



Et si la dépression était un trouble de la (ré)évaluation de soi ? : intérêt du Response Shift dans l'analyse de l'effet des traitements sur l'évolution de la symptomatologie dépressive du point de vue des patients

Samuel Bulteau

► To cite this version:

Samuel Bulteau. Et si la dépression était un trouble de la (ré)évaluation de soi ? : intérêt du Response Shift dans l'analyse de l'effet des traitements sur l'évolution de la symptomatologie dépressive du point de vue des patients. Médecine humaine et pathologie. Université de Nantes, 2021. Français. <NNT : 2021NANT1020>. <tel-05365103>

HAL Id: tel-05365103

<https://theses.hal.science/tel-05365103v1>

Submitted on 14 Nov 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.



HAL Authorization

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE NANTES

ECOLE DOCTORALE N° 605 *Biologie Santé*

Spécialité : « Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique »

Par **Samuel BULTEAU**

« Et si la dépression était un trouble de la (ré)évaluation de soi ? Intérêt du Response Shift dans l'analyse de l'effet des traitements sur l'évolution de la symptomatologie dépressive du point de vue des patients »

Thèse présentée et soutenue à l'IRS2, le 01/06/2021

INSERM U1246 Methods in Patients-centered outcomes and Health Research- SPHERE

Rapporteurs avant soutenance :

Raphaëlle Richieri : Professeur d'université – Praticien Hospitalier, EA 3279 Université de Marseille

Bruno Falissard : Professeur d'université – Praticien Hospitalier, INSERM UMR 1178 Université Paris XI

Composition du Jury :

Président : Bruno Aouizerate, Professeur d'université - Praticien Hospitalier, INRA UMR 1286, Université de Bordeaux

Examineurs :

Raphaëlle Richieri : Professeur d'université – Praticien Hospitalier, EA 3279, Université de Marseille

Bruno Falissard, Professeur d'université – Praticien Hospitalier, INSERM UMR 1178, Université Paris XI

Drapier Dominique, Professeur d'université – Praticien Hospitalier, EA 4712, Université de Rennes

Jérôme Brunelin : Ingénieur de Recherche, INSERM UMR 1028, CNRS UMR 5292, Université de Lyon

Bruno Aouizérate : Professeur d'université – Praticien Hospitalier, INRA UMR 1286, Université de Bordeaux

Directrice de thèse :

Véronique Sébille, Professeur d'université – Praticien Hospitalier, INSERM UMR 1246, Université de Nantes

Co-encadrante de thèse :

Anne Sauvaget, Professeur d'université – Praticien Hospitalier, EA 4334, Université de Nantes

Invitée: Myriam Blanchin, Ingénieur de recherche, INSERM UMR 1246, Université de Nantes

Table des matières

« Et si la dépression était un trouble de la (ré)évaluation de soi ? Intérêt du Response Shift dans l'analyse de l'effet des traitements sur l'évolution de la symptomatologie dépressive du point de vue des patients »	2
Remerciements	3
Table des figures	4
Table des tableaux.....	5
Liste des abréviations	6
Introduction générale	10
Introduction	12
Etat dépressif : définition.....	12
Etats dépressifs : prévalence et coûts.....	15
Evolution dépendante du stress.....	16
Evolution dépendante de l'efficacité des traitements.....	16
Résistance et risque de passage à la chronicité	19
Un état dépressif...des états dépressifs : principales caractéristiques à prendre en compte pour l'évolution.....	23
Evolution dépendante du risque de récurrence et de l'efficacité de la prophylaxie.....	26
Objectif rémission complète...du point de vue du patient	28
Auto-questionnaires	32
Cohérence avec la physiopathologie	35
La dépression...une pathologie de l'évaluation de soi ?	40
Une pathologie du reappraisal... et du self-reappraisal	44
Reappraisal émotionnel	44
Reappraisal et attentes vis à vis du traitement	46
Self-reappraisal.....	46
Le problème de l'invariance longitudinale.....	48
Définition du Response Shift.....	50
Méthodes d'évaluation du response shift	55
Article 1	58
Résumé article 1.....	58
Article 2	65
Résumé article 2.....	65
Application expérimentale de l'analyse du response shift	75
Objectif	75
Choix de la méthode.....	76
Présentation de la méthode d'analyse statistique basée sur les modèles à équations structurelles.....	76
Les étapes principales pour l'utilisation de SEM longitudinaux basés sur la procédure de Oort	79

