *J Music Ther* 2013;50: 198–242. <https://doi.org/10.1093/jmt/50.3.198>.
- [60] de Witte M, Spruit A, van Hooren S, Moonen X, Stams G-J. Effects of music interventions on stress-related outcomes: a systematic review and two metaanalyses. *Health Psychol Rev* 2020;14:294–324. <https://doi.org/10.1080/17437199.2019.1627897>.
- [61] Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosci* 2011;14:257–62. <https://doi.org/10.1038/nn.2726>.
- [62] Ferreri L, Mas-Herrero E, Zatorre RJ, Ripollés P, Gomez-Andres A, Alicart H, et al. Dopamine modulates the reward experiences elicited by music. *PNAS* 2019;116: 3793–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811878116>.
- [63] Toledano-Gonzalez A, Romero-Ayuso D, Fernandez-Pérez D, Nieto M, Ricarte JJ, Navarro-Bravo B, et al. Effects of the use of autobiographical photographs on emotional induction in older adults: a systematic review. *Psychol Res* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00426-022-01712-9>.
- [64] Mostajeran F, Krzikawski J, Steinicke F, Kühn S. Effects of exposure to immersive videos and photo slideshows of forest and urban environments. *Sci Rep* 2021;11: 3994. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83277-y>.
- [65] Chan SHM, Qiu L, Esposito G, Mai KP, Tam K-P, Cui J. Nature in virtual reality improves mood and reduces stress: evidence from young adults and senior citizens. *Virtual Reality* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10055-021-00604-4>.
- [66] Yamashita R, Chen C, Matsubara T, Hagiwara K, Inamura M, Aga K, et al. The Mood-Improving Effect of Viewing Images of Nature and Its Neural Substrate. *IJERPH* 2021;18:5500. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105500>.
- [67] Tao L, Jiang R, Zhang K, Qian Z, Chen P, Lv Y, et al. Light therapy in non-seasonal depression: An update meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;291:113247. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113247>.
- [68] Nasr SJ, Elmaadawi AZ, Patel R. Bright light therapy for bipolar depression 2018.
- [69] Drevets WC. Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1121:499–527. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.029>.
- [70] Kawabata H, Zeki S. Neural Correlates of Beauty. *J Neurophysiol* 2004;91: 1699–705. <https://doi.org/10.1152/jn.00696.2003>.
- [71] Jakubiak BK, Feeney BC. Affectionate Touch to Promote Relational, Psychological, and Physical Well-Being in Adulthood: A Theoretical Model and Review of the Research. *Pers Soc Psychol Rev* 2017;21:228–52. <https://doi.org/10.1177/1088868316650307>.
- [72] Bruno F, Tagliaferro C, Canterini S, Lagana V, Contrada M, Fioravanti C, et al. Positive Touch Deprivation during the COVID-19 Pandemic: Effects on Anxiety, Stress, and

- Depression among Italian General Population. *Brain Sci* 2023;13:540. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040540>.
- [73] Hou W-H, Chiang P-T, Hsu T-Y, Chiu S-Y, Yen Y-C. Treatment Effects of Massage Therapy in Depressed People: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71: 894–901. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05009blu>.
- [74] Hernandez-reif M, Field T, Krasnegor J, Theakston H. Lower Back Pain is Reduced and Range of Motion Increased After Massage Therapy. *Int J Neurosci* 2001;106: 131–45. <https://doi.org/10.3109/00207450109149744>.
- [75] Latorre-Roman ´ PA, ´ Rentero-Blanco M, Laredo-Aguilera JA, García-Pinillos F. Effect of a 12-day balneotherapy programme on pain, mood, sleep, and depression in healthy elderly people: Balneotherapy and older people. *Psychogeriatrics* 2015;15:14–9. <https://doi.org/10.1111/psyg.12068>.
- [76] Shiloh S, Sorek† G, Terkel J. REDUCTION OF STATE-ANXIETY BY PETTING ANIMALS IN A CONTROLLED LABORATORY EXPERIMENT. *Anxiety, Stress & Coping* 2003;16:387–95. <https://doi.org/10.1080/1061580031000091582>.
- [77] Sokal L, Bartel B, Martin T. Effects of Touch on Students’ Stress, Happiness, and Well-Being During Animal-Assisted Activities. *JED* 2021;5:111. <https://doi.org/10.20849/jed.v5i1.887>.
- [78] Walker SC, Trotter PD, Swaney WT, Marshall A, Mcglone FP. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides* 2017;64:27–38. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.01.001>.
- [79] Light KC, Grewen KM, Amico JA. More frequent partner hugs and higher oxytocin levels are linked to lower blood pressure and heart rate in premenopausal women. *Biol Psychol* 2005;69:5–21. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.002>.
- [80] Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, Schanberg S, Kuhn C. CORTISOL DECREASES AND SEROTONIN AND DOPAMINE INCREASE FOLLOWING MASSAGE THERAPY. *Int J Neurosci* 2005;115:1397–413. <https://doi.org/10.1080/00207450590956459>.
- [81] Macht M, Dettmer D. Everyday mood and emotions after eating a chocolate bar or an apple. *Appetite* 2006;46:332–6. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2006.01.014>.
- [82] Jackson SE, Smith L, Firth J, Grabovac I, Soysal P, Koyanagi A, et al. Is there a relationship between chocolate consumption and symptoms of depression? A cross-sectional survey of 13,626 US adults. *Depress Anxiety* 2019;36:987–95. <https://doi.org/10.1002/da.22950>.
- [83] Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003;19:1709–15. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00253-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00253-2).
- [84] Lehrner J, Eckersberger C, Walla P, Potsch ´ G, Deecke L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol Behav* 2000;71:83–6. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00308-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00308-5).
- [85] Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jöhren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav* 2005;86:92–5. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.06.031>.

- [86] Glass ST, Heuberger E. Effects of a Pleasant Natural Odor on Mood: No Influence of Age. *Natural Product Communications* 2016;11:1934578X1601101. <https://doi.org/10.1177/1934578X1601101033>.
- [87] Ikei H, Song C, Miyazaki Y. Effects of olfactory stimulation by  $\alpha$ -pinene on autonomic nervous activity. *J Wood Sci* 2016;62:568–72. <https://doi.org/10.1007/s10086-016-1576-1>.
- [88] Igarashi M, Song C, Ikei H, Ohira T, Miyazaki Y. Effect of Olfactory Stimulation by Fresh Rose Flowers on Autonomic Nervous Activity. *J Altern Complement Med* 2014;20:727–31. <https://doi.org/10.1089/acm.2014.0029>.
- [89] Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007;56:27–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>.
- [90] Midroit M, Chalénçon L, Renier N, Milton A, Thevenet M, Sacquet J, et al. Neural processing of the reward value of pleasant odorants. *Curr Biol* 2021;31: 1592–1605.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.01.066>.
- [91] Rolls ET, Kringelbach ML, De Araujo IET. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 2003;18:695–703. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02779.x>.
- [92] Mas-Herrero E, Dagher A, Farrés-Franch M, Zatorre RJ. Unraveling the Temporal Dynamics of Reward Signals in Music-Induced Pleasure with TMS. *J Neurosci* 2021;41:3889–99. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0727-20.2020>.
- [93] Mania I, Kaur J. Music combined with Transcranial Magnetic Stimulation for the treatment of depression. *Music and Medicine* 2020;12:253–7. <https://doi.org/10.47513/mmd.v12i4.750>.
- [94] Mania I, Kaur J. Bright Light Therapy and rTMS; novel combination approach for the treatment of depression. *Brain Stimul* 2019;12:1338–9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.002>.
- [95] Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, et al. Cognitive–emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord* 2011;128:235–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.038>.
- [96] Liu P, Liu J, Fernandez J, Zou Q, Lin M. Positive affect and natural landscape in virtual reality: A systematic review comparing interventions, measures, and outcomes. *J Environ Psychol* 2023;88:102011. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2023.102011>.
- [97] Teo W-P, Muthalib M, Yamin S, Hendy AM, Bramstedt K, Kotsopoulos E, et al. Does a Combination of Virtual Reality, Neuromodulation and Neuroimaging Provide a Comprehensive Platform for Neurorehabilitation? – A Narrative Review of the Literature. *Front Hum Neurosci* 2016;10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00284>.
- [98] Ford TJ, Buchanan DM, Azeez A, Benrimoh DA, Kaloiani I, Bandeira ID, et al. Taking modern psychiatry into the metaverse: Integrating augmented, virtual, and mixed reality technologies into psychiatric care. *Front Digit Health* 2023;5: 1146806. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2023.1146806>.



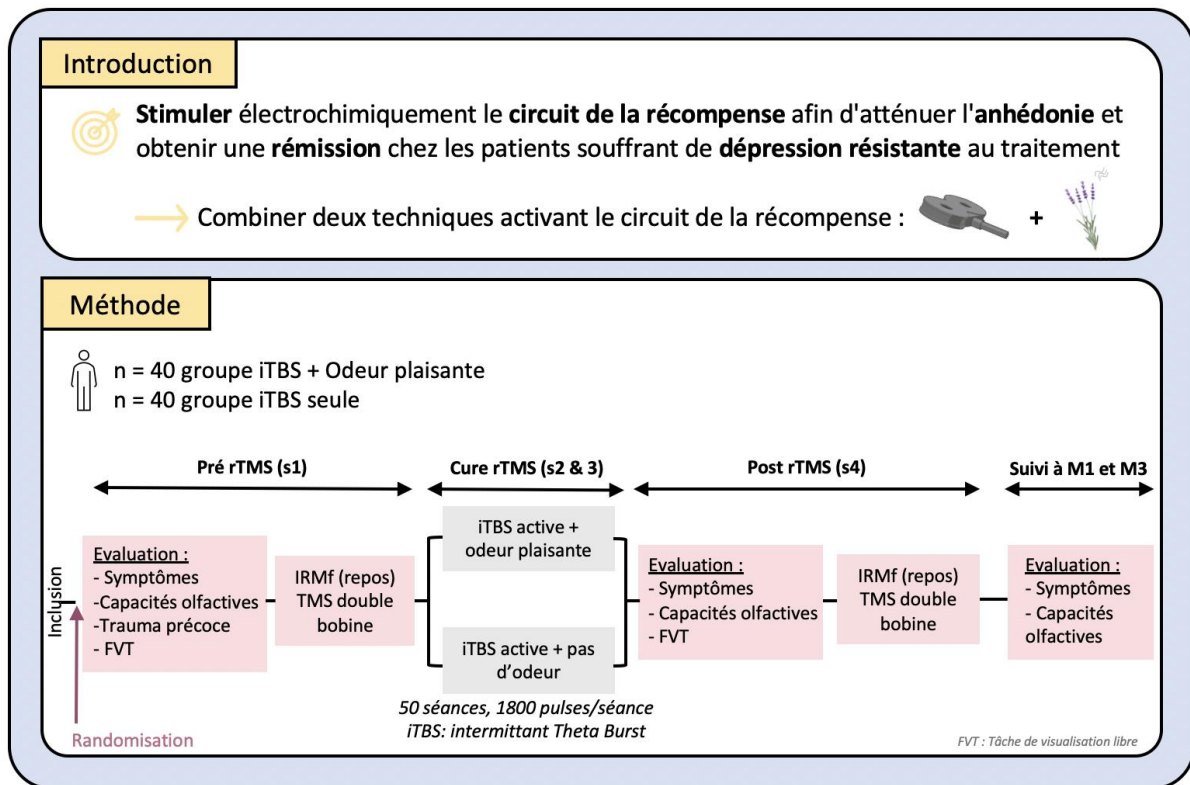
- [99] Christensen L. The effect of food intake on mood. *Clin Nutr* 2001;20:161–6. <https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0420>.
- [100] Infortuna C, Gualano F, Freedberg D, Patel SP, Sheikh AM, Muscatello MRA, et al. Motor Cortex Response to Pleasant Odor Perception and Imagery: The Differential Role of Personality Dimensions and Imagery Ability. *Front Hum Neurosci* 2022; 16:943469. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.943469>.
- [101] Neige C, Imbert L, Dumas M, Athanassi A, Th´evenet M, Mandairon N, et al. Combining a Breath-Synchronized Olfactometer with Brain Simulation to Study the Impact of Odors on Corticospinal Excitability and Effective Connectivity. *JoVE* 2024::65714. <https://doi.org/10.3791/65714>.
- [102] Serrano B, Banos ~ RM, Botella C. Virtual reality and stimulation of touch and smell for inducing relaxation: A randomized controlled trial. *Comput Hum Behav* 2016; 55:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2015.08.007>.
- [103] Baccarani A, Donnadieu S, Pellissier S, Brochard R. Relaxing effects of music and odors on physiological recovery after cognitive stress and unexpected absence of multisensory benefit. *Psychophysiology* 2023;60:e14251. <https://doi.org/10.1111/psyp.14251>.
- [104] Hummel T, Fark T, Baum D, Warr J, Hummel CB, Schriever VA. The Rewarding Effect of Pictures with Positive Emotional Connotation upon Perception and Processing of Pleasant Odors—An FMRI Study. *Front Neuroanat* 2017;11. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00019>.
- [105] Dechantsreiter E, Padberg F, Morash A, Kumpf U, Nguyen A, Menestrina Z, et al. Examining the synergistic effects of a cognitive control video game and a homebased, self-administered non-invasive brain stimulation on alleviating depression: the DiSCoVeR trial protocol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023;273:85–98. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01464-y>.
- [106] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiat* 2017;74:143–52. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>.
- [107] Zhang B, Liu J, Bao T, Wilson G, Park J, Zhao B, et al. Locations for noninvasive brain stimulation in treating depressive disorders: A combination of meta-analysis and resting-state functional connectivity analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54: 582–90. <https://doi.org/10.1177/0004867420920372>.
- [108] Liao W, Chiang W, Lin K, Wu C, Liu C, Hsieh Y, et al. Timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation with mirror therapy on daily function and motor control in chronic stroke: a randomized controlled pilot study. *J NeuroEngineering Rehabil* 2020;17:101. <https://doi.org/10.1186/s12984-020-00722-1>.
- [109] Stagg CJ, Jayaram G, Pastor D, Kincses ZT, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* 2011;49:800–4. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.009>.

- [110] Brunelin J, Adam O, Mondino M. Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2022;35:338–44. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000809>.
- [111] Gay A, Cabe J, De Chazeron I, Lambert C, Defour M, Bhoowabul V, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Promising Treatment for Craving in Stimulant Drugs and Behavioral Addiction: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11:624. <https://doi.org/10.3390/jcm11030624>.



### III. COBRA : un protocole de soin

#### Étude 5 : Combinaison de stimulations olfactives plaisantes et cérébrales dans la dépression résistante au traitement (COBRA) : Protocole d'un essai contrôlé randomisé



## 1. Introduction

Le but de cette dernière partie est de proposer une approche thérapeutique ciblée pour traiter les symptômes dépressifs, et particulièrement les déficits de traitements émotionnels.

Nous faisons le choix ici de proposer un traitement par rTMS ciblant le dlPFC, structure clé de la physiopathologie de la dépression en raison de son rôle central dans de nombreux processus liés au traitement émotionnel comme démontré dans le chapitre 5 de ce manuscrit.

Récemment, des protocoles de rTMS utilisant l'iTBS ont suscité un intérêt croissant, notamment en raison de leur efficacité potentielle (Blumberger et al., 2018). Par exemple, il a été démontré que les protocoles iTBS accélérés entraînent des taux de rémission allant de 20% à 86,4% de rémission en fonction de protocoles (Neuteboom et al., 2023), selon la fréquence des séances et le nombre d'impulsions administrées. Cette efficacité accrue, liée à des protocoles intensifiés, souligne le potentiel de l'iTBS dans le traitement de la dépression.

En s'appuyant sur ces résultats prometteurs et les bases théoriques développées dans l'article de perspective, nous formulons l'hypothèse que l'activation ciblée du circuit de la récompense pourrait s'avérer particulièrement pertinente pour traiter l'anhédonie, un symptôme majeur de la dépression. Cette activation pourrait être réalisée par la combinaison de stimulations olfactives positives, connues pour stimuler le circuit de la récompense (Midroit et al., 2021), et de stimulations cérébrales par rTMS, qui induisent la libération de dopamine sous-corticale (Strafella et al., 2001).

**Combining hedonic Olfactory and BRAin stimulations in treatment-resistant depression  
(COBRA): Study protocol for a randomized controlled trial**

Publié dans *Frontiers in Psychology*, 2024 (vol. 15, p. 1 451 096)

**Auteurs :** Laetitia Imbert, Cécilia Neige, Maylis Dumas, Moustafa Bensafi, Nathalie Mandairon, Jérôme Brunelin

**Abstract**

**Background:** Anhedonia, including social, physical, and less-known, olfactory, stands as a core symptom of major depressive disorder (MDD). At the neurobiological level, anhedonia has been associated with abnormal activity within the reward system, suggesting a key role for dopamine. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) has emerged as an innovative treatment for alleviating depressive symptoms. Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) has been shown to both improve anhedonia and induce dopamine release. Moreover, research suggests that the efficacy of rTMS is improved when applied to an activated brain network rather than at rest. Our goal is to induce a dual activation of the reward system using a combined rTMS protocol and an intervention based on pleasant odorant exposure known to stimulate this system.

**Methods:** In this randomized controlled trial, we propose to combine rTMS targeting the left DLPFC with pleasant odorant stimulation to alleviate depressive symptoms. A total of 80 patients with treatment-resistant MDD will be randomly assigned to two groups and will receive 50 sessions of either: 1- rTMS and hedonic olfactory stimulations, or 2- rTMS alone. We will conduct pre- and post-assessments measuring depression severity, physical, social, and olfactory anhedonia, as well as the connectivity and activity of brain regions involved in the pathophysiology of depression and the reward circuitry.

**Discussion:** This study may strengthen the development of more effective rTMS interventions and pave the way for the establishment of rTMS combined with olfactory training as a safe, effective, and easily accessible treatment for MDD patients. In addition, this study will contribute to a better understanding of the mechanisms and physiopathology of MDD.

**Trial registration number:** #NCT05661383.

**Keywords:** repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Major Depressive Disorder (MDD), Olfaction, Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC), Reward system.

## 2.1. Introduction

### Background and rationale

#### *Major Depressive Disorder and anhedonia*

Major depressive disorder (MDD) stands as the most common psychiatric disorder, affecting 4.4% of the world's population (World Health Organization, 2017). Among the clinical manifestations, anhedonia, the inability to experience pleasure, is one of the core symptoms of depression, affecting 70% of patients with MDD and linked to increased suicide risk. Furthermore, it is typically resistant to the first-line treatment (Kelly et al., 2022), making it one of the priorities of mental health research (Ducasse et al., 2021). This symptom appears to be rooted in a dysfunction of the reward system, i.e., hyperactivity in the prefrontal cortex (PFC) and hypoactivity in the ventral striatum (Gorwood, 2008), in which dopamine (DA) plays a key role. Furthermore, the symptom of motivational anhedonia has been linked to an abnormal availability of DA receptors in the ventral striatum (Peciña et al., 2017). Importantly, anhedonia can be physical and social, but it can also affect the senses, including olfaction.

Olfactory anhedonia has been shown to contribute to disrupted eating, social interactions, and mood (Clepce et al., 2010). Interestingly, the reward system, impaired in anhedonia, is closely connected to the olfactory system through the olfactory tubercle located in the ventral striatum, directly linked to the ventral tegmental area (Ikemoto, 2007). Olfactory stimulation has even been shown to activate DA neurons within the reward circuits in mice (Midroit et al., 2021) and brain regions of the mesocorticolimbic pathway in humans (Rolls et al., 2003).

Furthermore, several studies have shown that odors can improve mood and feeling of calm (Canbeyli, 2022), and that improved olfactory capabilities are associated with a reduction in depressive symptoms (Sabiniewicz et al., 2022) in participants without psychiatric disorders. While these findings are encouraging, the impact of such olfactory interventions in patients with MDD remains unclear.

### ***Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation protocol in MDD***

Over the past decades, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has emerged as an effective treatment for treatment-resistant symptoms in patients with MDD. This non-invasive brain stimulation technique modulates the activity and connectivity of a targeted brain network by applying a magnetic coil over the scalp. The effect depends on the stimulation parameters and the underlying brain network activity. It can result in either an increase or a decrease in the activity of the targeted network. Based on neuroimaging studies showing an imbalance in activity between the right and left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in patients with MDD (George et al., 1994; Grimm et al., 2008), it has been proposed to use either high-frequency rTMS over the left DLPFC or low-frequency rTMS over the right DLPFC to alleviate depressive symptoms. Although recent evidence-based guidelines report beneficial effects of rTMS on depressive symptoms (Lefaucheur et al., 2020), only 30% of patients achieved remission (Vida et al., 2023), leaving much room for optimization of rTMS protocols.

### ***Optimize rTMS protocol***

A better knowledge of the underlying mechanisms of rTMS should help to optimize the clinical application of rTMS in depression. Several neuroimaging studies have shown that stimulating the left DLPFC leads to DA release in the ventral striatum in healthy participants (Strafella et al., 2001; Fonteneau et al., 2018), as well as in patients with MDD (Pogarell et al., 2006, 2007), and schizophrenia (Brunelin et al., 2011). These findings suggest that modulation of subcortical DA transmission may be a key mechanism underlying the therapeutic effects of rTMS.



Furthermore, the combination of rTMS with additional therapeutic strategies, including psychotherapy (Donse et al., 2018), cognitive behavioral therapy (Vedeniapin et al., 2010), and pharmacological treatments (Liu et al., 2014; but see Brunelin et al., 2014 for contradictory results), has been demonstrated to enhance the clinical efficacy of rTMS in depression. The same synergistic effect has also been observed with exposure therapy in individuals with tobacco use disorder (Dinur-Klein et al., 2014) and in patients with post-traumatic stress disorder (Isserles et al., 2013). These synergistic effects are thought to be due to the initial state of the neural network activation, that influences the effects of non-invasive brain stimulation (NIBS), with stimulation of an already activated network being more effective and enhancing the effects of the stimulation (Silvanto and Pascual-Leone, 2008).

Altogether, one may hypothesize that the dual-activation of the DA reward system with both TMS over the DLPFC and olfactory- based intervention with pleasant odorant inducing DA release may be particularly relevant in the treatment of anhedonia (Neige et al., 2024).

### ***Aim and Hypotheses***

This study aims to electrochemically stimulate the DA reward circuitry to alleviate anhedonia and achieve remission in patients with treatment-resistant MDD. We therefore propose to increase DA release from ventral tegmental area neurons and thereby increase ventral striatal activity, which is reduced in anhedonia. For this purpose, we will combine rTMS applied over the left DLPFC with hedonic olfactory stimulation (i.e., odorants with pleasant hedonic value), both known to modulate the DA reward system.

- By stimulating the DLPFC with rTMS, we aim to enhance its feedback control over subcortical structures.

- By using odorants with positive hedonic value known to recruit/activate the reward circuit, we aim to enhance DA release and thereby increase ventral striatal activity which is reduced in anhedonia,

Based on evidence linking anhedonia to reduced DA transmission and blunted mesocorticolimbic network functional connectivity (Phillips et al., 2023), we hypothesize that rTMS would alleviate depressive symptoms through changes in functional and effective connectivity within DA-related brain regions.

We propose that the combined approach may be more effective in enhancing DA release, as both methods stimulate DA activity, resulting in greater improvements in anhedonia and a more pronounced reduction in depressive symptoms compared to rTMS alone.

## **Objectives**

### ***Primary objective***

The main objective is to investigate the acute clinical effect of the combination of rTMS and hedonic olfactory stimulation on depressive symptoms compared to rTMS alone, measured as the number of patients who achieved remission after the treatment (number of patients with a MADRS<sub>10</sub> < 10).

### ***Secondary objectives***

#### *Clinical outcomes*

We will assess the acute and long-term effects of the treatment on several clinical features of MDD: remission (MADRS<sub>10</sub> < 10) and response (reduction of at least 50% in MADRS<sub>10</sub> score), severity of self-rated depression (BDI<sub>13</sub>), physical and social anhedonia and apathy immediately after the treatment, after 1- month and 3-month follow-up.

#### *Behavioral outcome*

We will investigate the effect of the treatment on cognitive biases using a free viewing task (see 4.2.2.1 Eye tracking free- viewing task), at baseline, after 1, 5, and the 50 sessions of rTMS.

#### *Brain connectivity and activity assessments*

We will explore the effects of the treatment on brain connectivity and activity within the brain regions involved in the reward and olfactory processes. Additionally, we will also investigate the relationship between brain changes and clinical features changes.

### *Olfactory anhedonia*

Finally, our last objective will be to better characterize olfactory anhedonia (i.e., the impaired olfactory perception of pleasant odorants) by investigating its association with physical and social anhedonia, but also with early trauma. Olfactory anhedonia will be assessed before, immediately after treatment, after 1-month and 3-month follow-up through specific testing.

### **Trial design**

This is a prospective, randomized, double-blind, and parallel- group controlled trial. The study aims to compare the clinical benefits of two interventions: rTMS alone and rTMS combined with olfactory stimulation.

## **2.2. Material and Method**

### **Methods: Participants, intervention, and outcomes**

#### **Study setting**

This trial is a single-center study. All the patients will be recruited at Centre Hospitalier Le Vinatier (Lyon, France). Healthy volunteers, matched for sex and age, will also be recruited to compare several clinical and biological features at baseline. All measurements and interventions will be performed at the same site, to ensure a uniform and controlled study environment.

#### **Eligibility criteria**

##### *Patients with MDD*

To be eligible for the study, patients must meet the following criteria: be 18 years or older, have a primary diagnosis of single or recurrent non-psychotic major depressive disorder (unipolar or bipolar) episode according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) criteria, scored 20 or more on the 10-item Montgomery and Asberg Depressive Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Åsberg, 1979) and scored higher

than 2 on the MADRS anhedonia score (item #8). All patients should be able to speak and read French, and sign a written informed consent.

Patients with unipolar depression should be on stable antidepressant medication for at least 4 weeks prior to inclusion with no mood changes (after at least one previous treatment failure). Patients recruited for this study had a treatment-resistant depressive episode, defined as failure to respond to at least two antidepressant regimens despite adequate dosage, duration and adherence to treatment (McIntyre et al., 2023). Patients will remain on the same stable antidepressant medication throughout the trial without any changes. Benzodiazepines are not allowed.

Patients with bipolar depression should have treatment-resistant bipolar depression at enrolment, despite optimized mood-stabilizing treatment of adequate duration and dosage (for at least one month). Throughout the study period, patients will be on stable mono- or bi-therapy with mood stabilizers, without antidepressants or benzodiazepines (Bulteau et al., 2019).

Augmentation strategy with antipsychotics is allowed.

Participants will be not eligible if they have: anosmia [as verified by the European Test of Olfactory Capabilities (ETOC) (Thomas-Danguin et al., 2003)], whether congenital, or due to upper respiratory tract infection, nasal and/or sinus disease, brain injury or nasal surgery; neurological disorders; concurrent comorbid psychiatric disorders or substance abuse (except tobacco); contraindications to TMS (implanted medical devices or metallic foreign body in the head); contraindications to MRI; history of non-response to treatments based on sensory stimulation or rTMS; pregnant or breastfeeding mothers (controlled by urine pregnancy tests); a conservatorship or guardianship order.

Patients will be free to withdraw from the study without having to justify their decision. The principal investigator may end the patient's participation due to loss to follow-up, severe intercurrent pathology, modification/discontinuation of treatment, or change of diagnosis.

### *Healthy volunteers*

A total of 40 healthy volunteers will be recruited. They must meet the following criteria: be aged 18 years or older, be able to speak and read French and sign a written informed consent

before intervention procedure. They will be not included if they have: current or a history of psychiatric disorder (based on a structured interview with a trained psychiatrist), anosmia (as verified by the ETOC), a current pharmacological treatment, or contraindications to TMS.

## **Intervention**

All stimulations for therapeutic intervention will be delivered using a MagPro X100 (MagVenture, Mag2Health, France) equipped with a 65mm figure-of-eight coil with active cooling (MCF-Cool B65). Patients will be comfortably installed in a dedicated room for brain stimulation. During each session, the 3D T1-weighted images of all participants will be used for neuronavigation and the position and orientation of the coil will be monitored using a neuronavigation system (Syneika system, France).

At the first session, the primary motor cortex (M1) hand area will be located by identifying the optimal scalp site (hotspot) that elicits the largest amplitude of motor evoked potentials (MEPs) in the right hand's first dorsal interosseus (FDI) muscle for a given intensity. The resting motor threshold (rMT) will then be established as the lowest stimulation intensity to evoke at least 5 MEP of 50  $\mu$ V peak-to-peak amplitude from 10 consecutive (Rossini et al., 1994).

For the rTMS protocol, the coil will be positioned over the left DLPFC based on the individual anatomical T1-weighted MRI. The targeted left DLPFC will be identified based on a predefined identification by the Syneika neuronavigation system, i.e., the junction between areas BA9 and BA46, according to the algorithm proposed by Mylius et al. (2013). The exact same target will be maintained for each rTMS session to ensure precise and reproducible placement of the stimulation coil.

The rTMS protocol includes 50 sessions over 10 days (i.e., 5 sessions per working day, 1 h apart, for 2 weeks). Each session lasts 9min40 and involves 1,800 pulses at 90% rMT, delivered in bursts of 3 pulses at 50Hz, repeated at 200ms intervals for 2s (i.e., at 5 Hz). This particular rTMS protocol is called intermittent theta- burst stimulation (iTBS). A 2-second train of iTBS is repeated every 10 s (Cole et al., 2022).

In the iTBS combined with olfactory stimulation group, pleasant odorants will be delivered through passive diffusers placed in the room dedicated to the iTBS protocol, during the 9min40 treatment. During the inclusion phase, from the 20 odorants presented in a hedonic

olfactory test, 10 are considered as potentially diffusible during the treatment for two reasons: (1) they are known to be pleasant, (2) we have tested them so that they diffuse well and retain their pleasant odorant properties. Of these 10, 5 are single molecules known to be pleasant (Chalençon et al., 2022; Sezille et al., 2014) and 5 are blended odorants that are appreciated as much as single molecule odorants (Chen et al., 2022). The 3 highest rated odorants will be selected, and one will be randomly chosen and diffused at 20 Pa during each iTBS session using a heat diffusion system.

## **Outcomes**

### *Primary outcome*

The primary outcome is the number of patients meeting remission criteria within each post-treatment group. Remission is defined as a MADRS score of 10 or less (Zimmerman et al., 2004) on a scale of 0–60, assessed at the end of 50 iTBS sessions.

### *Other clinical and behavioral outcomes*

Several clinical and behavioral features will be assessed using:

- the 10-item MADRS total scores to assess depression severity.
- the number of responders, defined as those who show a reduction of at least 50% in their MADRS score.
- the 13-item Beck Depression Inventory (BDI) (Gould, 1982), to assess self-rated depression.
- the 11-item Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978), to assess manic states.
- the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 2003) to study early life adversity.
- the Chapman Social Anhedonia Scale and the Chapman Physical Anhedonia Scale (Chapman et al., 1976) to investigate respectively physical and social anhedonia.
- the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) (Snaith et al., 1995) to assess global anhedonia.
- the Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin et al., 1991) to assess apathy
- the Free-Viewing task (FVT) to assess cognitive biases, more precisely, early and sustained emotional attentional biases.

These outcomes will be assessed before and after the 50 iTBS sessions. The same outcomes will also be assessed at 1 and 3 months after treatment and compared between the two groups. In addition, the relationship between early life adversity and depression severity will be examined, as well as its association with the evolution of depressive symptoms and especially anhedonia.

#### *Neurobiological outcomes*

The brain connectivity and activity within the brain regions involved in the reward and olfactory circuitry will be explored through functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and dual-site transcranial magnetic stimulation protocol. This will be assessed before and after the treatment, and compared between the two groups. The relationship between changes in neurobiological outcomes and changes in clinical features will be also investigated.

#### *Olfactory anhedonia*

Olfactory anhedonia will be assessed using an olfactory test in which the hedonic value of odorants will be evaluated before and after the treatment, as well as at 1 and 3 months after the treatment, and compared between the two groups. The relationship between olfactory anhedonia and physical and social anhedonia will be investigated, as well as its association with early life adversity.

#### **Participants timeline**

Table 1 provides an overview of the schedule of enrolment, interventions, and assessments.

|                            | STUDY PERIOD      |            |                 |   |           |    |                    |
|----------------------------|-------------------|------------|-----------------|---|-----------|----|--------------------|
|                            | Patients with MDD |            |                 |   |           |    | Healthy volunteers |
|                            | Inclusion         | Allocation | Post-Allocation |   | Follow-up |    | Experimentation    |
| Timepoint (week)           | -1                | 0          | 1               | 2 | 6         | 14 | 1                  |
| <b>INCLUSION:</b>          |                   |            |                 |   |           |    |                    |
| Eligibility screen         | X                 |            |                 |   |           |    | X                  |
| Informed consent           | X                 |            |                 |   |           |    | X                  |
| Demographics               | X                 |            |                 |   |           |    | X                  |
| Allocation                 |                   | X          |                 |   |           |    | X                  |
| <b>INTERVENTIONS:</b>      |                   |            |                 |   |           |    |                    |
| iTBS alone                 |                   |            | ←————→          |   |           |    |                    |
| iTBS combine with odorants |                   |            | ←————→          |   |           |    |                    |
| <b>ASSESSMENTS:</b>        |                   |            |                 |   |           |    |                    |
| MADRS                      | X                 | X          |                 | X | X         | X  |                    |
| BDI                        |                   | X          |                 | X | X         | X  | X                  |
| CTQ                        |                   | X          |                 |   |           |    | X                  |
| Chapman scales             |                   | X          |                 | X | X         | X  |                    |
| SHAPS                      |                   | X          |                 | X | X         | X  | X                  |
| AES                        |                   | X          |                 | X |           |    | X                  |
| ETOC / hedonic perception  |                   | X          |                 |   |           |    | X                  |
| FVT                        |                   | X          |                 | X |           |    |                    |
| MRI                        |                   | X          |                 | X |           |    |                    |
| Dual-site TMS              |                   | X          |                 | X |           |    | X                  |

**Table 1. Schedule of the study.** iTBS: intermittent Theta Burst Stimulation; MDD: Major Depressive Disorder; MADRS: Montgomery and Asberg Depressive Rating Scale; BDI: Beck Depression Inventory; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale; AES: Apathy Evaluation Scale; ETOC: European Test of Olfactory Capabilities; FVT: Free-Viewing Task; MRI: Magnetic Resonance Imagery; TMS: Transcranial Magnetic Stimulation.

## Sample size

### Patients with MDD

The sample size was estimated using EasyMed online software (<https://easymedstat.fr>), with an a priori power analysis based on a comparison of two binomial proportions (approximation of arcsin).



We expect an approximately twofold increase in the remission rate for the iTBS combined with olfactory training group, compared to the iTBS alone group. This expectation is based on results from similar protocols using dual activation of the same neural network, such as the combination of high-frequency rTMS and visual smoking cues in individuals with tobacco use disorder, which reported 1.8-fold higher remission rate in the combination group than in the rTMS group alone (Dinur-Klein et al., 2014), and deep TMS with exposure in patients with post-traumatic stress disorder (Isserles et al., 2013), which reported a 3.5-fold higher response rate in the combination group than in the rTMS alone group.

Based on previous studies investigating the clinical efficacy of rTMS in treatment-resistant depression in both RCTs (Vida et al., 2023) and naturalistic settings (Bouaziz et al., 2023), we predict an approximate remission rate of 30% for the iTBS alone group. Thus, the expected remission rate for the iTBS combined with olfactory training group is estimated to be 60%. With a chi-squared test, an  $\alpha$  risk of 5%, and a  $\beta$ -power of 80%, a total of 74 MDD patients (37 per group) are required to be included.

As all patients enrolled in this trial will receive active treatment, we anticipate a low attrition rate (7%) and therefore plan to recruit a total of 80 patients with MDD (40 per group).

### *Healthy volunteers*

In order to provide evidence of impaired effective connectivity during odors perception in patients with major depressive disorder (MDD) compared to participants without a psychiatric disorder, a total of 40 healthy volunteers will be included in the study.

The final sample of the study will consist of 120 participants: 40 patients with MDD in the iTBS alone group, 40 patients with MDD in the iTBS combined with olfactory training group and 40 healthy volunteers.

## **Recruitment**

### *Patients with MDD*

Patients will be recruited from specialized units for treatment-resistant depression and bipolar disorder at Le Vinatier, psychiatric hospital (Regional Expert centers). These units

provide consultation to a large number of patients, from which the patients will be recruited. In addition, several recruitment strategies will be used, including flyers/brochures/posters, emails and websites/social media pages dedicated to patient recruitment in relation with the URPS Laboratoire participatif, AURA region.

### *Healthy volunteers*

To recruit the healthy controls, several calls for participation will be relayed by: posters in public places, publications on social network and websites, emails send to specific diffusion lists.

## **Methods: Assignment of intervention**

### **Sequence generation**

Patients will be randomly assigned (1:1) to receive either iTBS alone or iTBS combined with pleasant olfactory stimulation. Computer-generated random numbers using the Sealed Envelope platform (<https://www.sealedenvelope.com>) will be used to generate the allocation sequence. Block of 2, 4, and 6 will be used to stratified the randomization.

### **Allocation concealment mechanism**

The allocation sequence will be handled by an independent person from the Administrative Department of the Hospital to ensure that it is not disclosed to those responsible for enrolling and allocating patients.

### **Implementation**

All the included participants will be assigned to a unique anonymous identification code, consisting of the group assignment number, the inclusion number and the patient's initials (first letter of last name and first letter of the first name). The person providing care will then administer the appropriate treatment associated with the inclusion number, according to the order of assignment.

## **Blinding**

To ensure that patients are blinded to the allocated treatment, the information notice distributed to patients will state that odorants will be diffused during the TMS sessions, but at either a supraliminal or subliminal concentration, meaning that it may be normal not to smell anything. In addition, both the clinicians who complete the clinical scales and the researchers who analyze the data will be blinded to the allocation.

## **Methods: Data collection, management, and analysis**

### **Data collection methods**

#### **Plans for assessment and collection of outcomes**

The clinician-rated questionnaires will be scored by experienced psychiatrists who have undergone training to ensure homogeneity of scoring across raters. It is noteworthy that these scales are commonly used in research in the field of depression, and that all the psychiatrist-raters are experts in the treatment of depression.

## **Description of clinical scales and assessment tools**

### **Clinical Assessments**

#### *Symptoms severity*

The MADRS is a clinician-rated questionnaire designed to assess the depression severity through 10 items. Each item has six levels of severity. Depression severity is also measured by a self-rated questionnaire, the 13-item BDI, in which participants will rate each item on a severity scale from 0 to 3. Manic states severity will be assessed with the 11-item YMRS. The total score can range from 0 to 60 (with 7 items rated 0 to 4, and 4 items rated 0 to 8).

#### *Early life adversity*

Childhood trauma and maltreatment negatively affect rTMS- left DLPFC treatment outcome in patients with MDD (Hu et al., 2021). Therefore, the short form of the CTQ will be used, which includes 28 items, rated from 0 to 5 according to the occurrence of the event

experienced. It allows to identify 5 different types of trauma: emotional neglect, physical neglect, emotional abuse, physical abuse, and sexual abuse. Subtotals can be calculated for each type of trauma to provide a nuanced understanding of the participant's childhood trauma experiences.

### *Anhedonia*

Physical and social anhedonia will be assessed using the Chapman Social Anhedonia Scale (SAS) and the Chapman Physical Anhedonia Scale (PAS). The SAS is a 40-item dichotomously scored self-report questionnaire measuring social anhedonia which reflects a preference for solitary activities. Scores can range from 0 to 40, with higher scores indicating a reduced ability to experience pleasure from social and interpersonal experiences. The PAS is a 61-item dichotomously scored self-report questionnaire that measures physical anhedonia which refers to the inability to experience pleasures from stimuli such as food, touch, smell, sex, temperature, movement, sound and physical sensations. Scores range from 0 to 61, with higher scores indicating a reduced pleasure from physical stimuli.

The second assessment tool is the SHAPS, a 14-item self-report questionnaire. Participants rate their agreement with statements using "strongly disagree," "disagree," "agree," or "strongly agree." Scores range from 0 to 14, with higher scores indicating greater levels of anhedonia.

### *Apathy*

The Apathy Evaluation Scale (AES) has been developed to quantify and characterize apathy in adults. The scale consists of 18 items assessing the emotional, cognitive and behavioral aspects of apathy in the month prior to the assessment. The rating is based on a 4-point Likert scale, with 1 corresponding to "not at all true" and 4 corresponding to "very true." The version used in this study is the one completed by the participants themselves (AES-S).

### *Olfactory capabilities*

The European Test of Olfactory Capabilities (ETOC) will be used to assess the ability to identify and detect odorants. This test involves the presentation of 16 odorants at supraliminal concentrations. In each trial, 4 tubes are presented to the participants, only one of which contains the odorant. The aim of the task is to identify the tube containing the odorant, followed by identifying the specific odorant from a set of 4 propositions. Both tests are scored out of 16.

### *Olfactory anhedonia*

In addition, an olfactory hedonic judgment test will be assessed. It consists of the presentation of 20 odorants (with different hedonic value, from pleasant to unpleasant), 15 of which are monomolecular at a concentration of 20 Pa: isoamyl acetate, 2-phenylethanol, benzaldehyde, L-carvone, linalool, trans-anethol, benzyl-acetate, eucalyptol, cis-3-hexanol, citronellol, D-limonene, eugenol, n-caproic acid, trimethylamine, butyric acid, thioglycolic acid, and 5 are blended odorants: lemon / sweet orange / rosemary / bergamot / bitter orange / tree leaf / lavender / clary sage, linalool / d-limonene / linalyl acetate / beta-caryophyllene / beta-pinene / citral / geraniol / alphapinene / eucalyptol / l-beta-bisabolene / menthone / geranyl acetate / 2,6-dimethyl-5-heptenal / terpinolene, sweet orange / lavender / rosemary / bergamot / basil, vanilla extract / orange/ ylang-ylang, and ylang-ylang / palmarosa / sweet orange / isoeugenol.

Participants will be allowed to freely smell each odorant presented in a randomized order. Then, participants will be asked to rate each odorant in terms of liking (“Is the smell pleasant?”), wanting (“Do you want to smell it again?”), intensity (“Is the smell intense?”), familiarity (“Is the smell familiar?”) (Chalençon et al., 2022). Each odorant will be rated on an analog scale ranging from 1 to 9 (1 for “Not at all,” 5 for “Neutral,” and 9 for “Extremely”).