Etape 1 : spécification (ou formulation).....	79
Etape 2 : Tester la présence globale de response shift.....	80
Etape 3 : Détection des formes de RS.....	80
Etape 4 : estimation du « changement réel » (true change).....	81
Article 3	82
Résumé article 3.....	82
Discussion de l'article 3	103
<i>Limites</i>	103
Multidimensionalité.....	103
Puissance	103
Explications alternatives au response shift.....	104
Discussion générale	104
Perspectives concernant la prise en compte du RS dans les essais cliniques pour la dépression.....	104
Discussion clinique	112
Un autre modèle possible des états dépressifs : implications cliniques	112
Un autre modèle possible des états dépressifs : implications thérapeutiques	116
Perspective : vers des méthodes hybrides pour évaluer l'effet des approches multimodales ?	121
Une perspective éthique et philosophique.....	123
Conclusion générale	125
Références.....	127
Annexes	163
Annexe 1. Résumé des principaux traitements actuels et à venir de l'état dépressif caractérisé en 2020 (non exhaustif)	163
Annexe 2. Dimensions selon la nomenclature Research Domain Criteria (RDoC)	169
Annexe 3. Neuroanatomie fonctionnelle, et dimensions cognitive et émotionnelle de la dépression	170
Troubles affectifs : « peur de tout, envie de rien »	170
Troubles cognitifs : « je n'arrive plus à me concentrer ou prendre une décision »	171
Référence à soi négative : « je rumine sans arrêt »	172

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier grandement ma directrice de thèse, Mme le Pr Véronique Sébille, pour son soutien et ses conseils très réguliers, sa grande rigueur scientifique rendue accessible par une grande humanité, sa patience, et une forte volonté de faire dialoguer conceptions méthodologiques et représentations cliniques avec une ouverture d'esprit remarquable. Merci d'avoir ouvert pour moi ce champ si riche de l'interprétation des résultats autodéclarés par les patients.

De la même façon, je remercie chaleureusement le Pr Anne Sauvaget, en tant que co-encadrante, pour son soutien sans faille à l'occasion de ce travail, de m'avoir aidé à concilier autant que faire se peut les impératifs cliniques, d'enseignement et de recherche. Je la remercie pour la force et la richesse de notre collaboration au quotidien depuis toutes ces années, et au-delà, pour son amitié.

J'adresse tous mes remerciements à Myriam Blanchin, sans qui ce travail n'aurait pas été non plus possible, pour son expertise et sa contribution majeure aux aspects méthodologiques, ainsi que pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa bienveillante présence tout au long de ce cheminement intellectuel.

Merci à tous les membres du laboratoire SPHERE pour leur accueil, et nos échanges scientifiques passés ou à venir.

Je tiens à remercier particulièrement Morgane Péré pour sa présence bienveillante et soutenante, et sa contribution très efficace à cette recherche en particulier, mais également pour d'autres projets en cours. Son aide a été précieuse dans mon parcours de recherche et restera importante à l'avenir je l'espère.

Je remercie sincèrement Line Auneau-Enjalbert pour ses conseils pratiques et son partage d'expérience.

Le Pr Raphaëlle Richieri et le Pr Bruno Falissard m'ont fait le grand honneur d'être rapporteurs de ma thèse, et ont pris le temps de m'apporter leurs encouragements et leurs stimulantes remarques, et pour cela, je les remercie.

Je remercie également le Pr Drapier Dominique, le Pr Bruno Aouizérate d'avoir accepté de partager leur grande expertise à l'occasion de cette soutenance de thèse.