## ***Behavioral assessment***

### *Eye tracking free-viewing task*

The Free Viewing Task (FVT) will assess attentional emotional bias before the treatment and after 1, 5, and 50 rTMS sessions, as it correlates with depression severity (Imbert et al., 2024). This makes it a relevant outcome to evaluate before and after treatment, providing objective measures of improvement. In the task, pairs of faces: one emotional (happy or sad) and one neutral, are presented randomly for 3,500ms to the right and left of a fixation cross. The inter-stimulus interval is randomized among 1,250, 1,500, or 1,750ms, and the next pair appears only when the participant fixates on the cross. A total of 32 pairs (16 happy- neutral, 16 sad-neutral pairs), with 16 different identities (8 males, 8 females), will be presented. The faces are extracted from the FACES database (Ebner et al., 2010).

Throughout the task, gaze position and eye movements are recorded using an eye-tracking system (SMI SensoMotoric Instruments with BeGaze 3.6.52, Teltow, Germany).

We will assess early and sustained attention allocation using eye-movement recordings. Sustained attention will be measured by dwell time (DT), the total time spent fixating on faces. The emotional bias score will be the difference between DTs for emotional and neutral faces. Early attention will be measured by the orientation of the first saccade, the first face the participant looks at. The laterality quotient will be the difference between the number of first saccades to emotional vs. neutral faces, divided by the total trials. Positive values indicate a bias toward emotional faces; negative values indicate a bias toward neutral faces.

## ***Neurobiological investigations***

### *Functional connectivity with Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

The MRI sequences will include, for anatomical measurements, a sagittal 3D T1-weighted sequence that will be acquired in about 8 min. The standardized parameters will ensure good contrast and whole-brain coverage with 0.8-mm isotropic resolution. A fieldmap will be acquired to correct for geometrical distortions induced by the EPI sequence. For functional measurements through changes in BOLD T2\*-weighted signals, a 2D axial gradient echo EPI sequence will be acquired in 12 min. The standardized parameters will ensure maximum brain coverage with 2.7 mm isotropic voxels, a repetition time equal to 1.7 s, and 420 repetitions

for ensuring statistical significance could be reached during the following analyses. Participants will be instructed to keep their eyes closed during the functional acquisition.

All MRI acquisitions will be performed at the CERMEP Multimodal Imaging Platform (Lyon, France) using a 3- Tesla MR Siemens Prisma scanner with a 64-channel head coil.

Imaging data will be pre-processed and analyzed according to the latest standard procedures available at the time of analysis.

#### *Effective connectivity with Dual-site transcranial magnetic stimulation*

The MagStim 200<sup>2</sup> BiStim<sup>2</sup> dual-site TMS (MagStim, United Kingdom), connected to two 40 mm figure-of-eight coils, will be used to probe effective connectivity from the left DLPFC to the left M1 both at rest and during odor perception (pleasant and unpleasant odorants) sent using an olfactometer (Wang et al., 2020; Neige et al., 2023). When the olfactometer (Sezille et al., 2013) detects the exhalation phase, it initiates an airflow through tubes containing the odorant for 6 seconds. This odorant-charged airflow is delivered to the participant via nasal canula. At 600 ms following the onset of the inhalation phase, which represents the maximum conscious representation of the odorant (Kato et al., 2022), the olfactometer trigs the TMS to deliver a pulse to the DLPFC. After a brief delay, a trigger is sent to the TMS connected to M1 to administer a pulse.

This measure will be realized before and after the 50 sessions of iTBS. Motor-evoked potentials (MEP) will be recorded using surface electromyography (BIOPAC, United States of America) from the right FDI. The conditioned MEP peak-to-peak amplitude evoked by dual-site TMS will be compared to the MEP amplitude evoked by TMS applied over M1 alone (see Neige et al., 2023) for the detailed protocol of this experiment.

## ***Plans to promote participant retention and complete follow-up***

### *Patients with MDD*

To encourage adherence to the protocol and to compensate for the time spent in the hospital, participants will receive 150 euros to cover travel, food expenses, and MRI sessions. The given amount will depend on the number of visits attended.

To minimize loss to follow-up, each participant will receive an individualized schedule of all visits at the beginning of their inclusion. Additionally, the research assistant will contact participants a few days before their scheduled appointments as a reminder.

### *Healthy volunteers*

A single visit is planned for healthy volunteers, thus limiting the loss rate. They will receive 50 euros for their participation in the study, with a further 10 euros to cover travel costs.

## **Data management**

Sociodemographic and clinical data will be collected using a Case Report Form (CRF) that is stored in a secure cabinet. All the data will be reported in a secure tabular file stored on a secure server. Two-person double checks will be performed to verify the accuracy of the reported data.

MRI data will be accessible via the secure server of the neuroimaging platform and will be stored on the hospital's server.

## **Statistical methods**

### ***Statistical methods for analyzing primary and secondary outcomes***

Statistical analysis will be performed using R studio (Boston, USA, with the latest version at the time of the analysis) by an experimenter blinded to treatment allocation. The alpha threshold will be fixed at 0.05. Parametric tests will be performed only when the assumptions for their application are met, otherwise, non-parametric tests will be performed.



### *Participants characteristics at inclusion*

Baseline differences between the two groups in terms of socio- demographic factors (age, gender, educational level, laterality, smoking status) and clinical characteristics (depression severity, illness duration, episode duration, treatment, level of early life adversity) will be analyzed using independent samples t-tests and chi-squared tests or non-parametric tests depending on the distribution of the data.

### *Clinical data analysis*

The proportion of remissions and responses will be investigated using chi-squared tests or Fisher's exact test. Changes in scores of depression severity, anhedonia and olfactory capabilities over the study period within the two groups will be analyzed using a mixed 2-way repeated measures ANOVA (GROUP\*TIME) or a generalized linear mixed model depending on the distribution of the data. Pearson correlations will be performed to examine the relationship between olfactory anhedonia and pre-treatment physical and social anhedonia, as well as the relationship between childhood trauma severity and response to treatment, the relationship between childhood trauma severity and anhedonia (physical, social, and olfactory), and the relationship between childhood trauma severity and depression severity. Type of medication and type of depression (unipolar vs. bipolar) will be included in the analysis. We did not expect differences in response between patients with unipolar and bipolar depression.

### *Behavioral data analysis*

Changes in early and sustained attention within the two groups will be investigated using a mixed 2-way repeated measures ANOVA (GROUP\*TIME) or a generalized linear mixed model, depending on the distribution of the data. Pearson correlations will be performed to examine the relationship between changes in depression severity and changes in emotional attentional biases.

### *Neurobiological data analysis*

The fMRI data will be preprocessed and analyzed according to the most recent standard procedures in the field available at the time of analysis. For the dual-site TMS protocol, a ratio of the MEP amplitude evoked by the dual-site TMS to the MEP amplitude evoked by single TMS over M1 will be performed. This ratio will be analyzed using a mixed 2-way repeated measures ANOVA (GROUP\*TIME) or a generalized linear mixed model depending on the distribution of the data. Pearson correlations or multiple linear regressions will be performed between neurobiological and clinical and behavioral data.

### ***Withdrawals and Missing data***

All participants will be included in an intention-to-treat (ITT) analysis, based on their initial group assignment, even if they withdraw or fail to complete the study. For withdrawn participants, their data will still be analyzed as if they completed the study, and missing data will be imputed using the Last Observation Carried Forward (LOCF) method. Only patients with a pre-treatment evaluation and at least one post-treatment evaluation will be included in the analysis.

### **Methods: Monitoring**

#### **Data monitoring**

#### ***Composition of data monitoring committee***

The study sponsor will oversee data monitoring and schedule several monitoring visits throughout the study: one after the first inclusion and one annually thereafter.

#### ***Interim analysis***

Given the pilot nature of this study, we plan to conduct an interim efficacy analysis when 40 patients (50% of the total sample) have been included. This analysis will allow for the earliest detection of the benefit of adding hedonic olfactory stimulation, thus accelerating its availability to patients. During this interim analysis, the same primary and secondary analyses

will be performed as at the end of the study. To reduce a type I error (related to  $\alpha$ -risk inflation), the spending function of  $\alpha$  risk proposed by O'Brien and Fleming (1979) will be used, with a stopping boundary (expressed in P-value) set at 0.005 for the interim analysis and 0.048 for the final analysis (Schulz and Grimes, 2005). The study will be stopped if a statistically significant difference in remission rates between the two groups is observed immediately after treatment. No futility analysis is planned.

### **Harms**

Safety assessment will be conducted in accordance with French law. Adverse events attributable to treatment will be verified, assessed and categorized by the principal investigator in the appropriate section of the CRF. This includes any adverse events observed by the investigator as well as any adverse events reported by the participant.

### **Auditing**

By signing the protocol, the investigator agrees that the sponsor, its representative and regulatory agencies have direct access to its study records for the purpose of an audit or an inspection. These personnel, bound by professional secrecy, will not divulge any personal identity or any personal medical information. In all cases, the sponsor will assist the investigator in preparing for an inspection by a regulatory authority.

### **Ethics and dissemination**

#### **Research ethics approval**

This trial involving human participants has been reviewed and approved by ethics committee on 14 November 2022 (CPP IDF VII 2022-A1967-36). The study and has been registered on ClinicalTrial.gov (trial registration number NCT05661383) before its completion on 12 December 2022.

## **Consent**

The study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Before consent is obtained, each patient will receive an information notice explaining, in comprehensible terms, the purpose of the study, the course of the study, associated risks and benefits, as well as their right to refuse to participate in the study and to withdraw at any time. An inclusion visit will be then scheduled, during which the investigator will reiterate this information and answer any questions the participant may have. Only after ensuring complete understanding, written informed consent will be obtained from a psychiatrist involved in the study. Both parties will sign copies of the consent form, with one copy given to the participant and the other kept by the investigator.

## **Confidentiality**

All participant-related information will be collected in a paper CRF and reported in an electronic database. The data flow has been declared and approved by the CNIL (National Data Privacy Commission). To ensure confidentiality, all participant documents will be anonymized and will display only an ID code consisting of the treatment group number, serial number and patient initials.

## **Declaration of interest**

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

## **Access to data**

The study sponsor will have full access to the final data set at the end of the trial. Anonymized data will be made available to those responsible for statistical analysis and may be shared with other researchers upon reasonable request and in accordance with EU regulation - GDPR.

### **Ancillary and post-trial care**

Patients will remain under double-blind throughout the follow-up period with no change in treatment. Follow-up will be carried out for a period of 3 months. After inclusion, patients may not participate in any other clinical research will be permitted during the study.

### **Dissemination policy**

#### ***Communication of trial results***

Results will be presented at national and international scientific meetings and conferences. Articles will be submitted to international peer-reviewed journals. Anonymized dataset may be shared with other scientists upon reasonable request. The sponsor of the study and the funders play no role in the design of the study, no role during its execution, analyses, interpretation of the data, or decision to publish the results.

#### ***Authorship***

JB and NM designed the study and lead the protocol development. JB was responsible for the global methodology, NM and MB for the olfactory methodology and CN for the dual-site TMS methodology. CN, LI and MD will perform the experiments and statistical analysis. LI and CN wrote the first draft of the manuscript and all authors contributed to and approved the final version of the manuscript.

#### ***Plans to give access to the full protocol, participant level-data and statistical code***

This manuscript is the full protocol of the study. Anonymized dataset and statistical code may be shared with other scientists upon reasonable request.

## **2.3. Discussion**

Thirty percent of individuals suffering from MDD are resistant to pharmacological treatments, underscoring the urgent need for novel therapeutic alternatives to treat depression. rTMS has been proposed as an innovative tool to alleviate depressive symptoms. Although approved by

health authorities in certain countries for the treatment of major depression, the considerable heterogeneity in clinical response leaves much room for optimizing its application in clinical settings. Here, we propose the first randomized, double-blind, controlled trial to investigate clinical and biological effects of the combination of hedonic olfactory and brain stimulations.

The iTBS protocol proposed in this study seems to be appropriate, considering that other studies have already shown its efficacy on depressive symptoms (Duprat et al., 2016; Cole et al., 2022; Wilkening et al., 2022), its safety across numerous psychiatric condition (Caulfield et al., 2022; Brunelin et al., 2022) and that accelerated protocols allows a better access to treatment for patients (Mondino et al., 2021). The use of pleasant odorants to modulate neural activity within the reward system is grounded in the close connection between this system and the olfactory one, through structures like the olfactory tubercle. Moreover, stimulation of the left DLPFC is thought to result in the release of subcortical DA (Fonteneau et al., 2018; Brunelin et al., 2011; Strafella et al., 2001), which may help stimulate the reward circuitry.

The knowledge gained from in this project will strengthen the development of more effective NIBS strategy and pave the way for the establishment of NIBS combined with olfactory training as a safe, effective, and easily accessible treatment for patients with both unipolar and bipolar major depressive episode.

In addition, anhedonia can also be considered as a transdiagnostic symptom that is common to psychiatric disorders, including schizophrenia and post-traumatic stress disorder. From this perspective, a similar protocol could potentially be applied to address this symptom across a range of psychiatric conditions.

Finally, this study will provide a better understanding of the mechanisms and pathophysiology of major depressive episodes and depressive symptoms (especially anhedonia), as well as the mechanisms of action of rTMS. Dual-coil TMS, iTBS protocol and fMRI will allow us to better understand the role of the DLPFC in anhedonia.

### **Limitation**

Ensuring that participants are blind to their assigned group is a major limitation. To limit this bias, participants are informed that the odorants may be at a supraliminal or infraliminal

concentration, which could explain the difference in perception. This approach ensures that the participant believes in the presence of an odorant. To maintain the evaluators' blindness, participants are asked not to share their feelings about the treatment.

Finally, we are constantly in an environment rich in sensory stimuli, and the design of this study does not allow us to control for patients' previous exposure to odorants or other forms of sensory stimuli. However, the verification of the absence of anosmia, the fixed list of odorants presented, the selection of the three most appreciated odorants, and the time-limited exposure to odorants during the iTBS sessions provide a clear methodological control for this study.

### **Ethics statement**

This trial involving human participants has been reviewed and approved by ethics committee on 14 November 2022 [Comité de protection des personnes CPP Ile de France (IDF) VII 2022-A1967-36]. The study and has been registered on ClinicalTrial.gov (NCT05661383) before its completion on 12 December 2022. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation in this study was provided by the participants' legal guardians/next of kin.

### **Author contributions**

LI: Conceptualization, Data curation, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. CN: Conceptualization, Investigation, Methodology, Resources, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. MD: Data curation, Formal analysis, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. MB: Software, Supervision, Writing – review & editing. NM: Conceptualization, Funding acquisition, Resources, Supervision, Writing – review & editing. JB: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing.

## **Funding**

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This study was supported by the Fondation de France #00123049/WB-2021- 35902 (JB and NM), the Agence Nationale de la Recherche (ANR) #AAPG 2023-CE17-COBRA (JB and NM), the Fondation Pierre Deniker (CN), and the Congrès Français de Psychiatrie (MD). The sponsor of the study played no role in the design of this study and no role during its execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results. The funder of the study had no role in study design, data collection, data interpretation, or writing of the report.

## **Acknowledgments**

The authors thank the Clinical Research Associate study nurses, Delphine Janin and Imelda Hegron for providing the stimulations sessions (CH Le Vinatier, Lyon), and Danielle Ibarrola and Franck Lambertson of the neuroimaging platform for the acquisition of MRI (CERMEP, Lyon). The authors would like to thank Drs Jean-François Costmale-Lacoste (URPS Laboratoire participatif, AURA region), Julien Eche and Filipe Galvao who are responsible for recruiting participants and conducting clinical assessments as well as Anna Athanassi and Christelle Daude for preparing the olfactory tests.

## **Conflict of interest**

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

The author(s) declared that they were an editorial board member of Frontiers, at the time of submission. This had no impact on the peer review process and the final decision.

## **Publisher's note**

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the



reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

### List of abbreviations

BDI: 13-item Beck Depression Inventory; CNIL: National Data Privacy Commission; CRF: Case Report Form; DA: dopamine; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex ; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition; ETOC: European Test of Olfactory Capabilities; FDI: first dorsal interosseous; fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging; iTBS: intermittent theta burst stimulation; M1: motor cortex; MADRS: Montgomery and Asberg Depressive Rating Scale; MDD: Major Depressive Disorder; MEP: Motor-evoked potentials; NIBS: non-invasive brain stimulation; PAS: Physical Anhedonia Scale; PFC: prefrontal cortex; rMT: resting motor threshold; rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; SAS: Social Anhedonia Scale; SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale.

### Reference

- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., ... & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.*, 27(2), 169-190.
- Bouaziz, N., Laidi, C., Bulteau, S., Berjamine, C., Thomas, F., Moulrier, V., ... & Rotharmel, M. (2023). Real world transcranial magnetic stimulation for major depression: A multisite, naturalistic, retrospective study. *Journal of Affective Disorders*, 326, 26-35.
- Brunelin, J., Szekely, D., Costes, N., Mondino, M., Bougerol, T., & Saoud, M. (2011). Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C] raclopride PET case study. *Schizophr. Res.*, 131(1-3), 264-265.
- Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., ... & STEP Group. (2014). The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain stimulation*, 7(6), 855-863.
- Brunelin, J., Bouaziz, N., Dollfus, S., Kallel, L., Jardri, R., Rachid, F., & Mondino, M. (2022). Safety of "accelerated" rTMS protocols with twice-daily sessions in patients with schizophrenia—A comment on Caulfield et al. *J. Psychiatr. Res.*, 156, 754-757.
- Bulteau, S., Beynel, L., Marendaz, C., Dall'igna, G., Peré, M., Harquel, S., Chauvin, A., Guyader, N., Sauvaget, A., Vanelle, J.M., Polosan, M., Bougerol, T., Brunelin, J., Szekely, D. (2019). Twice-daily neuronavigated intermittent theta burst stimulation for bipolar depression: A Randomized Sham-Controlled Pilot Study. *Neurophysiol Clin.* 49(5):371-375.

- Canbeyli, R. (2022). Sensory stimulation via the visual, auditory, olfactory and gustatory systems can modulate mood and depression. *Eur. J. Neurosci.*, 55(1), 244-263.
- Caulfield, K. A., Fleischmann, H. H., George, M. S., & McTeague, L. M. (2022). A transdiagnostic review of safety, efficacy, and parameter space in accelerated transcranial magnetic stimulation. *J. Psychiatr. Res.*, 152, 384-396.
- Caulfield, K. A., & Brown, J. C. (2022). The problem and potential of TMS'infinite parameter space: a targeted review and road map forward. *Front. Psychiatry*, 13, 867091.
- Chalençon, L., Thevenet, M., Noury, N., Bensafi, M., & Mandairon, N. (2022). Identification of new behavioral parameters to assess odorant hedonic value in humans: A naturalistic approach. *J. Neurosci. Methods*, 366, 109422.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.*, 85(4), 374.
- Chen, J., Zhang, N., Pei, S., & Yao, L. (2022). Odor perception of aromatherapy essential oils with different chemical types: Influence of gender and two cultural characteristics. *Frontiers in Psychology*, 13, 998612.
- Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., & Thuerauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—a pilot study in major depression. *Neuroscience letters*, 471(3), 139-143.
- Cole, E. J., Phillips, A. L., Bentzley, B. S., Stimpson, K. H., Nejad, R., Barmak, F., ... & Williams, N. R. (2022). Stanford neuromodulation therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 179(2), 132-141.
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., & Zangen, A. (2014). Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 76(9), 742-749.
- 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 Stimul.*, 11(2), 337-345.
- Ducasse, D., Dubois, J., Jaussent, I., Azorin, J. M., Etain, B., Gard, S., ... & Courtet, P. (2021). Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: A 3-year prospective study. *Depress Anxiety*, 38(1), 17-27.
- Duprat, R., Desmyter, S., van Heeringen, K., Van den Abbeele, D., Tandt, H., Bakic, J., ... & Baeken, C. (2016). Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission?. *J. Affect. Disord.*, 200, 6-14.
- Ebner, N. C., Riediger, M., & Lindenberger, U. (2010). FACES—A database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: Development and validation. *Behav. Res. Methods*, 42, 351-362.
- Fonteneau, C., Redoute, J., Haesebaert, F., Le Bars, D., Costes, N., Suaud-Chagny, M. F., & Brunelin, J. (2018). Frontal transcranial direct current stimulation induces dopamine release in the ventral striatum in human. *Cereb. Cortex*, 28(7), 2636-2646.

- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2(2), 59-72.
- Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 10(3), 291-299.
- Gould, J. (1982). A psychometric investigation of the standard and short form Beck Depression Inventory. *Psychol. Rep.*, 51(3\_suppl), 1167-1170.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... & Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 63(4), 369-376.
- Hu, Y. T., Hu, X. W., Han, J. F., Zhang, J. F., Wang, Y. Y., Wolff, A., ... & Northoff, G. (2021). Childhood trauma mediates repetitive transcranial magnetic stimulation efficacy in major depressive disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 271(7), 1255-1263.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Res. Rev.*, 56(1), 27-78.
- Imbert, L., Neige, C., Moirand, R., Piva, G., Bediou, B., Vallet, W., & Brunelin, J. (2024). Eye-tracking evidence of a relationship between attentional bias for emotional faces and depression severity in patients with treatment-resistant depression. *Sci. Rep.*, 14(1), 12000.
- Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder—a pilot study. *Brain stimulation*, 6(3), 377-383.
- Kato, M., Okumura, T., Tsubo, Y., Honda, J., Sugiyama, M., Touhara, K., & Okamoto, M. (2022). Spatiotemporal dynamics of odor representations in the human brain revealed by EEG decoding. *PNAS*, 119(21), e2114966119.
- Kelly, C. A., Freeman, K. B., & Schumacher, J. A. (2022). Treatment-resistant depression with anhedonia: integrating clinical and preclinical approaches to investigate distinct phenotypes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 136, 104578.
- 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). *Clin. Neurophysiol.*, 131(2), 474-528.
- Liu, B., Zhang, Y., Zhang, L., & Li, L. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*, 14(1), 1-9.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.*, 38(2), 143-162.
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., ... & Maj, M. (2023). Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394-412.