Un immense merci aussi au Dr Jérôme Brunelin, au Pr Emmanuel Poulet, au Dr Szekely et tous les membres de la section Stimulation En Psychiatrie (STEP) de l'AFPN pour tous nos échanges scientifiques, leur confiance et leur amitié.

Merci également aux collègues de la SF3PA et du réseau HUGOPSY, au Pr Frédéric Limosin, au Pr Vincent Camus, au Dr Cécile Hanon, au Dr Philippe Jaulin, et tous les praticiens exerçant en psychiatrie du sujet âgé qui m'ont permis d'approfondir et contribuer à cette discipline, ainsi qu'au Pr Gilles Berrut pour son soutien.

Merci aux collègues du LS2N pour m'avoir initié aux joies phénoménologiques des innovations numériques et aux collègues du Laboratoire MIP de l'Université de Nantes pour nos travaux communs.

Merci aux collègues de gériatrie et de neuro(radio)logie/physiologie au CHU, pour nos collaborations actuelles et à venir.

Je remercie l'ensemble des collègues du service d'addictologie et psychiatrie de liaison (en particulier les Dr Marie Guitteny, Andrew Laurin, Nicolas Bukowski, et l'équipe paramédicale et de recherche de l'unité de neurostimulation), mais aussi tous les collègues que j'ai eu la chance de côtoyer et dont j'ai pu apprendre au cours de mon exercice au CHU de Nantes et au-delà.

J'exprime toute ma reconnaissance au Pr Jean-Marie Vanelle pour tout ce qu'il m'a transmis depuis mes débuts en psychiatrie et de m'avoir donné à voir et comprendre ce qu'il faut de finesse clinique, diagnostique, thérapeutique ainsi que d'attention renouvelée pour réellement améliorer la qualité de vie des patients qui nous sont confiés.

Je remercie affectueusement mes chers parents Marie-Thérèse et Bernard (un merci spécial pour la mise en forme) et mon cher frère Pierre-Yves, ainsi que ma belle-famille (Christian et Marie-Agnès Fondin, Pierre et

Mathilde, Alexandre et Maude) pour leur soutien indéfectible. Je les remercie aussi de m'avoir donné à percevoir chacun à leur façon ce que c'est que le courage d'une pensée et d'une action généreuse.

Merci aux amis (Elena et Pierre, David et Julia, Olivier et Elise, Adrien et Caroline et tous les autres...) pour les simples et bons moments.

Enfin, merci à Lalie et Ernest pour le bonheur et la fierté de les voir grandir, et merci infiniment à mon épouse Emilie pour son soutien fidèle, sa patience à mon égard, la pertinence de ses conseils, son don étonnant de rendre les difficultés surmontables et l'existence plus belle.

Table des figures

Figure 1. Cours évolutif de l'épisode dépressif (d'après Kupfer et al., 1991)	page 17
Figure 2. Schéma d'optimisation séquentielle du traitement (Kraus et al., 2019).....	page 22
Figure 3. Vue schématique de la compétition entre facteurs de risque et protecteurs au cours de l'évolution des états dépressifs	page 28
Figure 4. Core Outcome Set pour les états dépressifs (issu de Chevance et al., 2020)	page 31
Figure 5. Représentation anatomique des réseaux de la saillance, du mode par défaut et du contrôle cognitifs (issu de (Anderson et al., 2016 ; Downar & Daskalakis, 2013).....	page 37
Figure 6. Modèle de dérégulation cortico-limbique (d'après Seminowicz et al., 2004).....	page 39
Figure 7. Sprangers & Schwartz (1999). Reprinted from Social Science and Medicine, 48, 1507– 151	page 53
Figure 8. Le rôle du response shift de type recalibration pour expliquer la douleur physique dans le cancer chez les patients subissant une chirurgie invasive : une étude empirique du modèle de Sprangers et Schwartz (Visser et al., 2013)	page 55
Figure 9. Design de l'étude rTMS-Venlafaxine (Brunelin et al., 2014)	page 65
Figure 10. Exemple de représentation graphique du modèle de mesure longitudinal à deux temps de mesure (issu de Line Auneau-Enjalbert, 2020)	page 78
Figure 11. Etapes successive de la mise en œuvre du modèle SEM (issu de Line Auneau-Enjalbert, 2020)	page 82

Figure 12. Représentation imagée de l'évolution hypothétique de la symptomatologie dépressive rapportée par le patient sur la dimension perception de soi, selon qu'il existe un response shift allant dans le sens d'une sous-estimation ou sur-estimation de sa symptomatologie par le patient ; facteurs potentiels impliqués dans les changements au cours du temps du processus de référence à soi négatif...*page 110*

Figure 13. Suggestion d'antécédents et de mécanismes appropriés à la pathologie dépressive pouvant contribuer à expliquer les phénomènes de modification de perception de la maladie*page 111*

Figure 14. Modèle dynamique du continuum santé-trouble de l'adaptation-dépression basé sur le niveau de recours à un référentiel interne et externe et leur valence émotionnelle positive ou négative dans le processus de mise à jour de la conscience de soi subjective.*114*

Figure 15. Exemple d'évaluation hybride d'une intervention ciblant un aspect ciblé de la symptomatologie dépressive (ex. la rumination).....*123*

Table des tableaux

Tableau 1. Principaux éléments du syndrome dépressif et leur couverture par les principales classifications et 2 échelles psychométriques classiques, (adapté de Maj et al., 2020) *page 13*

Tableau 2. Caractéristiques cliniques, socio-démographiques et thérapeutiques associées au pronostic des états dépressifs..... *page 23*

Tableau 3. Correspondance entre symptomatologie et réseaux cérébraux sous-jacents *page 40*

Liste des abréviations

ACT : Acceptance and Commitment Therapy

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

CART : Classification and Regression Tree Analysis

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CEN : Central Executive Network

CFI : Comparative Fit Index

COMT : Cathécol O-MethylTransférase

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DBS : Deep Brain Stimulation

dlPFC : dorsolateral Prefrontal Cortex

DMN : Default Mode Network

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux version n°5

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EQ-5D : EuroQol 5 Dimensions

GDS : Geriatric Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

5-HT1A : récepteurs 5- hydroxytryptamine de type 1A

HTTLPR : serotonin-transporter-linked polymorphic region

ICD 11 : Classification internationale des maladies selon l'OMS version n°11

IL-1B, IL-2, IL-6 : Interleukines 1B, 2 et 6

IRS(NA) : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (et de la NorAdrénaline)

IRT : Item Response Theory

ISOQOL : International Society for Quality of Life Research

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MBCT : Mindfulness-Based Cognitive Therapy

NESDA : Netherlands Study of Depression and Anxiety

NTRK2 : Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PHQ : Patient Health Questionnaire

PRO : Patient-Reported Outcome

QdV : Qualité de Vie

QIDS : Quick Inventory of Depressive Symptomatology

RMSEA : Root Mean Square Error of Approximation

RS : Response Shift

RV : Rapport de Vraisemblance

rACC : rostral Anterior Cingulate Cortex

RDoC : Research Domain Criteria

RMT : Rasch Measurement Theory

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

SDQ : Symptoms of Depression Questionnaire

SEIQoL: Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life

SEM : modèle à équations structurelles ou Structural Equation Modeling

sgCC : subgenual Cingulate Cortex

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TSA : Troubles du Spectre Autistique

UNPS : Union National Prévention Suicide

vmPFC : ventromedial Prefrontal Cortex

VNS : Vague Nerve Stimulation

« Ne vous conformez pas au monde présent mais soyez transformés
par le renouvellement de votre intelligence »

Romains 12; 2

« Comme l'analyse littéraire de l'autobiographie le vérifie, l'histoire d'une vie ne cesse d'être refigurée par toutes les histoires véridiques ou fictives qu'un sujet se raconte sur lui-même. Cette refiguration fait de la vie elle-même un tissu d'histoires racontées.