- Midroit, M., Chalençon, L., Renier, N., Milton, A., Thevenet, M., Sacquet, J., ... & Mandairon, N. (2021). Neural processing of the reward value of pleasant odorants. *Curr. Biol.*, 31(8), 1592-1605.
- Mondino, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2021). Moving to accelerated protocols of tDCS in schizophrenia: a case report. *Brain Stimul.*, 14(4), 822-824.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry*, 134(4), 382-389.
- Mylius, V., Ayache, S. S., Ahdab, R., Farhat, W. H., Zouari, H. G., Belke, M., ... & Lefaucheur, J. P. (2013). Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage*, 78, 224-232.
- Neige, C., Imbert, L., Dumas, M., Athanassi, A., Thévenet, M., Mandairon, N., & Brunelin, J. (2023). Combining a Breath-Synchronized Olfactometer with Brain Simulation to Study the Impact of Odors on Corticospinal Excitability and Effective Connectivity. *Jove*, (203).
- Neige, C., Imbert, L., Beynel, L., Fivel, L., Mondino, M., Brunelin, J. (2024). Dual activation of the reward system using sensory-based intervention and non-invasive brain stimulation in depression: a way to move forward? *Med. Hypotheses*, 111403
- O'Brien, P. C., & Fleming, T. R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 549-556.
- Peciña, M., Sikora, M., Avery, E. T., Heffernan, J., Peciña, S., Mickey, B. J., & Zubieta, J. K. (2017). Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression: Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. *European Neuropsychopharmacology*, 27(10), 977-986.
- Phillips, R. D., Walsh, E. C., Zürcher, N. R., Lalush, D. S., Kinard, J. L., Tseng, C. E., et al. (2023). Striatal dopamine in anhedonia: A simultaneous [11C]raclopride positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging investigation. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 333:111660. doi: 10.1016/j.pscychresns.2023.11 1660
- Pogarell, O., Koch, W., Pöpperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Mulert, C., ... & Padberg, F. (2007). Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 156(3), 251-255.
- Pogarell, O., Koch, W., Pöpperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Zwanzger, P., ... & Padberg, F. (2006). Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J. Psychiatr. Res.*, 40(4), 307-314.
- Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., & De Araujo, I. E. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 18(3), 695-703.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., ... & Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 91(2), 79-92.

- Sabiniewicz, A., Hoffmann, L., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Symptoms of depression change with olfactory function. *Scientific reports*, 12(1), 5656.
- Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2005). Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *The Lancet*, 365(9471), 1657-1661.
- Sezille, C., Fournel, A., Rouby, C., Rinck, F., & Bensafi, M. (2014). Hedonic appreciation and verbal description of pleasant and unpleasant odors in untrained, trainee cooks, flavorists, and perfumers. *Frontiers in psychology*, 5, 12.
- Sezille, C., Messaoudi, B., Bertrand, A., Jousain, P., Thévenet, M., & Bensafi, M. (2013). A portable experimental apparatus for human olfactory fMRI experiments. *J. Neurosci. Methods*, 218(1), 29-38.
- Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.*, 21, 1-10.
- Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith–Hamilton Pleasure Scale. *Br. J. Psychiatry*, 167(1), 99-103.
- 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. *J. Neurosci.*, 21(15), RC157.
- Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., ... & Dumont, J. P. (2003). Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology*, 41(3), 134-151.
- Vedeniapin, A., Cheng, L., & George, M. S. (2010). Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal rTMS for treatment resistant depression. *Brain Stimul.: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 3(4), 207-210.
- Vida, R. G., Sághy, E., Bella, R., Kovács, S., Erdősi, D., Józwiak-Hagymásy, J., ... & Voros, V. (2023). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC Psychiatry*, 23(1), 545.
- Wang, Y., Cao, N., Lin, Y., Chen, R., & Zhang, J. (2020). Hemispheric differences in functional interactions between the dorsal lateral prefrontal cortex and ipsilateral motor cortex. *Front. Hum. Neurosci.*, 14, 202.
- Wilkening, J., Witteler, F., & Goya-Maldonado, R. (2022). Suicidality and relief of depressive symptoms with intermittent theta burst stimulation in a sham-controlled randomized clinical trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(6), 540-556.
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *British Journal of Psychiatry*. 133(5):429-435.
- Zimmerman, M., Posternak, M. A., & Chelminski, I. (2004). Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J.Clin. Psychiatry*, 65(2), 163-168.

### 3. Résultats préliminaires

A ce jour, 24 sujets atteints de dépression résistante et 19 participants contrôles ont été inclus dans l'étude.

#### 3.1. Comparaison entre patients atteints de dépression et participants contrôles

Les données sociodémographiques et cliniques des groupes « patient » et « contrôle » sont décrites dans le Tableau 2.

##### 3.1.1. Données sociodémographiques

Concernant les données sociodémographiques, le groupe des patients est composé de 12 femmes et 12 hommes, avec une moyenne d'âge de 41 ans ( $\pm 14$ ) et un niveau d'études moyen de 15 ( $\pm 2,6$ ). Le groupe contrôle compte 9 femmes et 10 hommes, avec une moyenne d'âge de 42 ans ( $\pm 13$ ) et un niveau d'études moyen de 16,8 ( $\pm 2,2$ ).

##### 3.1.2. Symptômes dépressifs

En ce qui concerne les symptômes dépressifs, le score moyen à l'échelle MADRS (évaluation clinique réalisée par un psychiatre, mesurant la sévérité des symptômes dépressifs) est de 30 ( $\pm 5,6$ ) dans le groupe des patients, indiquant une dépression d'intensité modérée. Les scores à la BDI (*Beck's Depression Inventory*) (auto-questionnaire évaluant l'état dépressif) sont de 20 ( $\pm 4$ ) chez les patients, contre 1,8 ( $\pm 1,7$ ) chez les participants contrôles.

### 3.1.3. Traumatismes précoces

L'évaluation des traumatismes précoces par la CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*) permet de distinguer 5 types de traumatismes et de calculer un score global. Dans le groupe des patients, les scores moyens sont de 8 ( $\pm 3$ ) pour les négligences physiques, 14 ( $\pm 4$ ) pour les négligences émotionnelles, 7 ( $\pm 3$ ) pour les abus physiques, 11 ( $\pm 4$ ) pour les abus émotionnels, et 6 ( $\pm 3$ ) pour les abus sexuels, avec un score total moyen de 45 ( $\pm 12$ ). En comparaison, dans le groupe contrôle, les scores moyens sont de 6 ( $\pm 2$ ) pour les négligences physiques, 9 ( $\pm 4$ ) pour les négligences émotionnelles, 5 ( $\pm 1$ ) pour les abus physiques, 7 ( $\pm 3$ ) pour les abus émotionnels, et 5 ( $\pm 1$ ) pour les abus sexuels, ce qui correspond à un score total moyen de 33 ( $\pm 8$ ).

### 3.1.4. Traitement émotionnel

Les scores à la SHAPS (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale*), qui permet l'évaluation de l'anhédonie, sont de 6,7 ( $\pm 3,4$ ) pour les patients, et de 0,5 ( $\pm 0,9$ ) pour le groupe contrôle.

Pour le test d'évaluation de l'hédonicité des odeurs, nous avons classé les 20 odeurs en positives ou négatives en fonction des notes moyennes des sujets contrôles obtenues à la question « À quel point la trouvez-vous plaisante ? ». Les odeurs étaient considérées comme positives si elles recevaient une note moyenne égale ou supérieure à 6, et comme négatives si elles obtenaient une note moyenne inférieure ou égale à 4. Ainsi, le set d'odeurs positives comprend 8 odeurs : fleur, thé de Yunnan, lavande, menthe, eucalyptus, vanille, monoï, et rose. Le set d'odeurs négatives comprend 5 odeurs : fermentation, poisson, parmesan avarié, herbe coupée, et pétrochimie.

En moyenne, les patients attribuent une note de 5,5 ( $\pm 1,5$ ) au set d'odeurs positives et de 2 ( $\pm 0,7$ ) au set négatif, tandis que le groupe contrôle donne des notes de 6,56 ( $\pm 0,84$ ) pour les odeurs positives et de 1,96 ( $\pm 0,69$ ) pour les odeurs négatives.

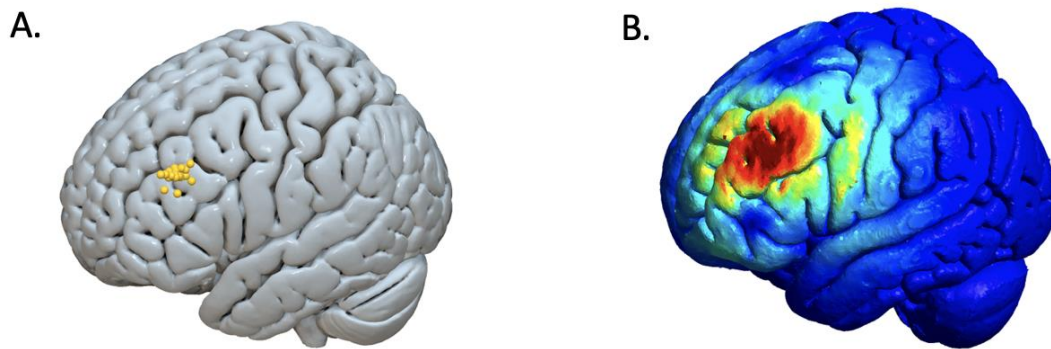
|                               | Patients (n = 24) | Contrôles (n = 19)  |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|
| Proportion femme/homme        | 12/12             | 9/10                |
| Age (années)                  | 41 ( $\pm 14$ )   | 42 ( $\pm 13$ )     |
| Niveau d'étude                | 15 ( $\pm 2,6$ )  | 16,8 ( $\pm 2,2$ )  |
| CTQ :                         |                   |                     |
| Score total                   | 45 ( $\pm 12$ )   | 33 ( $\pm 8$ )      |
| Négligences physiques         | 8 ( $\pm 3$ )     | 6 ( $\pm 2$ )       |
| Négligences émotionnelles     | 14 ( $\pm 4$ )    | 9 ( $\pm 4$ )       |
| Abus physiques                | 7 ( $\pm 3$ )     | 5 ( $\pm 1$ )       |
| Abus émotionnels              | 11 ( $\pm 4$ )    | 7 ( $\pm 3$ )       |
| Abus sexuels                  | 6 ( $\pm 3$ )     | 5 ( $\pm 1$ )       |
| MADRS                         | 30 ( $\pm 5,6$ )  | /                   |
| BDI                           | 20 ( $\pm 4$ )    | 1,8 ( $\pm 1,7$ )   |
| SHAPS                         | 6,7 ( $\pm 3,4$ ) | 0,5 ( $\pm 0,9$ )   |
| Hédonicité odeurs :           |                   |                     |
| Appréciation odeurs positives | 5,5 ( $\pm 1,5$ ) | 6,56 ( $\pm 0,84$ ) |
| Appréciation odeurs négatives | 2 ( $\pm 0,7$ )   | 1,96 ( $\pm 0,69$ ) |

**Tableau 2. Données sociodémographiques et cliniques** du groupe de patients atteints de dépression et du groupe contrôle. Les valeurs sont exprimées en Moyenne  $\pm$  écart-type. CTQ: *Childhood Trauma Questionnaire*; MADRS: *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*; SHAPS: *Snaith-Hamilton Pleasure Scale*.

### 3.2. Neuronavigation et champs de courant

À l'aide du logiciel Sur Ice (version 12.7.6), nous avons pu visualiser les 24 coordonnées de stimulation des patients participant à l'étude (Figure 7A). En moyenne, les coordonnées MNI du point de stimulation correspondant au dlPFC sont [-34,8 ; 35,7 ; 32,5]. Une modélisation du champ de courant, en tenant compte des coordonnées de stimulation et des paramètres de stimulation (modèle de la bobine, orientation), a été réalisée à l'aide du logiciel SimNIBS GUI (version 4.0.1). Cette modélisation a révélé un pic de courant précisément au niveau de notre cible de traitement (Figure 7B).





**Figure 7. A. Représentation des coordonnées de stimulation** par rTMS pour les 24 patients inclus dans l'étude à ce jour. **B. Modélisation des champs de courant** à partir des coordonnées moyennes des 24 patients.

#### IV. Discussion intermédiaire

Concernant les données comparatives entre le groupe de patients et le groupe contrôle, une nette différence de scores à la BDI, utilisée pour l'auto-évaluation des symptômes dépressifs, valide l'absence de symptômes dépressifs chez les participants du groupe contrôle. En ce qui concerne le traitement émotionnel, les patients semblent montrer une anhédonie plus marquée, ainsi qu'une légère tendance à l'anhédonie olfactive, mise en évidence par une évaluation moins haute des odeurs plaisantes. Ces résultats nécessitent une confirmation par des analyses statistiques rigoureuses.

Au total, 56 patients atteints de dépression résistantes aux antidépresseurs et 21 participants contrôles restent à inclure dans l'étude. Une analyse intermédiaire d'efficacité sera réalisée une fois que 40 patients (50% de l'échantillon total) auront été inclus.

Cette étude pourrait non seulement favoriser le développement de traitements par rTMS plus efficaces, mais aussi ouvrir la voie à l'intégration de la rTMS combinée à un entraînement olfactif en tant qu'approche thérapeutique sûre, efficace et facilement accessible pour les patients atteints de trouble dépressif caractérisé. De plus, elle contribuera à une compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents et de la physiopathologie de la dépression majeure, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour le traitement de cette pathologie complexe.





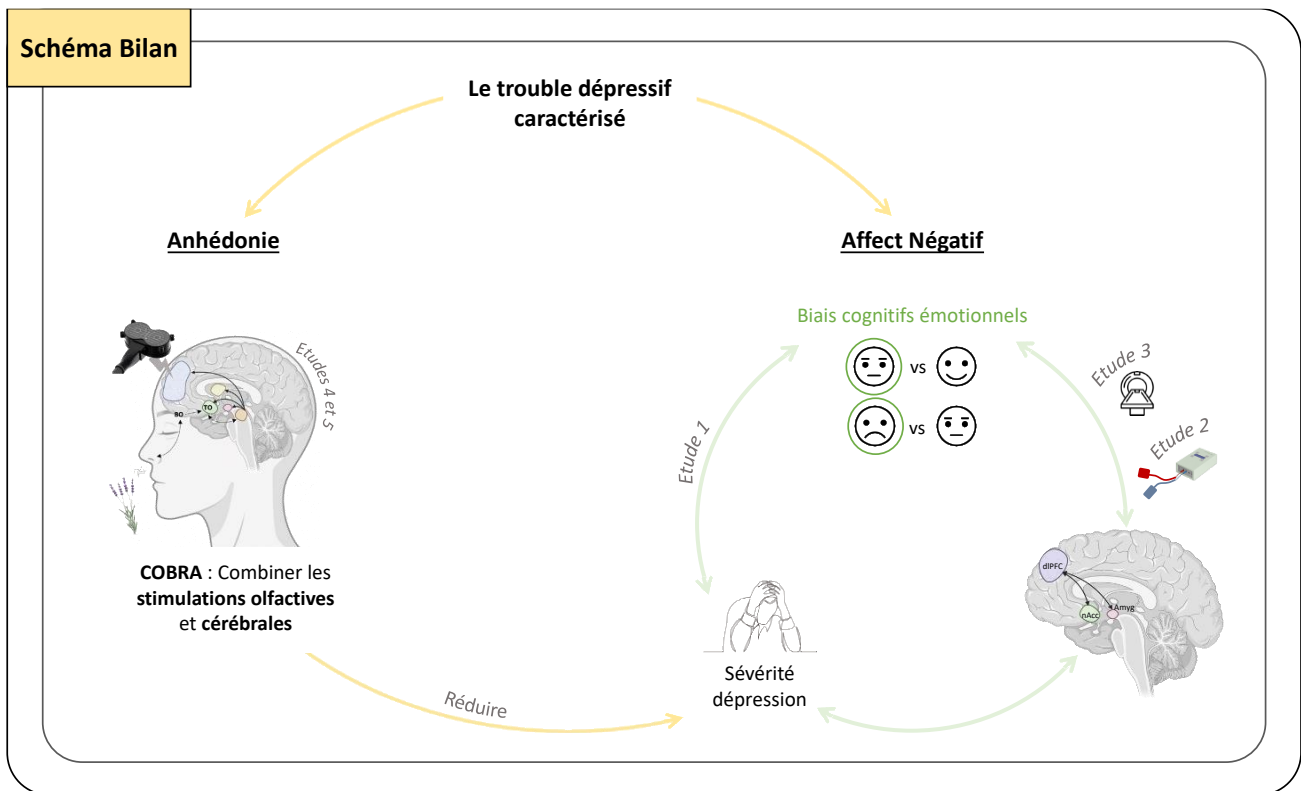
**Partie 3 :**  
**Discussion Générale**



*Claude Monet. Printemps - 1886*



## Synthèse des résultats



Le traitement émotionnel est un processus cognitif fondamental qui permet à l'individu d'appréhender et de s'adapter à son environnement. Son altération dans le trouble dépressif se manifeste principalement par deux concepts principaux : un affect négatif soutenu et une perte de plaisir, qui peuvent à la fois conduire à l'apparition d'un épisode dépressif, mais aussi contribuer au maintien des symptômes dépressifs. Les bases neurophysiologiques d'un traitement émotionnel fonctionnel reposent sur un réseau complexe de structures du cortex préfrontal opérant un rôle de contrôle et de régulation sur des structures sous-corticales. Leur altération structurelle et fonctionnelle dans la dépression sont considérées comme les fondements des déficits observés dans le traitement émotionnel.

Dans ce contexte, ce travail de thèse vise à mieux **caractériser les altérations du traitement émotionnel**, que ce soit l'affect négatif ou l'anhédonie, **d'approfondir la compréhension de leurs bases neurophysiologiques**, et finalement de **proposer des stratégies de remédiation** ciblant les réseaux cérébraux impliqués dans chaque type d'altération.

Dans une première étude, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre la sévérité de la dépression et les biais attentionnels émotionnels, reflétant l'affect négatif. Ces biais ont été évalués à l'aide d'une tâche de visualisation libre, qui mesure l'attention émotionnelle portée à des visages exprimant des émotions heureuses ou tristes. Deux observations majeures ont émergé : premièrement, plus la sévérité des symptômes dépressifs est élevée, plus les patients tendent à focaliser leur attention sur les visages tristes, et loin des visages heureux, par rapport à des visages neutres. Ce biais de l'attention émotionnelle soutenue est donc étroitement lié à la sévérité des symptômes dépressifs. Deuxièmement, aucune relation n'a été observée entre la sévérité des symptômes et l'orientation initiale du regard, reflétant l'attention précoce. Ces résultats fournissent une meilleure compréhension de l'affect négatif dans la dépression et suggèrent que l'attention émotionnelle soutenue pourrait être un marqueur objectif de l'état dépressif.

Dans un second temps, nous avons exploré les bases cérébrales sous-tendant certains processus du traitement émotionnel. Ainsi, dans une première étude, nous avons investigué le rôle du dlPFC dans la reconnaissance des émotions faciales en utilisant la tDCS. Les résultats ont montré qu'une seule séance de tDCS de 30 minutes à 2 mA avec un montage bifrontal (anode sur le dlPFC gauche, cathode sur le dlPFC droit) améliore significativement la reconnaissance des émotions faciales, en particulier la tristesse, par rapport à une stimulation *sham*. Dans un second temps, des analyses exploratoires d'une étude utilisant l'IRMf ont révélé des associations entre la connectivité de régions clés du traitement émotionnel et les biais attentionnels émotionnels. Concernant, l'attention soutenue envers les visages tristes, il semble que plus ce biais est prononcé (au plus les patients regardent les visages tristes), plus les connectivités entre le dlPFC et l'amygdale, et entre le dlPFC et le noyau accumbens décroissent, mettant en évidence le rôle critique du dlPFC dans la régulation du traitement émotionnel.

Ces deux études soulignent l'implication des structures préfrontales et sous-corticales dans divers aspects du traitement émotionnel, avec un accent particulier sur le dlPFC, dont le dysfonctionnement est central dans la physiopathologie de la dépression.

Enfin, nous avons proposé un protocole novateur combinant la rTMS et des stimulations olfactives agréables pour traiter les déficits du traitement de la valeur hédonique d'un stimuli (l'anhédonie) dans la dépression. Cette approche repose sur l'hypothèse que l'efficacité des stimulations cérébrales dépend de l'état d'activation des réseaux neuronaux ciblés. Dans le contexte de la dépression, nous nous intéressons particulièrement au circuit de la récompense dont l'altération serait à l'origine de l'anhédonie, autre pilier des déficits du traitement émotionnel. Une première revue nous a permis de poser les bases théoriques à l'utilisation des approches sensorielles comme outils d'activation du circuit de la récompense. De cette perspective ressort principalement l'idée que la stimulation olfactive serait le candidat idéal, en raison principalement du lien étroit entre le système olfactif et le circuit de la récompense, notamment par l'intermédiaire du tubercule olfactif. Nous avons ainsi élaboré un protocole d'iTBS accéléré, protocole qui s'est vu accorder un intérêt croissant dans le domaine des stimulations, consistant en 50 séances sur 10 jours, combinées ou non avec la diffusion d'odeurs agréables. Cette étude randomisée contrôlée inclut deux groupes de 40 patients, l'un recevant la combinaison des deux approches, l'autre seulement la rTMS.

Finalement ce travail a permis de mieux appréhender les déficits de traitement émotionnel, et en particulier la composante « affect négatif », en investiguant à la fois leurs caractéristiques et leurs mécanismes sous-jacents. Dans une dernière partie, nous développons un protocole ciblant le système de la récompense dans l'optique de réguler un autre pilier de l'altération des processus émotionnels dans la dépression : l'anhédonie.

Dans la dernière partie de ce manuscrit, nous discuterons de la distinction des réseaux cérébraux sous-tendant les deux types d'altérations du traitement émotionnel, du déficit du traitement émotionnel comme symptôme transdiagnostique, des perspectives d'amélioration des traitements par stimulation cérébrale non-invasive, et des mécanismes potentiels expliquant les améliorations des symptômes dépressifs suite à un traitement par stimulation cérébrale.



## Chapitre 7 : Affect négatif et anhédonie, des réseaux distincts ?

---

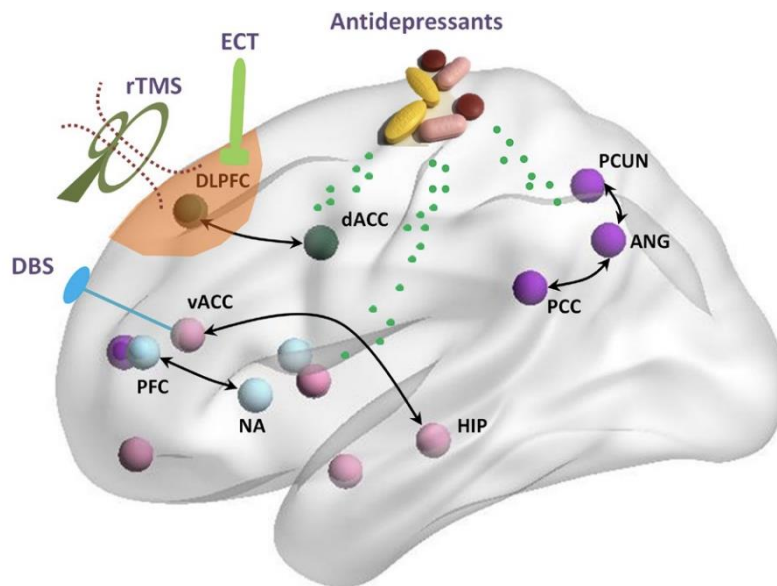
Tout au long de ce manuscrit, en nous appuyant sur différentes études de connectivité menées auprès de patients atteints de dépression, nous avons suggéré que l'affect négatif et l'anhédonie reposaient sur l'altération de deux réseaux distincts. Nous reviendrons donc sur les fondements de cette hypothèse à partir d'études en connectivité fonctionnelle et aborderons ensuite les limites inhérentes à cette hypothèse « un réseau, un symptôme ».

### I. L'hypothèse « un réseau, un symptôme »

En effet, des auteurs suggèrent que l'affect négatif résulterait principalement d'une altération du « réseau affectif », incluant l'amygdale, l'hippocampe, l'OFC, l'ACC et l'insula, tandis que l'anhédonie découlerait d'une altération du réseau de la récompense, comprenant le PFC, le noyau accumbens et le noyau caudé (Li et al., 2018). Zhang et al. (2018) proposent également que des symptômes spécifiques émergent de l'altération de réseaux distincts, décrivant ainsi différents circuits altérés : préfrontal-hippocampique, frontothalamique et préfrontal – sous-cortical qui se subdivise en trois sous-circuits : celui du dlPFC, celui de l'OFC, et enfin celui de l'ACC. Selon ces auteurs, ces sous-circuits sont respectivement associés à des altérations des fonctions exécutives, à la rumination et à l'anhédonie. Cette hypothèse de réseaux distincts conduisant à des symptômes spécifiques est soutenue pour une revue qui conclut que l'amélioration des processus émotionnels, après stimulation du dlPFC par tDCS ou rTMS, n'est pas liée à une amélioration clinique chez des patients atteints de dépression (Psomiades et al., 2016). Ce résultat indique que si les réseaux cérébraux sous-jacents partagent des structures communes, ils restent néanmoins distincts.

Ces approches basées sur l'étude de la connectivité fonctionnelle permettent non-seulement d'approfondir notre compréhension des bases neuronales de la dépression, mais contribuent également à l'élaboration de traitements plus ciblés. En effet, il semble raisonnable de penser que le profil symptomatique des patients dépend du réseau cérébral spécifiquement altéré. Partant de cette idée, il devient envisageable d'adapter les traitements en fonction du tableau

clinique du patient, d'autant que chaque type de traitement semble agir préférentiellement sur un réseau spécifique (Figure 8). De plus, il a été démontré qu'une grande partie des connexions cérébrales anormales se normalisent après des traitements tels que les antidépresseurs, psychothérapie, rTMS, stimulation cérébrale profonde (*Deep Brain Stimulation* - DBS) et ECT (Li et al., 2018).



**Figure 8. Effets des traitements antidépresseurs sur le cerveau** (d'après Li et al., 2018). *rTMS* : stimulation magnétique transcrânienne répétitive ; *DBS* : stimulation cérébrale profonde ; *ECT* : électroconvulsivothérapie ; *ANG* : gyrus angulaire ; *dACC* : cortex cingulaire antérieur dorsal ; *dIPFC* : cortex dorsolatéral préfrontal ; *HIP* : hippocampe ; *NA* : noyau accumbens ; *PCC* : cortex cingulaire postérieur ; *PCUN* : precuneus ; *PFC* : cortex préfrontal ; *vACC* : cortex cingulaire antérieur ventral.

## II. Évolution du concept

Il semble néanmoins important de mentionner ici que la conception de réseaux distincts sous-tendant les différents symptômes dépressifs serait quelque peu réductrice. Bien que les symptômes soient définis de manière distincte, ils coexistent souvent dans le cadre de la dépression, pouvant sous-entendre l'existence d'une relation entre ces derniers. Par exemple, un affect négatif persistant peut aggraver l'anhédonie en réduisant la capacité à ressentir des émotions positives, et inversement. Une revue émet d'ailleurs l'hypothèse selon laquelle l'affect négatif est lié à des altérations des fonctions exécutives, notamment l'inhibition et les

capacités de mise à jour, et que ces déficits interfèrent avec la capacité d'effectuer correctement un apprentissage par renforcement positif, ce qui peut conduire à des symptômes d'anhédonie (Rutherford et al., 2023). Dans ce cadre, bien que ces deux symptômes soient distincts, ils semblent liés.

De plus, l'hypothèse « un symptôme – un réseau » peut être questionnée en rappelant que certaines structures sont présentes dans plusieurs réseaux, soulevant ainsi la question du chevauchement des circuits. Les résultats de l'étude 3, bien qu'à considérer comme préliminaires et nécessitant confirmation, suggèrent l'implication de différents réseaux dans l'affect négatif, ou du moins que l'intégrité de la connectivité de plusieurs réseaux est associée à l'affect négatif.

En ce qui concerne les neurotransmetteurs, il est généralement admis que la dopamine est associée aux émotions positives, tandis que la sérotonine est liée à la régulation de l'humeur. Cependant, une étude par tomographie par émission de positons (TEP) a montré que la dopamine est également libérée en réponse à des stimuli négatifs dans le noyau caudé et le putamen, suggérant ainsi l'activation des réseaux dopaminergiques en réponse à des émotions négatives (Badgaiyan, 2010).

Finalement, il demeure difficile de déterminer si l'affect négatif et l'anhédonie correspondent à deux réseaux complètement distincts et si ces deux symptômes n'interfèrent pas l'un avec l'autre. Des études futures seront nécessaires pour éclaircir ces points dans la littérature.



## Chapitre 8 : Le déficit du traitement émotionnel comme symptôme transdiagnostique

---

Ce travail de thèse s'est essentiellement intéressé aux déficits du traitement émotionnel dans le cadre de la dépression, considérés comme un symptôme clé de cette pathologie. Dans cette partie nous voulons investiguer et discuter du fait que ces altérations se manifestent également dans d'autres troubles psychiatriques, ce qui suggère qu'elles pourraient constituer un symptôme transdiagnostique. En adoptant une perspective transdiagnostique, nous pouvons non seulement mieux comprendre les pathologies psychiatriques, mais aussi repenser leur classification. Identifier les symptômes communs à plusieurs troubles ouvre la voie à des traitements partagés, applicables à un large spectre de pathologies. La réduction de ces symptômes communs pourrait également diminuer les comorbidités, en faisant l'hypothèse que les déficits du traitement émotionnel jouent un rôle clé dans leur émergence. Enfin, considérer les déficits du traitement émotionnel comme transdiagnostiques permet de regrouper des populations de patients pour la recherche clinique, favorisant ainsi une compréhension approfondie de ces altérations.

### I. Déficiences du traitement émotionnel dans d'autres pathologies psychiatriques

Les déficits du traitement émotionnel ne sont pas exclusifs à la dépression. Par exemple, les troubles anxieux se caractérisent par des biais dans le traitement des informations menaçantes, contribuant à l'étiologie et au maintien du trouble (Bell et al., 2011 ; Bar-Haim et al., 2007). Ces biais se manifestent par une détection plus rapide de ces informations et un désengagement prolongé (Armstrong & Olatunji, 2012). Dans la schizophrénie, il est observé des difficultés à identifier les émotions, notamment faciales (Van't Wout et al., 2007 ; Whittaker et al., 2001), ainsi qu'une anhédonie, considérée comme un symptôme central (Moran et al., 2022). Le trouble de la personnalité borderline est également caractérisé par une altération de la reconnaissance des émotions faciales (Daros et al., 2012), ainsi qu'un biais attentionnel négatif (Kaiser et al., 2016). De même, dans le trouble bipolaire, des altérations

de la reconnaissance des émotions faciales, notamment de la joie et de la tristesse sont observées (Rubinow & Post, 1992), ainsi qu'un biais d'interprétation négatif des stimuli neutres en phase dépressive (Murphy et al., 1999)

## II. Bases cérébrales communes aux déficits du traitement émotionnel

Des méta-analyses ont mis en évidence des altérations cérébrales partagées à travers divers troubles psychiatriques expliquant pourquoi de nombreuses pathologies présentent des déficits similaires dans le traitement émotionnel.

Ainsi, il a été montré que des troubles comme la schizophrénie, la dépression unipolaire et bipolaire, les troubles anxieux et de la consommation partagent des altérations structurelles, notamment une réduction du volume de matière grise dans l'ACC dorsal et les insulas droite et gauche. Cette analyse a également mis en évidence une corrélation entre leur volume de matière grise et les performances à des tâches cognitives de haut niveau (McTeague et al., 2016). Ces altérations structurelles partagées dans différents troubles sont d'autant plus pertinentes dans le contexte de l'étude des déficits du traitement émotionnel, qu'elles touchent justement des structures clés de ce processus.

Une autre méta-analyse s'intéressant à l'existence d'une altération fonctionnelle transdiagnostique lors d'un traitement émotionnel, montre qu'une activité aberrante est généralement retrouvée dans le cortex préfrontal (ventromédian particulièrement), l'ACC subgénéral, l'amygdale, le thalamus et l'hippocampe, régions impliquées dans le traitement émotionnel (McTeague et al., 2020).

## III. Cibler le cortex préfrontal pour réduire les déficits de traitement émotionnel dans divers troubles psychiatriques

Les altérations du traitement émotionnel étant semblables dans différents troubles psychiatriques, et partageant des bases cérébrales communes, il est raisonnable de faire

l'hypothèse que cibler ces mêmes régions dans le but de diminuer ces symptômes aurait des résultats positifs à travers les différents troubles.

Chez des sujets sans troubles psychiatriques, il a par exemple été montré qu'une séance de tDCS bifrontale permettait de réduire la vigilance envers les stimuli menaçants (Ironsides et al., 2016).

De manière similaire, la stimulation du dIPFC gauche par rTMS améliore la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie (Wölwer et al., 2014). Une méta-analyse a révélé que la stimulation cérébrale non-invasive pouvait améliorer l'anhédonie dans la schizophrénie (Chen et al., 2024). Dans le trouble anxieux, un traitement de 30 séances de rTMS basse fréquence sur le dIPFC droit a conduit à une meilleure régulation des émotions (Diefenbach et al., 2016). Enfin, un protocole de 10 séances de tDCS bifrontale a montré une amélioration des stratégies de régulation émotionnelle, notamment la réévaluation cognitive, ainsi qu'une amélioration globale du traitement émotionnel dans le trouble de la personnalité borderline (Molavi et al., 2020).

Finalement, il apparaît que de nombreuses altérations cérébrales soient partagées à travers différents troubles psychiatriques, notamment dans des régions clés impliquées dans le traitement émotionnel. Ces altérations seraient à l'origine des déficits observés dans ce domaine. Il apparaît donc pertinent d'adopter une approche transdiagnostique de ces déficits, permettant de concevoir des traitements communs pour plusieurs troubles. Ainsi, un protocole de traitement par rTMS, tel que celui de l'étude COBRA, pourrait être envisagé et étendu à des individus diagnostiqués avec d'autres troubles psychiatriques, mais présentant également des altérations sévères du traitement émotionnel.





## Chapitre 9 : Mécanismes d'action sous-tendant les effets thérapeutiques des techniques de stimulation cérébrale non-invasive

---

Bien que de nombreuses études aient démontré l'efficacité des techniques de stimulation non-invasive, en particulier la rTMS, pour réduire les symptômes dépressifs, les mécanismes sous-jacents restent encore partiellement élucidés. Ce chapitre explore les pistes actuelles concernant les mécanismes physiologiques susceptibles d'accompagner l'amélioration des symptômes dépressifs sous-tendant les effets thérapeutiques des stimulations cérébrales. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de ces techniques a parfois été mise en évidence à l'aide de modèles animaux, qui permettent l'utilisation de techniques d'investigation plus invasives. Tous ces mécanismes sont autant de pistes de compréhension concernant les effets des techniques de stimulation cérébrale non-invasive sur le traitement émotionnel (étude 2 et 5) ainsi que sur les symptômes dépressifs (étude 5).

### I. Modulation des neurotransmetteurs

Un des effets bien documentés de la rTMS est son influence sur la transmission des neurotransmetteurs, en particulier la dopamine. De nombreuses études utilisant la TEP ont montré que la stimulation du cortex préfrontal par la rTMS entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans plusieurs régions cérébrales comme l'ACC, le striatum et l'OFC. Ces observations ont été faites tant chez des participants sains (Cho & Strafella, 2009 ; Strafella et al., 2001), que des patients atteints de dépression (Pogarell et al., 2007 ; Pogarell et al., 2006), et de schizophrénie (Brunelin et al., 2011). De manière similaire, la stimulation des régions préfrontales par la tDCS a également été associée à une libération accrue de dopamine dans le striatum chez des participants sains (Fonteneau et al., 2018).

L'importance de la dopamine dans les théories de l'étiologie de la dépression, telles que l'hypothèse monoaminergique et l'altération du circuit de la récompense à l'origine de l'anhédonie, suggère que l'effet antidépresseur des techniques de stimulation cérébrale non-invasive pourrait être largement attribué à une augmentation de la libération de dopamine.

Cette modulation dopaminergique pourrait, en effet, jouer un rôle central dans le soulagement des symptômes dépressifs. Cette hypothèse constitue la base du protocole de soin COBRA présenté dans la partie 2 de ce manuscrit. Dans le cadre de ce protocole, l'exploration des effets directs des stimulations olfactives sur le système dopaminergique chez l'humain revêt une importance particulière, car elle pourrait enrichir notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux effets du traitement (voir perspective).

En outre, d'autres études indiquent que les techniques de stimulation cérébrale peuvent également influencer la transmission d'autres neurotransmetteurs, notamment la sérotonine. Par exemple, chez des patients atteints de dépression, une augmentation des récepteurs à la sérotonine dans le dlPFC a été observée après un traitement réussi par rTMS ciblant cette région (Baeken et al., 2011).

Ces observations renforcent l'idée que les effets thérapeutiques de la rTMS et d'autres techniques similaires peuvent être soutenus par des modifications neurochimiques complexes, impliquant plusieurs systèmes de neurotransmetteurs.

## II. Effet sur la plasticité neuronale

Une stimulation par rTMS entraîne l'activation d'une population de cellules en modifiant les flux ioniques. Ainsi, selon l'intensité et la fréquence auxquelles les cellules sont stimulées, il est possible d'induire des phénomènes semblables aux mécanismes de LTP et de dépression à long-terme (*Long-Term Depression* - LTD) (Hoogendam et al., 2010), qui pourraient expliquer que les protocoles hautes fréquences ont tendance à activer les régions cérébrales ciblées, et à contrario, les protocoles basses fréquences à inhiber.

Ces phénomènes de plasticité neuronale à long terme pourraient également sous-tendre les effets durables parfois observés après des traitements par rTMS. Par exemple, une étude a montré que le blocage pharmacologique des récepteurs NMDA par la mémantine, qui sont censés jouer un rôle clé dans la LTP et la LTD, inhibait les effets de la rTMS. Plus précisément, l'administration de mémantine a empêché les effets inhibiteurs d'un protocole de cTBS ainsi que les effets excitateurs d'un protocole d'iTBS sur l'excitabilité corticale, mesurée par les

potentiels évoqués moteurs (Huang et al., 2007). Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle les mécanismes de plasticité synaptique sont essentiels à l'efficacité thérapeutique de la rTMS.

### III. Effet neuroprotecteur

De nombreuses études sur des modèles animaux suggèrent un effet neuroprotecteur des stimulations cérébrales, notamment par la promotion de la sécrétion du BDNF. Par exemple, des recherches chez le rat ont démontré une augmentation du niveau d'ARNm de BDNF suite à l'application de la rTMS (Müller et al., 2000). De plus, dans des modèles de dépression induite chez le rat, un traitement par rTMS ou par fluoxétine a non seulement amélioré les symptômes dépressifs (évalués par des tests tels que la suspension forcée et la préférence pour le sucre), et cette amélioration a également été accompagnée d'une augmentation des niveaux de BDNF et de son récepteur. Ces résultats suggèrent que la rTMS et la fluoxétine, bien que distinctes dans leur approche, pourraient partager des mécanismes communs, notamment en ce qui concerne leurs effets antidépresseurs (Yuan et al., 2024).

### IV. Effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'effet antidépresseur des stimulations cérébrales pourrait également être médié par une régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans ce manuscrit, nous avons souligné l'altération de l'activité de cet axe dans la dépression, mis en lumière par une augmentation du cortisol. Une étude sur un modèle murin de dépression corrobore cette observation, montrant que l'induction d'un phénotype dépressif chez le rat s'accompagne d'une augmentation des niveaux plasmatiques d'ACTH et de cortisol. Après un traitement par rTMS, une diminution de ces hormones est rapportée, parallèlement à une amélioration des comportements dépressifs (Zhao et al., 2018). Chez l'humain, une séance de stimulation par rTMS sur le dlPFC réduit la libération de cortisol en réponse à un stress induit, comparé à une stimulation placebo (Pulopulos et al., 2020). Une revue récente de la littérature a conclu que la stimulation anodique par tDCS et la stimulation haute fréquence par rTMS du cortex

préfrontal dorsolatéral (dlPFC) sont les méthodes les plus efficaces pour réduire la libération de cortisol en réponse à un stress aigu (Vignaud, Adam et al., 2023). Ces résultats soulignent non seulement l'effet régulateur de la rTMS sur l'axe du stress, mais également le rôle central du dlPFC en tant que structure inhibitrice clé de cet axe.

## Chapitre 10 : Optimiser les protocoles de stimulation cérébrale

---

Après 30 ans d'utilisation de la rTMS dans le traitement de la dépression, l'enjeu actuel en psychiatrie est d'optimiser les protocoles pour en augmenter l'efficacité. Bien que de nombreuses études cliniques soient encore nécessaires pour déterminer les paramètres optimaux, tels que le nombre total de sessions, le nombre de sessions par jour, l'intervalle entre les sessions et la fréquence optimale, les avancées récentes tendent vers une intensification des protocoles. Cela inclut une augmentation du nombre de stimulations par session et du nombre de sessions par jour. Cependant, au-delà de ces considérations, d'autres aspects peuvent être explorés pour améliorer les traitements par rTMS, notamment en se concentrant sur une stimulation plus précise, ciblée, et personnalisée.

### I. La neuronavigation

Le positionnement précis de la bobine de stimulation sur la tête est crucial pour assurer une stimulation efficace et cohérente des zones cérébrales ciblées. Des variations, même mineures dans ce positionnement, peuvent entraîner des différences significatives dans les régions du cerveau stimulées, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement.

La méthode couramment utilisée consiste à positionner la bobine 5 ou 6 cm en avant de la représentation de la main sur le cortex moteur, supposant que cette localisation correspond au dIPFC, la cible habituelle pour le traitement de la dépression. Bien que simple et largement appliquée, cette méthode ne tient pas compte des variations anatomiques individuelles, ce qui peut limiter son efficacité.

La neuronavigation, basée sur les images IRM de chaque patient, offre une solution plus précise. Une étude a montré que la distance moyenne entre le point ciblé et la zone de traitement passe de 10,66 mm avec une méthode basée sur des repères anatomiques à seulement 0,30 mm avec la neuronavigation. De plus, cette même étude a révélé que le courant électrique appliqué au niveau du dIPFC était plus élevé sur la zone cible lorsqu'on

utilisait la neuronavigation, augmentant potentiellement l'efficacité du traitement (Caulfield et al., 2022).