[...] D'abord l'identité narrative n'est pas une identité stable et sans faille ; de même qu'il est possible de composer plusieurs intrigues au sujet des mêmes incidents (...) de même il est toujours possible de tramer sur sa propre vie des intrigues différentes, voire opposées. [...] En ce sens, l'identité narrative ne cesse de se faire et de se défaire [...]. L'identité narrative devient ainsi le titre d'un problème, au moins autant que celui d'une solution. Une recherche systématique sur l'autobiographie et l'autoportrait vérifierait sans aucun doute cette instabilité principielle de l'identité narrative. »

Paul Ricoeur, "Temps et récit III", Seuil, 1985

Introduction générale

Selon les projections de l’OMS les états dépressifs représentent la première cause de morbidité et d’incapacité dans le monde. Des progrès ont été réalisés depuis 50 ans dans le traitement des troubles de l’humeur, notamment en termes de tolérance des psychotropes, mais des progrès sont encore nécessaires concernant l’efficacité des traitements devant les formes d’état dépressifs dits résistants dont la prévalence reste discutée selon les définitions adoptées.

Les recherches ont permis d’identifier certains facteurs associés à l’absence de réponse aux traitements par antidépresseurs et certains auteurs ont pu proposer un staging de la pathologie dépressive considérant que son évolution au cours du temps pouvait être chronique et pas seulement marquée par un épisode totalement réversible et un retour à l’état antérieur *ad integrum*. Pour le moment, les traitements non pharmacologiques tels que la stimulation cérébrale non-invasive ou la psychothérapie ne sont pas encore pleinement intégrés dans le staging de la maladie ou les définitions de la résistance thérapeutique. Les modèles de prédiction jusqu’à maintenant n’ont pas permis de définir précisément quels patients étaient susceptibles de présenter une symptomatologie persistante, ce qui suggère que des variables encore non mesurées (endophénotypes ou caractéristiques psychologiques par exemple) pourraient contribuer à expliquer ce phénomène. Au-delà des efforts de définition de la dépression dite résistante, notre discipline doit encore travailler sur la manière d’opérationnaliser au mieux et le plus complètement possible la mesure de la symptomatologie dépressive au cours de la période d’une séquence de traitement et à plus long terme en cas de symptomatologie résiduelle ou de chronicité.

Cet effort passe probablement par une reconceptualisation de ce que sont les états dépressifs dans leur hétérogénéité en adoptant une perspective centrée sur l’expérience d’une personne vivante et son bien-être, où fonctionnement biologique, vie psychique et sociale se conjuguent.

L’utilisation des mesures centrées sur le patient (Patient-Reported Outcomes measures) est à ce titre cruciale pour évaluer l’efficacité des traitements en pratique et en recherche. Canguilhem en son temps avançait déjà qu’« aucune guérison n’est retour à l’innocence biologique » et que « l’intention du pathologiste ne fait pas que son objet soit une matière vidée de subjectivité ». Des études ont montré que l’état de santé d’un patient décrit par des critères objectifs ou par des professionnels de santé pouvait différer de la perception qu’en a le patient (Hahn et al., 2007 ; Pakhomov

et al., 2008). L'état de santé perçu, du point de vue du patient, n'est pas directement mesurable ou observable en totalité.

Développer des outils méthodologiques permettant d'approcher les phénomènes implicites potentiels intervenant dans l'évaluation subjective de la symptomatologie dépressive au cours du traitement revêt donc un intérêt tout particulier, mais aussi une difficulté puisque les états dépressifs sont en eux-mêmes susceptibles d'altérer certains pans de la subjectivité du patient, entravant les capacités de réappropriation et de redéfinition de son existence, cette capacité de « guérir », consistant à « se donner de nouvelles normes de vie, parfois supérieures aux anciennes » (Canguilhem, 1943).