C'est en tenant compte des avantages offerts par la neuronavigation que le protocole COBRA a été élaboré. Ainsi, la modélisation des champs de courant réalisée démontre que la méthode de ciblage choisie permet d'activer efficacement la zone cérébrale visée, à savoir le dIPFC.

Bien que la précision accrue offerte par la neuronavigation paraît prometteuse, les résultats cliniques restent variables. Certaines études montrent une amélioration des symptômes dépressifs avec cette méthode par rapport à la technique des 5 cm (Fitzgerald et al., 2009), tandis que d'autres ne trouvent pas de différence significative (Valter et al., 2024).

Bien que la neuronavigation permette un ciblage plus précis lors des traitements par rTMS, il reste essentiel de déterminer quelle région cérébrale constitue la cible optimale pour maximiser l'efficacité du traitement.

## II. Cibler le cortex cingulaire antérieur

Dans cette thèse, nous avons principalement exploré les régions préfrontales, notamment le dIPFC, comme une porte d'entrée vers les réseaux neuronaux altérés associés au traitement émotionnel dans la dépression. Cependant, il semble que la réussite du traitement dépende fortement de la zone du dIPFC stimulée.

Des études ont montré une relation entre la réponse au traitement et la connectivité fonctionnelle entre le point ciblé dans le dIPFC et l'ACC subgénéral. Une étude rétrospective menée par Fox et collaborateurs (2012) a révélé qu'au plus la région du dIPFC ciblée a une connectivité fonctionnelle anti-corrélée avec l'ACC subgénéral, au plus le traitement est efficace, ce qui suggère que l'ACC subgénéral pourrait être une région efficace à cibler.

Sur cette base, le *Stanford Neuromodulation Therapy* (SNT), un des protocoles de rTMS les plus prometteurs de ces dernières années, cible spécifiquement le point du dIPFC dont l'activité est la plus anti-corrélée avec celle de l'ACC subgénéral (Cole et al., 2022). En utilisant

l'IRMf pour déterminer ce point précis pour chaque patient, ce protocole a montré un taux de rémission de 78,6 % chez des patients souffrant de dépression. Bien que ces résultats appellent à la réplication, ils encouragent à mener des essais cliniques avec une méthodologie similaire, ciblant l'ACC subgénéral via le dlPFC.

Sachant que le ciblage du dlPFC dans l'étude COBRA se base sur des méthodes anatomiques et non fonctionnelles, il serait pertinent, à terme, d'explorer s'il existe une corrélation entre l'amélioration clinique et la distance du point ciblé avec le point le plus anticorrélé de l'ACC subgénéral.

En plus de stimuler l'ACC via ses connexions avec le dlPFC, certaines techniques de stimulation cérébrale peuvent cibler directement l'ACC.

C'est notamment le cas de la stimulation transcrânienne par ultrasons (*Transcranial Ultrasound Stimulation – TUS*), une méthode émergente qui permet une stimulation plus précise et plus profonde. Bien que cette technique n'ait pas encore reçu d'autorisation éthique pour son application chez l'humain en France, des études menées chez le singe ont montré qu'il est possible de moduler l'activité de régions comme l'ACC et l'amygdale avec cette technique (Folloni et al., 2019). Chez des sujets sains, une étude récente a démontré que la stimulation de l'ACC par TUS semblait sûre et entraînait des changements neurophysiologiques mesurables (Yaakub et al., 2023). De plus, une étude sur un modèle murin de dépression a révélé que la stimulation du noyau du raphé dorsal par TUS améliorait les symptômes dépressifs (Zhu et al., 2023). Il serait donc pertinent de réaliser davantage d'études précliniques pour explorer les effets de la TUS sur l'ACC dans des modèles de dépression.

Une autre technique permettant de moduler l'activité de régions profondes est la DBS. Des études ont montré des résultats encourageants en stimulant le gyrus cingulaire chez des patients souffrant de dépression résistante (Lozano et al., 2010).

### III. Personnaliser les traitements

Malgré le potentiel de la rTMS dans le traitement de la dépression, une proportion significative de patients ne répond pas au traitement, ce qui reflète une grande hétérogénéité dans la réponse, probablement due à des variations interindividuelles dans les altérations cérébrales et les symptômes exprimés.

Selon une large étude menée sur plus de 1000 patients, il existerait quatre sous-types neurophysiologiques distincts dans la dépression, définis comme des schémas spécifiques de connectivité dysfonctionnelle dans les réseaux limbiques et fronto-striataux. Bien que ces biotypes ne se distinguent pas toujours par des symptômes cliniques exclusifs, ils sont associés à des profils symptomatiques différents et à des réponses variables au traitement par rTMS (Drysdale et al., 2017). Cela ouvre la possibilité d'adapter les protocoles de traitement en fonction du schéma de connectivité spécifique de chaque patient, ou de diriger certains patients vers d'autres stratégies thérapeutiques lorsque les chances de succès de la rTMS sont faibles. Ainsi, la présence d'une altération de la connectivité entre le dIPFC et l'amygdale, ainsi qu'entre le dIPFC et le nAcc chez des patients, indiquerait une dysfonction des processus attentionnels émotionnels (étude 3). Ces patients seraient donc tout à fait appropriés pour bénéficier d'un protocole visant à cibler ces altérations.

En conclusion, l'optimisation des traitements par rTMS pourrait bénéficier de stratégies de ciblage plus précises, comme la neuronavigation et le ciblage de l'ACC subgénéral, ainsi que d'une personnalisation des protocoles en fonction des caractéristiques neurophysiologiques et symptomatologiques individuelles. Ces approches pourraient non seulement améliorer les taux de réponse au traitement, mais aussi réduire la variabilité des résultats cliniques.



## Perspective : Impact des traumatismes précoces sur le traitement émotionnel

---

Le stress vécu au début de la vie, tel que la négligence ou les mauvais traitements, peut profondément perturber le développement des circuits cérébraux responsables de la réponse au stress, entraînant des niveaux élevés d'hormones de stress basales (Brenhouse et al., 2019). Une activation chronique de cette réponse au stress peut non seulement altérer les circuits impliqués dans la régulation des émotions, mais aussi perturber la connectivité fonctionnelle cérébrale, notamment dans le dlPFC (Kaiser et al., 2018 ; Zhong et al., 2020 ; Philip et al., 2014), contribuant ainsi au développement ultérieur de troubles psychiatriques. En effet, le stress précoce est fortement associé à un risque accru de déficits cognitifs et de troubles psychiatriques à l'âge adulte, tels que l'anxiété, l'anhédonie et la dépression (Pattwell & Bath, 2017). Par exemple, des expériences comme la vie en institution ou des environnements abusifs durant l'enfance sont liées à des altérations significatives du fonctionnement émotionnel et cognitif (Brenhouse et al., 2019).

Concernant le traitement émotionnel, l'exposition à des traumatismes durant l'enfance est associée à une augmentation de l'attention aux stimuli menaçants (Dalgleish et al., 2001), ainsi qu'à des difficultés dans les processus de régulation émotionnelle (Dvir et al., 2014), et une anhédonie sociale (Fan et al., 2022).

C'est précisément sur cette dernière dimension que se concentre l'étude T-ODOR (*consequences of early Trauma on Odor hedonics appreciation and Dopamine Release*), qui s'inscrit dans la continuité de l'étude COBRA. Cette étude explore les conséquences des traumatismes précoces sur l'appréciation hédonique des odeurs et la libération de dopamine.

Dans ce projet, nous nous intéressons particulièrement à l'anhédonie olfactive. En effet, des données préliminaires non publiées ont révélé une corrélation entre l'appréciation hédonique d'une odeur agréable et la sévérité des traumatismes précoces, mesurée par le questionnaire CTQ chez des patients souffrant d'un épisode dépressif. L'appréciation hédonique est une composante clé de l'olfaction humaine, car elle guide les comportements d'approche ou d'évitement en réponse aux odeurs (Yeshurun & Sobel, 2010). Les expériences positives associées aux odeurs peuvent induire des émotions agréables et des comportements motivés

(Wesson & Wilson, 2011 ; Ashby et al., 1999), ce qui est lié à la relation étroite entre les systèmes olfactif, de la récompense (libération de dopamine dans le striatum ventral) (Schultz, 2007) et du traitement émotionnel, incluant le dlPFC (Billot et al., 2017). L'altération de l'appréciation hédonique des odeurs due à un traumatisme précoce pourrait donc perturber la prise alimentaire, les interactions sociales et l'humeur.

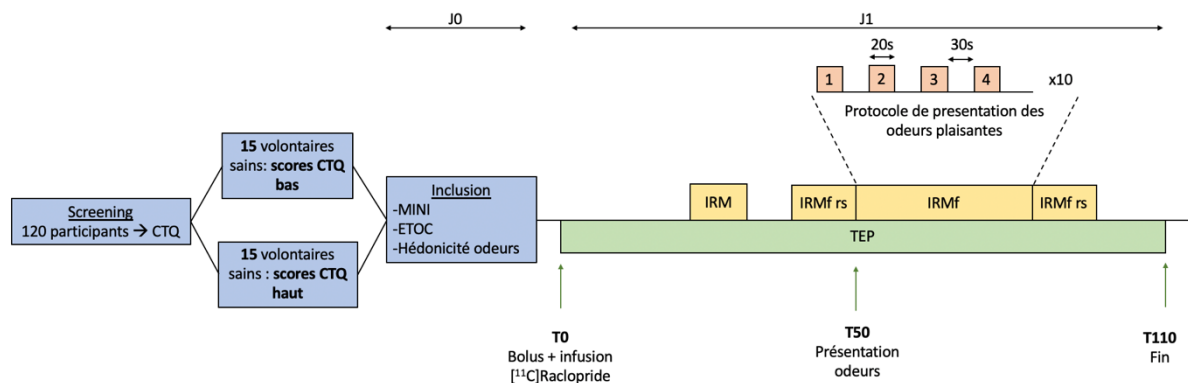
Sur la base de résultats précédents montrant que les odorants agréables activent les systèmes de l'olfaction et de la récompense (Midroit et al., 2021), et que les traumatismes précoces peuvent affecter le fonctionnement émotionnel et cognitif (Brenhouse et al., 2019), nous proposons d'étudier chez des sujets sains l'impact des traumatismes précoces sur le système de récompense (libération de dopamine) et sur l'activité et la connectivité fonctionnelle du dlPFC en réponse à une odeur agréable.

Notre hypothèse est que les traumatismes précoces, en altérant la connectivité cortico-corticale et cortico-sous-corticale, conduisent à un déficit de l'appréciation hédonique des odeurs agréables, en lien avec une diminution de la réactivité dopaminergique dans le système de la récompense.

Pour vérifier cette hypothèse, nous mettons en place un protocole avec deux groupes parallèles : un groupe de sujets sains ayant vécu des traumatismes précoces et un groupe n'en ayant pas subi. Cent vingt personnes rempliront le questionnaire CTQ, et parmi elles, les 15 volontaires avec les scores les plus élevés (haut niveau de traumatisme) et les 15 avec les scores les plus bas (bas niveau de traumatisme) seront recrutés.

Lors de l'inclusion, nous évaluerons l'absence de troubles psychiatriques à l'aide de l'échelle MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), les capacités olfactives avec le test ETOC (*European Test of Olfactory Capabilities*), et l'anhédonie olfactive avec un test d'hédonicité olfactive.

Ces 30 participants réaliseront une session IRM-TEP de 110 minutes. Un bolus de [<sup>11</sup>C] Raclopride leur sera injecté par voie intraveineuse permettant de marquer les récepteurs dopaminergiques D2, et de rendre compte de la libération de la dopamine. La session comprendra une IRM anatomique, une IRMf au repos, puis la diffusion de quatre odeurs agréables via un olfactomètre IRM-compatible. Chaque odeur sera présentée 10 fois, pendant 20 secondes, avec un intervalle de 30 secondes entre chaque présentation. La session se terminera par une IRMf au repos (Figure 9).



**Figure 9. Déroulement de l'étude T-ODOR.** CTQ : Childhood Trauma Questionnaire ; MINI ; Mini International Neuropsychiatric Interview ; ETOC : European Test of Olfactory Capabilities ; IRM(f) (rs) : Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle) (resting state) ; TEP : Tomographie par Emission de Positrons

Cette étude vise à approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents à la perception des odeurs agréables et leur capacité à susciter des émotions positives chez les personnes ayant vécu des traumatismes précoces. Si un lien entre la libération de dopamine et l'appréciation hédonique des odeurs est établi, cela pourrait ouvrir la voie à des stratégies thérapeutiques visant à augmenter la libération de dopamine pour traiter l'anhédonie olfactive, observée notamment chez les personnes âgées, les personnes souffrant d'anosmie ou les patients dépressifs, améliorant ainsi leur qualité de vie.

Cette étude a reçu un financement de la Fondation de France et a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France I le 21/05/2024. Les premières inclusions devraient avoir lieu fin 2024.

## Conclusion générale

---

Cette thèse visait à approfondir la compréhension des déficits du traitement émotionnel au cours de l'épisode dépressif caractérisé, tout en proposant une stratégie de remédiation. À travers trois études, nous avons mis en évidence la relation étroite entre la sévérité de la dépression, l'affect négatif et l'activité du dlPFC, ainsi que sa connectivité avec des structures sous-corticales comme l'amygdale et le noyau accumbens. Dans une dernière partie expérimentale, nous nous sommes intéressés au deuxième pilier des altérations du traitement émotionnel dans la dépression : l'anhédonie. Nous y présentons une perspective et un protocole thérapeutique novateur, qui posent des bases théoriques solides pour le développement d'une intervention visant à atténuer cette altération.

En définitive, ce travail de thèse a contribué à :

- 1 – Éclaircir la nature des altérations de l'attention émotionnelle chez les patients atteints de dépression ;
- 2 – Participer à l'établissement d'une tâche de visualisation libre comme un outil pertinent, reflétant à la fois la sévérité de la dépression et l'intégrité des réseaux du traitement émotionnel ;
- 3 – Remettre en perspective l'hypothèse selon laquelle un symptôme serait sous-tendu par l'altération d'un réseau spécifique, en montrant que des réseaux variés sont liés à l'affect négatif ;
- 4 – Proposer des stratégies de remédiation pour réduire les altérations du traitement émotionnel dans la dépression.

## Liste des communications

---

### Articles :

**Imbert, L.**, Neige, C., Dumas, M., Bensafi, M., Mandairon, N., & Brunelin, J. (2024). Combining pleasant Olfactory and BRAin stimulations in treatment-resistant depression (COBRA): Study protocol for a randomized controlled trial. *Frontiers in Psychology*, 15, 1451096.

**Imbert, L.**, Neige, C., Moirand, R., Piva, G., Bediou, B., Vallet, W., & Brunelin, J. (2024). Eye-tracking evidence of a relationship between attentional bias for emotional faces and depression severity in patients with treatment-resistant depression. *Scientific Reports*, 14(1), 12000.

Neige, C.\*, **Imbert, L.\***, Beynel, L., Fivel, L., Mondino, M., & Brunelin, J. (2024). Dual activation of the reward system using sensory-based intervention and non-invasive brain stimulation in depression: A way to move forward?. *Medical Hypotheses*, 111403.

Neige, C., **Imbert, L.**, Dumas, M., Athanassi, A., Thévenet, M., Mandairon, N., & Brunelin, J. (2024). Combining a Breath-Synchronized Olfactometer with Brain Simulation to Study the Impact of Odors on Corticospinal Excitability and Effective Connectivity. *Journal of Visualized Experiments: Jove*, (203).

**Imbert, L.**, Moirand, R., Bediou, B., Koenig, O., Chesnoy, G., Fakra, E., & Brunelin, J. (2022). A Single Session of Bifrontal tDCS Can Improve Facial Emotion Recognition in Major Depressive Disorder: An Exploratory Pilot Study. *Biomedicines*, 10(10), 2397

Moirand, R., **Imbert, L.**, Haesebaert, F., Chesnoy, G., Bediou, B., Poulet, E., & Brunelin, J. (2022). Ten Sessions of 30 Min tDCS over 5 Days to Achieve Remission in Depression: A Randomized Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 782

### Communications orales :

Journée Scientifiques de l'AFPBN (Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie) : « COBRA : Combiner les stimulations cérébrales et olfactives dans la dépression résistante ». - Nancy (2023)

Rencontres annuelles du Groupement de Recherche Odorant-Odeur-Olfaction : « Effet de la valence des odeurs sur l'excitabilité corticospinale en conditions normale et pathologique ». - Dijon (2023)

### Communications affichées :

6<sup>th</sup> European Conference on brain stimulation in mental health: “How does olfactory valence modulate corticospinal excitability in normal and pathological conditions?”. **Imbert, L.**, Neige, C., Dumas, M., Bensafi, M., Thevenet, M., Mandairon, N., Brunelin, J. - Lisbonne (2024)

NeuroFrance: “Evidence of a relationship between attentional bias for emotional faces and depression severity: an eye tracking study”. **Imbert, L.**, Neige, C., Moirand, R., Bediou, B., Vallet, W., Brunelin, J. - Lyon (2023)

5<sup>th</sup> European Conference on brain stimulation in mental health: “A single session of bifrontal tDCS can improve facial emotion recognition in major depressive disorder: an exploratory pilot study”. **Imbert, L.**, Moirand, R., Bediou, B., Poulet, E., Brunelin, J. - Zagreb (2022)

Congress of Society of Biological Psychiatry (SOBP): “Bifrontal tDCS improves Facial Emotion Recognition in patients with Major Depressive Disorder”. **Imbert, L.**, Moirand, R., Bediou, B., Koenig, O., Chesnoy, G., Fakra, E., Brunelin, J. – Nouvelle Orléans, visioconférence (2022)

## Bibliographie

---

- Aday, J., & Carlson, J. M. (2017). Structural MRI-based measures of neuroplasticity in an extended amygdala network as a target for attention bias modification treatment outcome. *Medical hypotheses*, 109, 6-16.
- Ahmadizadeh, M. J., Rezaei, M., & Fitzgerald, P. B. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for post-traumatic stress disorder (PTSD): a randomized, double-blinded, controlled trial. *Brain research bulletin*, 153, 273-278.
- Albert, D. J. (1966). The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4(1), 49-64.
- Allaert, J., Sanchez-Lopez, A., De Raedt, R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. A. (2019). Inverse effects of tDCS over the left versus right DLPC on emotional processing: A pupillometry study. *PloS one*, 14(6), e0218327.
- American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association, D. S. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5, No. 5). Washington, DC: American psychiatric association.
- An, S., Han, X., Wu, B., Shi, Z., Marks, M., Wang, S., ... & Han, S. (2018). Neural activation in response to the two sides of emotion. *Neuroscience letters*, 684, 140-144.
- Andò, A., Vasilotta, M. L., & Zennaro, A. (2021). The modulation of emotional awareness using non-invasive brain stimulation techniques: A literature review on TMS and tDCS. *Journal of Cognitive Psychology*, 33(8), 993-1010.
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., ... & Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology*, 128(9), 1774-1809.
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clinical psychology review*, 32(8), 704-723.
- Ashby, F. G., & Isen, A. M. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological review*, 106(3), 529.
- Athanassi, A., Dorado Doncel, R., Bath, K. G., & Mandairon, N. (2021). Relationship between depression and olfactory sensory function: a review. *Chemical Senses*, 46, bjab044.
- Badgaiyan, R. D. (2010). Dopamine is released in the striatum during human emotional processing. *Neuroreport*, 21(18), 1172-1176.
- Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., Van Hove, C., Mertens, J., Dobbeleir, A., ... & Goethals, I. (2011). The impact of HF-rTMS treatment on serotonin2A receptors in unipolar melancholic depression. *Brain stimulation*, 4(2), 104-111.
- Baert, S., De Raedt, R., Schacht, R., & Koster, E. H. (2010). Attentional bias training in depression: therapeutic effects depend on depression severity. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 41(3), 265-274.

- Balconi, M., & Bortolotti, A. (2013). Emotional face recognition, empathic trait (BEES), and cortical contribution in response to positive and negative cues. The effect of rTMS on dorsal medial prefrontal cortex. *Cognitive Neurodynamics*, 7, 13-21.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Van Ijzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*, 133(1), 1.
- Bation, R., Magnin, C., Poulet, E., Mondino, M., & Brunelin, J. (2021). Intermittent theta burst stimulation for negative symptoms of schizophrenia—A double-blind, sham-controlled pilot study. *npj Schizophrenia*, 7(1), 10.
- Beck, A. T. (2002). Cognitive models of depression. *Clinical advances in cognitive psychotherapy: Theory and application*, 14(1), 29-61.
- Beevers, C. G., Clasen, P. C., Enock, P. M., & Schnyer, D. M. (2015). Attention bias modification for major depressive disorder: Effects on attention bias, resting state connectivity, and symptom change. *Journal of abnormal psychology*, 124(3), 463.
- Beevers, C. G., Clasen, P., Stice, E., & Schnyer, D. (2010). Depression symptoms and cognitive control of emotion cues: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 167(1), 97-103.
- Bell, C., Bourke, C., Colhoun, H., Carter, F., Frampton, C., & Porter, R. (2011). The misclassification of facial expressions in generalised social phobia. *Journal of anxiety disorders*, 25(2), 278-283.
- Bergmann, T. O., & Hartwigsen, G. (2021). Inferring causality from noninvasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Journal of cognitive neuroscience*, 33(2), 195-225.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., ... & Woods, A. J. (2016). Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain stimulation*, 9(5), 641-661.
- Billot, P. E., Andrieu, P., Biondi, A., Vieillard, S., Moulin, T., & Millot, J. L. (2017). Cerebral bases of emotion regulation toward odours: A first approach. *Behavioural brain research*, 317, 37-45.
- Bissonette, G. B., & Roesch, M. R. (2016). Neurophysiology of reward-guided behavior: correlates related to predictions, value, motivation, errors, attention, and action. *Behavioral neuroscience of motivation*, 199-230.
- Blair, H. T., Sotres-Bayon, F., Moita, M. A. P., & Ledoux, J. E. (2005). The lateral amygdala processes the value of conditioned and unconditioned aversive stimuli. *Neuroscience*, 133(2), 561-569.
- Bliss, T. V., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 232(2), 331-356.
- Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106(5), 906-914.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249-254.



- Bondolfi, G. (2002). Dépression récurrente et prévention de la rechute. *Médecine et hygiène*, 1721-1726.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of affective disorders*, 138(1-2), 9-18.
- Bora, E., Harrison, B. J., Davey, C. G., Yücel, M., & Pantelis, C. (2012). Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychological medicine*, 42(4), 671-681.
- Bovy, L., Möbius, M., Dresler, M., Fernández, G., Sanfey, A., Becker, E., & Tendolkar, I. (2019). Combining attentional bias modification with dorsolateral prefrontal rTMS does not attenuate maladaptive attentional processing. *Scientific Reports*, 9(1), 1168.
- Bowker, J. C., Rubin, K. H., & Coplan, R. J. (2016). Social withdrawal. *Encyclopedia of adolescence*, 1-14.
- Bradley, C., Nydam, A. S., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2022). State-dependent effects of neural stimulation on brain function and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 23(8), 459-475.
- Brenhouse, H. C., & Bath, K. G. (2019). Bundling the haystack to find the needle: Challenges and opportunities in modeling risk and resilience following early life stress. *Frontiers in neuroendocrinology*, 54, 100768.
- Brennan, S., McLoughlin, D. M., O'Connell, R., Bogue, J., O'Connor, S., McHugh, C., & Glennon, M. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed patients and controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(4), 384-395.
- Britton, J. C., Phan, K. L., Taylor, S. F., Welsh, R. C., Berridge, K. C., & Liberzon, I. (2006). Neural correlates of social and nonsocial emotions: An fMRI study. *Neuroimage*, 31(1), 397-409.
- Browning, M., Kingslake, J., Dourish, C. T., Goodwin, G. M., Harmer, C. J., & Dawson, G. R. (2019). Predicting treatment response to antidepressant medication using early changes in emotional processing. *European Neuropsychopharmacology*, 29(1), 66-75.
- Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., ... & STEP Group. (2014). The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain stimulation*, 7(6), 855-863.
- Brunelin, J., Mondino, M., Bation, R., Palm, U., Saoud, M., & Poulet, E. (2018). Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Brain sciences*, 8(2), 37.
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M. F., ... & Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 169(7), 719-724.
- Brunelin, J., Poulet, E., Bediou, B., Kallel, L., Dalery, J., D'amato, T., & Saoud, M. (2006). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring

- deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 81(1), 41-45.
- Brunelin, J., Szekely, D., Costes, N., Mondino, M., Bougerol, T., & Saoud, M. (2011). Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C] raclopride PET case study. *Schizophrenia research*, 131(1-3), 264-265.
- Brunoni, A. R., Júnior, R. F., Kemp, A. H., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Fregni, F. (2014). Differential improvement in depressive symptoms for tDCS alone and combined with pharmacotherapy: an exploratory analysis from the Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(1), 53-61.
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borriero, 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.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., ... & Fregni, F. (2013). The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA psychiatry*, 70(4), 383-391.
- Brunsvold, G. L., Oepen, G., Federman, E. J., & Akins, R. (2008). Comorbid depression and ADHD in children and adolescents: Consensus and controversy. *Psychiatric Times*, 25(10), 13-13.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical psychology review*, 28(4), 676-691.
- Cameron, C. M., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2014). Dynamics of rapid dopamine release in the nucleus accumbens during goal-directed behaviors for cocaine versus natural rewards. *Neuropharmacology*, 86, 319-328.
- Campbell-Sills, L., Barlow, D. H., Brown, T. A., & Hofmann, S. G. (2006). Acceptability and suppression of negative emotion in anxiety and mood disorders. *Emotion*, 6(4), 587.
- Carletto, S., Malandrone, F., Berchiolla, P., Oliva, F., Colombi, N., Hase, M., ... & Ostacoli, L. (2021). Eye movement desensitization and reprocessing for depression: a systematic review and meta-analysis. *European journal of psychotraumatology*, 12(1), 1894736.
- Caseras, X., Garner, M., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2007). Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *Journal of abnormal psychology*, 116(3), 491.
- Caulfield, K. A., Fleischmann, H. H., Cox, C. E., Wolf, J. P., George, M. S., & McTeague, L. M. (2022). Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain stimulation*, 15(5), 1192-1205.
- Chan, M. M., Yau, S. S., & Han, Y. M. (2021). The neurobiology of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in promoting brain plasticity: A systematic review and meta-analyses of human and rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 392-416.

- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of abnormal psychology, 85*(4), 374.
- Chase, H. W., Boudewyn, M. A., Carter, C. S., & Phillips, M. L. (2020). Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Molecular psychiatry, 25*(2), 397-407.
- Chen, Y., Li, Z., Yan, C., & Zou, L. (2024). Is it more effective for anhedonia and avolition? A systematic review and meta-analysis of non-invasive brain stimulation interventions for negative symptoms in schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics, 30*(3), e14645.
- Cheng, P. W. C., Louie, L. L. C., Wong, Y. L., Wong, S. M. C., Leung, W. Y., Nitsche, M. A., & Chan, W. C. (2020). The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian journal of psychiatry, 53*, 102392.
- Chérici, C. (2020). Histoire de l'épilepsie dans les pratiques cliniques 1850-1950. *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm, 1*, 29-36.
- Chikazoe, J., Lee, D. H., Kriegeskorte, N., & Anderson, A. K. (2014). Population coding of affect across stimuli, modalities and individuals. *Nature neuroscience, 17*(8), 1114-1122.
- Cho, S. S., & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS one, 4*(8), e6725.
- Clarke, P. J., Van Bockstaele, B., Marinovic, W., Howell, J. A., Boyes, M. E., & Notebaert, L. (2020). The effects of left DLPFC tDCS on emotion regulation, biased attention, and emotional reactivity to negative content. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 20*, 1323-1335.
- Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., & Thuerauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—a pilot study in major depression. *Neuroscience letters, 471*(3), 139-143.
- Coffman, B. A. (2014). *Increasing your brain potential: Transcranial Direct Current Stimulation for enhancement of behavior and event-related potentials in tests of attention and impulsivity* (Doctoral dissertation, The University of New Mexico).
- Cole, E. J., Phillips, A. L., Bentzley, B. S., Stimpson, K. H., Nejad, R., Barmak, F., ... & Williams, N. R. (2022). Stanford neuromodulation therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry, 179*(2), 132-141.
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of neurology, 264*(4), 631-638.
- Cunningham, W. A., Van Bavel, J. J., & Johnsen, I. R. (2008). Affective flexibility: evaluative processing goals shape amygdala activity. *Psychological Science, 19*(2), 152-160.
- D'Ostilio, K., Goetz, S. M., Hannah, R., Ciocca, M., Chieffo, R., Chen, J. C. A., ... & Rothwell, J. C. (2016). Effect of coil orientation on strength–duration time constant and I-wave activation with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology, 127*(1), 675-683.

- Dalgleish, T., & Werner-Seidler, A. (2014). Disruptions in autobiographical memory processing in depression and the emergence of memory therapeutics. *Trends in cognitive sciences*, 18(11), 596-604.
- Dalgleish, T., Moradi, A. R., Taghavi, M. R., Neshat-Doost, H. T., & Yule, W. (2001). An experimental investigation of hypervigilance for threat in children and adolescents with post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 31(3), 541-547.
- Dalili, M. N., Penton-Voak, I. S., Harmer, C. J., & Munafò, M. R. (2015). Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychological medicine*, 45(6), 1135-1144.
- Daros, A. R., Zakzanis, K. K., & Ruocco, A. C. (2013). Facial emotion recognition in borderline personality disorder. *Psychological medicine*, 43(9), 1953-1963.
- De Pisapia, N., Barchiesi, G., Jovicich, J., & Cattaneo, L. (2019). The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, 13, 603-614.
- De Raedt, R., & Koster, E. H. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10(1), 50-70.
- 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.
- Delgado, P. L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *Journal of clinical Psychiatry*, 61(6), 7-11.
- Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 5-12.
- Delle-Vigne, D., Wang, W., Kornreich, C., Verbanck, P., & Campanella, S. (2014). Emotional facial expression processing in depression: data from behavioral and event-related potential studies. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 44(2), 169-187.
- Den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Lindenmeyer, J., & Wiers, R. W. (2018). A clinical trial with combined transcranial direct current stimulation and attentional bias modification in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(10), 1961-1969.
- Devau, G. (2016). Introduction à une approche biologique de la peur. *Gerontologie et société*, 38(2), 17-29.
- Diefenbach, G. J., Bragdon, L. B., Zertuche, L., Hyatt, C. J., Hallion, L. S., Tolin, D. F., ... & Assaf, M. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 209(3), 222-228.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467-477.
- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological bulletin*, 143(10), 1033.

- 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.
- Drevets, W. C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1121*(1), 499-527.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function, 213*, 93-118.
- Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., ... & Liston, C. (2017). Erratum: Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature medicine, 23*(2), 264.
- Ducasse, D., Dubois, J., Jaussent, I., Azorin, J. M., Etain, B., Gard, S., ... & Courtet, P. (2021). Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: A 3-year prospective study. *Depression and anxiety, 38*(1), 17-27.
- Duprat, R., Desmyter, S., van Heeringen, K., Van den Abbeele, D., Tandt, H., Bakic, J., ... & Baeken, C. (2016). Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission?. *Journal of affective disorders, 200*, 6-14.
- Dvir, Y., Ford, J. D., Hill, M., & Frazier, J. A. (2014). Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities. *Harvard review of psychiatry, 22*(3), 149-161.
- Ebneabbasi, A., Mahdipour, M., Nejati, V., Li, M., Liebe, T., Colic, L., ... & Tahmasian, M. (2021). Emotion processing and regulation in major depressive disorder: A 7T resting-state fMRI study. *Human brain mapping, 42*(3), 797-810.
- Ebner, N. C., Riediger, M., & Lindenberger, U. (2010). FACES—A database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: Development and validation. *Behavior research methods, 42*, 351-362.
- Eche, J., Mondino, M., Haesebaert, F., Saoud, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2012). Low-vs high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. *Frontiers in psychiatry, 3*, 13.
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition & emotion, 6*(3-4), 169-200.
- Ekman, P. (1993). Facial expression and emotion. *American psychologist, 48*(4), 384.
- Elkin-Frankston, S., Fried, P. J., Pascual-Leone, A., Rushmore III, R. J., & Valero-Cabré, A. (2010). A novel approach for documenting phosphenes induced by transcranial magnetic stimulation. *Journal of visualized experiments: JoVE, (38)*.
- Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Erramuzpe, A., ... & Gorgolewski, K. J. (2019). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature methods, 16*(1), 111-116.
- Fan, J., Liu, W., Xia, J., Gao, F., Meng, C., Han, Y., ... & Zhu, X. (2022). Childhood trauma is associated with social anhedonia and brain gray matter volume differences in healthy subjects. *Brain Imaging and Behavior, 16*(5), 1964-1972.

- Feeser, M., Prehn, K., Kazzer, P., Mungee, A., & Bajbouj, M. (2014). Transcranial direct current stimulation enhances cognitive control during emotion regulation. *Brain stimulation*, 7(1), 105-112.
- Ferrari, C., Fiori, F., Suchan, B., Plow, E. B., & Cattaneo, Z. (2021). TMS over the posterior cerebellum modulates motor cortical excitability in response to facial emotional expressions. *European Journal of Neuroscience*, 53(4), 1029-1039.
- Ferrucci, R., Marceglia, S., Vergari, M., Cogiamanian, F., Mrakic-Sposta, S., Mameli, F., ... & Priori, A. (2008). Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(9), 1687-1697.
- Filmer, H. L., Mattingley, J. B., & Dux, P. E. (2013). Improved multitasking following prefrontal tDCS. *Cortex*, 49(10), 2845-2852.
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2022). rTMS associated adverse events, safety and monitoring. In *rTMS Treatment for Depression: A Practical Guide* (pp. 149-161). Cham: Springer International Publishing.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., ... & Daskalakis, Z. J. (2009). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1255-1262.
- Folloni, D., Verhagen, L., Mars, R. B., Fouragnan, E., Constans, C., Aubry, J. F., ... & Sallet, J. (2019). Manipulation of subcortical and deep cortical activity in the primate brain using transcranial focused ultrasound stimulation. *Neuron*, 101(6), 1109-1116.
- Fonteneau, C., Redoute, J., Haesebaert, F., Le Bars, D., Costes, N., Suaud-Chagny, M. F., & Brunelin, J. (2018). Frontal transcranial direct current stimulation induces dopamine release in the ventral striatum in human. *Cerebral Cortex*, 28(7), 2636-2646.
- Fossati, Philippe. "Neural signatures of cognitive and emotional biases in depression." *Dialogues in clinical neuroscience* 10.3 (2008): 358.
- Fossati, A., Somma, A., Krueger, R. F., Markon, K. E., & Borroni, S. (2017). On the relationships between DSM-5 dysfunctional personality traits and social cognition deficits: A study in a sample of consecutively admitted Italian psychotherapy patients. *Clinical psychology & psychotherapy*, 24(6), 1421-1434.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological psychiatry*, 72(7), 595-603.
- Fox, P., Ingham, R., George, M. S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J., ... & Jerabek, P. (1997). Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*, 8(12), 2787-2791.
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., ... & Brunoni, A. R. (2021). Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256-313.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., ... & Politi, P. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105

- functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 34(6), 418-432.
- Garfinkel, S. N., & Critchley, H. D. (2014). Neural correlates of fear: insights from neuroimaging. *Neuroscience and Neuroeconomics*, 111-125.
- Garnefski, N., & Kraaij, V. (2006). Relationships between cognitive emotion regulation strategies and depressive symptoms: A comparative study of five specific samples. *Personality and Individual differences*, 40(8), 1659-1669.
- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2(2), 59-72.
- Godlewska, B. R., Browning, M., Norbury, R., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Translational psychiatry*, 6(11), e957-e957.
- Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L., & Hutson, P. R. (2020). The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 284, 112749.
- Gong, L., He, C., Zhang, H., Zhang, H., Zhang, Z., & Xie, C. (2018). Disrupted reward and cognitive control networks contribute to anhedonia in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 103, 61-68.
- Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(3), 291-299.
- Gotlib, I. H., & Hamilton, J. P. (2008). Neuroimaging and depression: Current status and unresolved issues. *Current directions in psychological science*, 17(2), 159-163.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*, 6(1), 285-312.
- Grant, B. F. (1995). Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *Journal of substance abuse*, 7(4), 481-497.
- Grieve, S. M., Korgaonkar, M. S., Koslow, S. H., Gordon, E., & Williams, L. M. (2013). Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage: Clinical*, 3, 332-339.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Birmaher, B., ... & Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 63(4), 369-376.
- Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of general psychology*, 2(3), 271-299.
- Gross, J. J. (2008). Emotion regulation. *Handbook of emotions*, 3(3), 497-513.
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of personality and social psychology*, 85(2), 348.
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new

- integration of baseline activation and neural response data. *American Journal of Psychiatry*, 169(7), 693-703.
- 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. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(10), 18164.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological psychiatry*, 53(6), 494-501.
- Harris, A., & Reece, J. (2021). Transcranial magnetic stimulation as a treatment for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 289, 55-65.
- He, Z., Lu, F., Sheng, W., Han, S., Long, Z., Chen, Y., ... & Chen, H. (2019). Functional dysconnectivity within the emotion-regulating system is associated with affective symptoms in major depressive disorder: a resting-state fMRI study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(6), 528-539.
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., de Timary, P., ... & Vanderhasselt, M. A. (2017). Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: a proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(2), 251-260.
- Herrington, J. D., Heller, W., Mohanty, A., Engels, A. S., Banich, M. T., Webb, A. G., & Miller, G. A. (2010). Localization of asymmetric brain function in emotion and depression. *Psychophysiology*, 47(3), 442-454.
- Hirschfeld, R. M. (2001). The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(6), 244.
- Hirschfeld, R. M., Dunner, D. L., Keitner, G., Klein, D. N., Koran, L. M., Kornstein, S. G., ... & Keller, M. B. (2002). Does psychosocial functioning improve independent of depressive symptoms? A comparison of nefazodone, psychotherapy, and their combination. *Biological psychiatry*, 51(2), 123-133.
- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105-118.
- Holzer, M., & Padberg, F. (2010). Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 3(3), 181-183.
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain stimulation*, 3(2), 95-118.
- Horvath, J. C., Perez, J. M., Farrow, L., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *Journal of medical ethics*, 37(3), 137-143.



- Houdayer, E., Degardin, A., Cassim, F., Bocquillon, P., Derambure, P., & Devanne, H. (2008). The effects of low-and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Experimental brain research*, *187*, 207-217.
- Huang, Y. Z., Chen, R. S., Rothwell, J. C., & Wen, H. Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, *118*(5), 1028-1032.
- Huerta, P. T., & Volpe, B. T. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, *6*, 1-10.
- Hyde, J., Carr, H., Kelley, N., Seneviratne, R., Reed, C., Parlatini, V., ... & Brandt, V. (2022). Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Molecular Psychiatry*, *27*(6), 2709-2719.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain research reviews*, *56*(1), 27-78.
- Imbert, L., Moirand, R., Bediou, B., Koenig, O., Chesnoy, G., Fakra, E., & Brunelin, J. (2022). A single session of bifrontal tDCS can improve facial emotion recognition in major depressive disorder: An exploratory pilot study. *Biomedicines*, *10*(10), 2397.
- Ironside, M., O'Shea, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Frontal cortex stimulation reduces vigilance to threat: implications for the treatment of depression and anxiety. *Biological psychiatry*, *79*(10), 823-830.
- Isserles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., ... & Zangen, A. (2011). Cognitive–emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *Journal of affective disorders*, *128*(3), 235-242.
- Jackson, M. P., Rahman, A., Lafon, B., Kronberg, G., Ling, D., Parra, L. C., & Bikson, M. (2016). Animal models of transcranial direct current stimulation: methods and mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *127*(11), 3425-3454.
- Jie, F., Yin, G., Yang, W., Yang, M., Gao, S., Lv, J., & Li, B. (2018). Stress in regulation of GABA amygdala system and relevance to neuropsychiatric diseases. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 562.
- Joormann, J., & D'Avanzato, C. (2010). Emotion regulation in depression: Examining the role of cognitive processes: Cognition & Emotion Lecture at the 2009 ISRE Meeting. *Cognition and Emotion*, *24*(6), 913-939.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S., & Pariante, C. M. (2006). Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology*, *189*, 225-235.
- Kaiser, D., Jacob, G. A., Domes, G., & Arntz, A. (2017). Attentional bias for emotional stimuli in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Psychopathology*, *49*(6), 383-396.
- Kaiser, R. H., Clegg, R., Goer, F., Pechtel, P., Beltzer, M., Vitaliano, G., ... & Pizzagalli, D. A. (2018). Childhood stress, grown-up brain networks: corticolimbic correlates of threat-related early life stress and adult stress response. *Psychological medicine*, *48*(7), 1157-1166.

- Kang, J. I., Lee, H., Jhung, K., Kim, K. R., An, S. K., Yoon, K. J., ... & Lee, E. (2016). Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, *77*(9), 7478.
- Kapur, S., & Mann, J. J. (1992). Role of the dopaminergic system in depression. *Biological psychiatry*, *32*(1), 1-17.
- Kelly, C. A., Freeman, K. B., & Schumacher, J. A. (2022). Treatment-resistant depression with anhedonia: Integrating clinical and preclinical approaches to investigate distinct phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *136*, 104578.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2006). Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. *Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2564-2570.
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(9), 1275-1286.
- Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry research*, *188*(3), 303-309.
- Kong, L., Wu, F., Tang, Y., Ren, L., Kong, D., Liu, Y., ... & Wang, F. (2014). Frontal-subcortical volumetric deficits in single episode, medication-naive depressed patients and the effects of 8 weeks fluoxetine treatment: a VBM-DARTEL study. *PloS one*, *9*(1), e79055.
- Kret, M. E., & Ploeger, A. (2015). Emotion processing deficits: a liability spectrum providing insight into comorbidity of mental disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *52*, 153-171.
- Krings, A., Heeren, A., Fontaine, P., & Blairy, S. (2020). Attentional biases in depression: Relation to disorder severity, rumination, and anhedonia. *Comprehensive psychiatry*, *100*, 152173.
- Kumari, B., Singh, A., Kar, S. K., Tripathi, A., & Agarwal, V. (2023). Bifrontal-transcranial direct current stimulation as an early augmentation strategy in major depressive disorder: A single-blind randomised controlled trial. *Asian Journal of Psychiatry*, *86*, 103637.
- Lefaucheur, J. P., & Wendling, F. (2019). Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. *Neurophysiologie Clinique*, *49*(4), 269-275.
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... & Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology*, *125*(11), 2150-2206.
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... 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.

- Lévêque, M., & Lévêque, M. (2014). The neuroanatomy of emotions. *Psychosurgery: New Techniques for Brain Disorders*, 49-106.
- Leyman, L., De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2009). Influence of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on the inhibition of emotional information in healthy volunteers. *Psychological medicine*, 39(6), 1019-1028.
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Liu, R. S., Lin, W. C., Bai, Y. M., & Su, T. P. (2018). Effects of prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled neuroimaging study. *Brain stimulation*, 11(5), 1054-1062.
- Li, M. S., Du, X. D., Chu, H. C., Liao, Y. Y., Pan, W., Li, Z., & Hung, G. C. L. (2019). Delayed effect of bifrontal transcranial direct current stimulation in patients with treatment-resistant depression: a pilot study. *BMC psychiatry*, 19, 1-9.
- Li, B. J., Friston, K., Mody, M., Wang, H. N., Lu, H. B., & Hu, D. W. (2018). A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(11), 1004-1019.
- Lin, T. Y., Hanna, J., & Ishak, W. W. (2020). Psychiatric Symptoms in Cushing's Syndrome. *Innovations in clinical neuroscience*, 17, 30-35
- Liu, D. Y., & Thompson, R. J. (2017). Selection and implementation of emotion regulation strategies in major depressive disorder: An integrative review. *Clinical psychology review*, 57, 183-194.
- Liu, Y., Luo, Y., Zhang, N., Zhang, X., & Liu, S. (2024). A scientometric review of the growing trends in transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, 18, 1362593.
- Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C., & Kennedy, S. H. (2010). Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Focus*, 8(4), 583-591.
- Matthews, G. R., & Antes, J. R. (1992). Visual attention and depression: Cognitive biases in the eye fixations of the dysphoric and the nondepressed. *Cognitive Therapy and Research*, 16, 359-371.
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological psychiatry*, 48(8), 830-843.
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Trivedi, M. H., ... & Rush, A. J. (2011). Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(2), 180-186.
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of affective disorders*, 119(1-3), 1-8.
- McLachlan, G. (2018). Treatment resistant depression: what are the options?. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 363.

- McTeague, L. M., Rosenberg, B. M., Lopez, J. W., Carreon, D. M., Huemer, J., Jiang, Y., ... & Etkin, A. (2020). Identification of common neural circuit disruptions in emotional processing across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, *177*(5), 411-421.
- McTeague, L.M., Goodkind, M.S., Etkin, A. (2016) .Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *J Psychiatr Res.* *83*,37-46.
- Mehta, D., Pracht, A., Men, Y., Coles, A., & George, T. (2023). 440. A Systematic Review of Neuromodulation Therapies for Substance Use Disorders. *Biological Psychiatry*, *93*(9), S272-S273.
- Meyer, J. H., Krüger, S., Wilson, A. A., Christensen, B. K., Goulding, V. S., Schaffer, A., ... & Kennedy, S. H. (2001). Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*, *12*(18), 4121-4125.
- Midroit, M., Thevenet, M., Fournel, A., Sacquet, J., Bensafi, M., Breton, M., ... & Mandairon, N. (2018). Non- imaged based method for matching brains in a common anatomical space for cellular imagery. *Journal of neuroscience methods*, *304*, 136-145.
- Moffa, A. H., Martin, D., Alonzo, A., Bennabi, D., Blumberger, D. M., Bensenor, I. M., ... & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *99*, 109836.
- Moirand, R., Imbert, L., Haesebaert, F., Chesnoy, G., Bediou, B., Poulet, E., & Brunelin, J. (2022). Ten sessions of 30 min tDCS over 5 days to achieve remission in depression: a randomized pilot study. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3), 782.
- Moisan, M. P., & Le Moal, M. (2012). Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences*, *28*(6-7), 612-617.
- Molavi, P., Azizaram, S., Basharpour, S., Atadokht, A., Nitsche, M. A., & Salehinejad, M. A. (2020). Repeated transcranial direct current stimulation of dorsolateral-prefrontal cortex improves executive functions, cognitive reappraisal emotion regulation, and control over emotional processing in borderline personality disorder: A randomized, sham-controlled, parallel-group study. *Journal of Affective Disorders*, *274*, 93-102.
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular psychiatry*, *28*(8), 3243-3256.
- Mondino, M., Lenglos, C., Cinti, A., Renaud, E., & Fecteau, S. (2020). Eye tracking of smoking-related stimuli in tobacco use disorder: a proof-of-concept study combining attention bias modification with alpha-transcranial alternating current stimulation. *Drug and alcohol dependence*, *214*, 108152.
- Mondino, M., Luck, D., Grot, S., Januel, D., Suaud-Chagny, M. F., Poulet, E., & Brunelin, J. (2018). Effects of repeated transcranial direct current stimulation on smoking, craving and brain reactivity to smoking cues. *Scientific reports*, *8*(1), 8724.
- Mondino, M., Thiffault, F., & Fecteau, S. (2015). Does non-invasive brain stimulation applied over the dorsolateral prefrontal cortex non-specifically influence mood and emotional processing in healthy individuals?. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 399.

- Moran, E. K., Culbreth, A. J., & Barch, D. M. (2022). Anhedonia in schizophrenia. In *Anhedonia: Preclinical, translational, and clinical integration* (pp. 129-145). Cham: Springer International Publishing.
- Müller, M. B., Toschi, N., Kresse, A. E., Post, A., & Keck, M. E. (2000). Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*, *23*(2), 205-215.
- Münkler, P., Rothkirch, M., Dalati, Y., Schmack, K., & Sterzer, P. (2015). Biased recognition of facial affect in patients with major depressive disorder reflects clinical state. *PLoS one*, *10*(6), e0129863.
- Murphy, F. C., Sahakian, B. J., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological medicine*, *29*(6), 1307-1321.
- Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., & Atanasova, B. (2012). State and trait olfactory markers of major depression.
- Nejati, V., Majdi, R., Salehinejad, M. A., & Nitsche, M. A. (2021). The role of dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex in the processing of emotional dimensions. *Scientific reports*, *11*(1), 1971.
- Neuteboom, D., Zantvoord, J. B., Goya-Maldonado, R., Wilkening, J., Dols, A., van Exel, E., ... & Scheepstra, K. W. (2023). Accelerated intermittent theta burst stimulation in major depressive disorder: A systematic review. *Psychiatry research*, 115429.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, *527*(Pt 3), 633.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, *553*(1), 293-301.
- Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J., & Fredrickson, B. L. (1993). Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *Journal of abnormal psychology*, *102*(1), 20.
- Noohi, S., & Amirjalili, S. (2016). History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy. *Iranian journal of child neurology*, *10*(1), 1.
- Notzon, Swantje, et al. "Modulating emotion perception: opposing effects of inhibitory and excitatory prefrontal cortex stimulation." *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3.4 (2018): 329-336.
- O'Brien, P. C., & Fleming, T. R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 549-556.
- O'Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D., & Dolan, R. J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, *33*(5), 815-826.

- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., ... & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, *62*(11), 1208-1216.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*, *47*(6), 419.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, *2*(1), 1-20.
- Overman, M. J., Sarrazin, V., Browning, M., & O'Shea, J. (2023). Stimulating human prefrontal cortex increases reward learning. *Neuroimage*, *271*, 120029.
- Panksepp, J. (2004). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford university press.
- Pariante, C. M. (2004). Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress*, *7*(4), 209-219.
- Parikh, T. K., Strawn, J. R., Walkup, J. T., & Croarkin, P. E. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder: a systematic literature review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 144-146.
- Pattwell, S. S., & Bath, K. G. (2017). Emotional learning, stress, and development: an ever-changing landscape shaped by early-life experience. *Neurobiology of learning and memory*, *143*, 36-48.
- Peciña, M., Sikora, M., Avery, E. T., Heffernan, J., Peciña, S., Mickey, B. J., & Zubieta, J. K. (2017). Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression: Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(10), 977-986.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331-348.
- Philip, N. S., Valentine, T. R., Sweet, L. H., Tyrka, A. R., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2014). Early life stress impacts dorsolateral prefrontal cortex functional connectivity in healthy adults: informing future studies of antidepressant treatments. *Journal of psychiatric research*, *52*, 63-69.
- Phillips, J. L., Batten, L. A., Tremblay, P., Aldosary, F., & Blier, P. (2015). A prospective, longitudinal study of the effect of remission on cortical thickness and hippocampal volume in patients with treatment-resistant depression. *International Journal of neuropsychopharmacology*, *18*(8), pyv037.
- Piani, M. C., Maggioni, E., Delvecchio, G., & Brambilla, P. (2022). Sustained attention alterations in major depressive disorder: a review of fMRI studies employing Go/No-Go and CPT tasks. *Journal of affective disorders*, *303*, 98-113.
- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*, *47*(1), 225-246.

- Planton, S., & Démonet, J. F. (2012). Neurophysiologie du langage: Apports de la neuro-imagerie et état des connaissances. *Revue de neuropsychologie*, 4(4), 255-266.
- Plutchik, R. (1982). A psychoevolutionary theory of emotions.
- Podda, M. V., Cocco, S., Mastrodonato, A., Fusco, S., Leone, L., Barbati, S. A., ... & Grassi, C. (2016). Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression. *Scientific reports*, 6(1), 22180.
- Pogarell, O., Koch, W., Pöpperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Mulert, C., ... & Padberg, F. (2007). Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 156(3), 251-255.
- Pogarell, O., Koch, W., Pöpperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Zwanzger, P., ... & Padberg, F. (2006). Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [<sup>123</sup>I] IBZM SPECT study. *Journal of psychiatric research*, 40(4), 307-314.
- Poisson, B. (2015). Perspective biopsychologique systémique des émotions de base 1. *Santé mentale au Québec*, 40(3), 223-244.
- Psomiades, M., Fonteneau, C., Suaud-Chagny, M. F., Haesebaert, F., & Brunelin, J. (2016). Neurostimulation du cortex préfrontal dorsolatéral: quels effets sur la symptomatologie, l'humeur et les émotions dans la dépression et la schizophrénie?. *Santé mentale au Québec*, 41(1), 223-239.
- Pulopulos, M. M., Schmausser, M., De Smet, S., Vanderhasselt, M. A., Baliyan, S., Venero, C., ... & De Raedt, R. (2020). The effect of HF-rTMS over the left DLPFC on stress regulation as measured by cortisol and heart rate variability. *Hormones and Behavior*, 124, 104803.
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 28(1), 166-185.
- Radden, J. (2003). Is This Dame Melancholy?: Equating today's depression and past melancholia. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, 10(1), 37-52.
- Razza, L. B., Palumbo, P., Moffa, A. H., Carvalho, A. F., Solmi, M., Loo, C. K., & Brunoni, A. R. (2020). A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depression and Anxiety*, 37(7), 594-608.
- Rehbein, M. A., Kroker, T., Winker, C., Ziehfreund, L., Reschke, A., Bölte, J., ... & Junghöfer, M. (2023). Non-invasive stimulation reveals ventromedial prefrontal cortex function in reward prediction and reward processing. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1219029.
- Riedel, M. C., Yanes, J. A., Ray, K. L., Eickhoff, S. B., Fox, P. T., Sutherland, M. T., & Laird, A. R. (2018). Dissociable meta-analytic brain networks contribute to coordinated emotional processing. *Human brain mapping*, 39(6), 2514-2531.
- Rihmer, Z. (2007). Suicide risk in mood disorders. *Current opinion in psychiatry*, 20(1), 17-22.
- Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., & Atanasova, B. (2018). Depression, olfaction, and quality of life: a mutual relationship. *Brain sciences*, 8(5), 80.
- Rubin, K. H. (2001). *Social withdrawal and anxiety*. The developmental psychopathology of anxiety/Oxford University Press.

- Rubinow, D. R., & Post, R. M. (1992). Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biological psychiatry*, 31(9), 947-953.
- Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular psychiatry*, 12(4), 331-359.
- Russell, J. A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of personality and social psychology*, 39(6), 1161.
- Rutherford, A. V., McDougale, S. D., & Joormann, J. (2023). "Don't [ruminate], be happy": A cognitive perspective linking depression and anhedonia. *Clinical Psychology Review*, 101, 102255.
- Sanat, Z. M., & Mohajeri-Tehrani, M. R. (2022). Psychotic disorder as the first manifestation of Addison disease: a case report. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(1).
- Sanchez, A., Everaert, J., & Koster, E. H. (2016). Attention training through gaze-contingent feedback: Effects on reappraisal and negative emotions. *Emotion*, 16(7), 1074.
- Sarchiapone, M., Carli, V., Camardese, G., Cuomo, C., Di Giuda, D., Calcagni, M. L., ... & De Risio, S. (2006). Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 147(2-3), 243-248.
- Sarmiento, C. I., San-Juan, D., & Prasath, V. B. S. (2016). Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychological medicine*, 46(15), 3259-3261.
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.
- 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.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in neurosciences*, 30(5), 203-210.
- Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2005). Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *The Lancet*, 365(9471), 1657-1661.
- Sels, L., Reis, H. T., Randall, A. K., & Verhofstadt, L. (2021). Emotion dynamics in intimate relationships: the roles of interdependence and perceived partner responsiveness. In *Affect dynamics* (pp. 155-179). Cham: Springer International Publishing.
- Sescousse, G., Redouté, J., & Dreher, J. C. (2010). The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex. *Journal of neuroscience*, 30(39), 13095-13104.
- Setterfield, M., Walsh, M., Frey, A. L., & McCabe, C. (2016). Increased social anhedonia and reduced helping behaviour in young people with high depressive symptomatology. *Journal of Affective Disorders*, 205, 372-377.
- Shamai-Leshem, D., Linetzky, M., & Bar-Haim, Y. (2022). Attention biases in previously depressed individuals: A meta-analysis and implications for depression recurrence. *Cognitive Therapy and Research*, 46(6), 1033-1048.



- Siebner, H., & Rothwell, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Experimental brain research*, *148*, 1-16.
- Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological psychiatry*, *61*(2), 198-209.
- Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*, *21*, 1-10.
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, *19*(4), 1709-1715.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, *139*(1), 81.
- Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., Mueller, T. I., Coryell, W., Shea, M. T., & Keller, M. B. (2004). Psychosocial impairment and recurrence of major depression. *Comprehensive psychiatry*, *45*(6), 423-430.
- Sondergaard, R. E., Martino, D., Kiss, Z. H., & Condliffe, E. G. (2021). TMS motor mapping methodology and reliability: a structured review. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 709368.
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, *17*(1), 37-53.
- Staudinger, M. R., Erk, S., & Walter, H. (2011). Dorsolateral prefrontal cortex modulates striatal reward encoding during reappraisal of reward anticipation. *Cerebral cortex*, *21*(11), 2578-2588.
- Sternat, T., & Katzman, M. A. (2016). Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2149-2164.
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, *73*(2), 114-126.
- 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*, *21*(15), RC157.
- Suslow, T., Hussack, A., Kersting, A., & Bodenschatz, C. M. (2020). Attentional biases to emotional information in clinical depression: a systematic and meta-analytic review of eye tracking findings. *Journal of Affective Disorders*, *274*, 632-642.
- Taalman, H., Wallace, C., & Milev, R. (2017). Olfactory functioning and depression: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, *8*, 190.
- Tatti, E., Phillips, A. L., Paciorek, R., Romanella, S. M., Dettore, D., Di Lorenzo, G., ... & Santarnecchi, E. (2022). Boosting psychological change: Combining non-invasive brain stimulation with psychotherapy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *142*, 104867.

- Thornicroft, G., Chatterji, S., Evans-Lacko, S., Gruber, M., Sampson, N., Aguilar-Gaxiola, S., ... & Kessler, R. C. (2017). Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *The British Journal of Psychiatry*, *210*(2), 119-124.
- Tyng, C. M., Amin, H. U., Saad, M. N., & Malik, A. S. (2017). The influences of emotion on learning and memory. *Frontiers in psychology*, *8*, 235933.
- Valter, Y., Rapallo, F., Burlando, B., Crossen, M., Baeken, C., Datta, A., & Deblieck, C. (2024). Efficacy of noninvasive brain stimulation and neuronavigation for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Medical Devices*, (just-accepted).
- van Eijndhoven, P., van Wingen, G., Katzenbauer, M., Groen, W., Tepest, R., Fernández, G., ... & Tendolkar, I. (2013). Paralimbic cortical thickness in first-episode depression: evidence for trait-related differences in mood regulation. *American Journal of Psychiatry*, *170*(12), 1477-1486.
- Van't Wout, M., Aleman, A., Bermond, B., & Kahn, R. S. (2007). No words for feelings: alexithymia in schizophrenia patients and first-degree relatives. *Comprehensive psychiatry*, *48*(1), 27-33.
- Vanderlind, W. M., Millgram, Y., Baskin-Sommers, A. R., Clark, M. S., & Joormann, J. (2020). Understanding positive emotion deficits in depression: From emotion preferences to emotion regulation. *Clinical psychology review*, *76*, 101826.
- Vázquez, G. H., Bahji, A., Undurraga, J., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2021). Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *Journal of psychopharmacology*, *35*(8), 890-900.
- Vedeniapin, A., Cheng, L., & George, M. S. (2010). Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal rTMS for treatment resistant depression. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *3*(4), 207-210.
- Vida, R. G., Sághy, E., Bella, R., Kovács, S., Erdősi, D., Józwiak-Hagymásy, J., ... & Voros, V. (2023). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC psychiatry*, *23*(1), 545.
- Vignaud, P., Adam, O., Palm, U., Baeken, C., Prieto, N., Poulet, E., & Brunelin, J. (2023). Can a single session of noninvasive brain stimulation applied over the prefrontal cortex prevent stress-induced cortisol release?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *121*, 110667.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(7), 533-544.
- Vöhringer, P. A., & Ghaemi, S. N. (2011). Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. *Clinical therapeutics*, *33*(12), B49-B61.
- Wang, Y. M., Li, N., Yang, L. L., Song, M., Shi, L., Chen, W. H., ... & Lu, L. (2017). Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with

- paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 254, 18-23.
- Werner-Seidler, A., Banks, R., Dunn, B. D., & Moulds, M. L. (2013). An investigation of the relationship between positive affect regulation and depression. *Behaviour research and therapy*, 51(1), 46-56.
- Wesson, D. W., & Wilson, D. A. (2011). Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: hedonics, sensory integration, and more?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 655-668.
- Whittaker, J. F., Deakin, J. F. W., & Tomenson, B. (2001). Face processing in schizophrenia: defining the deficit. *Psychological medicine*, 31(3), 499-507.
- Wilkinson, S. T., Ballard, E. D., Bloch, M. H., Mathew, S. J., Murrugh, J. W., Feder, A., ... & Sanacora, G. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *American journal of psychiatry*, 175(2), 150-158.
- Willis, M. L., Murphy, J. M., Ridley, N. J., & Vercammen, A. (2015). Anodal tDCS targeting the right orbitofrontal cortex enhances facial expression recognition. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(12), 1677-1683.
- Winecoff, A., Clithero, J. A., Carter, R. M., Bergman, S. R., Wang, L., & Huettel, S. A. (2013). Ventromedial prefrontal cortex encodes emotional value. *Journal of Neuroscience*, 33(27), 11032-11039.
- Wölwer, W., Lowe, A., Brinkmeyer, J., Streit, M., Habakuck, M., Agelink, M. W., ... & Cordes, J. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain stimulation*, 7(4), 559-563.
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *World Health Organization*.
- Xie, C., Jia, T., Rolls, E. T., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Zhang, J., ... & Zhang, Y. (2021). Reward versus nonreward sensitivity of the medial versus lateral orbitofrontal cortex relates to the severity of depressive symptoms. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(3), 259-269.
- Yaakub, S. N., White, T. A., Roberts, J., Martin, E., Verhagen, L., Stagg, C. J., ... & Fouragnan, E. F. (2023). Transcranial focused ultrasound-mediated neurochemical and functional connectivity changes in deep cortical regions in humans. *Nature Communications*, 14(1), 5318.
- Yeshurun, Y., Sobel, N. (2010). An odor is not worth a thousand words: from multidimensional odors to unidimensional odor objects. *Annu Rev Psychol*, 61:219-41, C1-5.
- Yuan, Q., Lei, Y., Yu, K., Wu, J., Xu, Z., Wen, C., ... & He, J. (2024). Repetitive transcranial magnetic stimulation and fluoxetine attenuate astroglial activation and benefit behaviours in a chronic unpredictable mild stress mouse model of depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 25(2), 82-94.
- Yvon, F., & Prouteau, A. (2017). Vers une compréhension de la stigmatisation : quel est le stéréotype associé à la schizophrénie?. *Santé mentale au Québec*, 42(2), 125-131.

- Zhang, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y., & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(11), 994-1003.
- Zhao, L., Ren, H., Gu, S., Li, X., Jiang, C., Li, J., ... & Song, J. (2018). rTMS ameliorated depressive-like behaviors by restoring HPA axis balance and prohibiting hippocampal neuron apoptosis in a rat model of depression. *Psychiatry Research*, 269, 126-133.
- Zhdanova, M., Pilon, D., Ghelerter, I., Chow, W., Joshi, K., Lefebvre, P., & Sheehan, J. J. (2021). The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *The Journal of clinical psychiatry*, 82(2), 29169.
- Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, 58(1), 26-33.
- Zhong, X., Ming, Q., Dong, D., Sun, X., Cheng, C., Xiong, G., ... & Yao, S. (2020). Childhood maltreatment experience influences neural response to psychosocial stress in adults: an fMRI study. *Frontiers in psychology*, 2961.
- Zhu, Y., He, J., Wu, C., Wu, J., Cheng, Z., Chen, Y., ... & Ji, X. (2023). Transcranial ultrasound stimulation relieves depression in mice with chronic restraint stress. *Journal of Neural Engineering*, 20(3), 036011.