Introduction

Etat dépressif : définition

Les troubles de l'humeur recouvrent les épisodes dépressifs caractérisés (EDC) isolés, le trouble dépressif récurrent dit unipolaire (à partir de 2 épisodes successifs et au-delà), les dysthymies, et enfin le trouble bipolaire (caractérisé par des épisodes thymiques périodiques dépressifs, maniaques, ou mixtes). Nous évoquerons dans ce travail les formes unipolaires (épisodes isolés ou récurrents), car elles sont de loin les plus fréquentes (prévalence >20% versus 1 à 4 % de la population pour les troubles bipolaires), et pour des raisons de clarté du propos (les formes bipolaires présentant des spécificités physiopathologiques et de traitement). Le diagnostic de l'épisode dépressif repose sur un entretien clinique mettant en évidence le syndrome dépressif.

Les épisodes dépressifs sont hétérogènes et peuvent présenter une grande diversité de caractéristiques cliniques (tristesse de l'humeur, perte de d'intérêt, ralentissement, altération des fonctions instinctuelles, symptômes anxieux, végétatifs, psychotiques, catatoniques, suicidaires...).

Les manuels diagnostiques de référence actuels sont le système de classification ICD-11 de l'OMS (<https://gcp.network/en>) et DSM-5 de l'association américaine de psychiatrie (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2021). Les symptômes du DSM5 et de l'ICD-11 sont de bons prédictors du diagnostic de dépression (McGlinchey et al., 2006; Zimmerman, McGlinchey, Young, et al., 2006). Pour diagnostiquer un état dépressif caractérisé selon ces 2 systèmes au moins 5 symptômes doivent inclure la tristesse de l'humeur ou la perte d'intérêt et être présents une majorité du temps, chaque jour, pendant au moins 2 semaines.

La sévérité de la maladie est déterminée à la fois par le nombre et la sévérité des symptômes, ainsi que le degré d'atteinte fonctionnelle.

Plusieurs échelles standardisées sont utilisées en pratique clinique et en recherche pour suivre l'évolution des symptômes au cours du traitement. L'échelle de dépression de Hamilton ou HDRS ou HAMD (qui est un hétéro-questionnaire) et l'inventaire de dépression de Beck ou BDI (qui est un auto-questionnaire), figurent parmi les échelles les plus utilisées dans les études cliniques au niveau international.

L'HDRS est considérée comme le gold-standard pour la validation des autres hétéro-questionnaires. Elle comprend 21 items mais fréquemment seuls 17 items sont utilisés pour un score total maximum de 52. Les niveaux de sévérité suivants ont été suggérés pour les scores de HDRS : 0-7 pas de dépression ; 8-16 forme légère ; 17-23 forme modérée, et >24 forme sévère (Zimmerman, Morgan, et al., 2018).

Ces classifications et ces échelles ont une majorité de symptômes en commun comme présenté Tableau 1.

Symptômes	ICD-11	DSM-5	HDRS	BDI
Humeur triste	+	+	+	+
Perte d'intérêt ou de plaisir	+	+	+	+
Troubles de concentration, indécision	+	+	+	+
Culpabilité	+	+	+	+
Idées suicidaires	+	+	+	+
Insomnies/hypersomnie	+	+	+	+
Modification de l'appétit/du poids	+	+	+	+
Ralentissement ou agitation	+	+	+	+
Fatigue ou perte d'énergie	+	+	+	+
Pessimisme	+	-	+	+
Anxiété	-	-	+	-
Irritabilité	-	-	+	+
Plaintes somatiques	-	-	+	+
Colère	-	-	-	-
Manque de réactivité de l'humeur	-	-	-	-

Tableau 1. Principaux éléments du syndrome dépressif et leur couverture par les principales classifications et 2 échelles psychométriques classiques (adapté de Maj et al., 2020.)

Le DSM 5 spécifie plusieurs sous-types de dépression :

- *l'épisode avec détresse anxieuse* (sentiment de tension, d'agitation ; perte de concentration due à des soucis ; peur que quelque chose d'horrible ne survienne ; peur de perdre le contrôle de soi)
- *l'épisode avec caractéristiques mélancoliques* (perte de plaisir et de réactivité aux activités d'ordinaire agréables ; qualité particulière de l'humeur dépressive ; dépression plus marquée le matin ; réveil matinal précoce ; agitation ou ralentissement psychomoteurs marqués ; anorexie ou perte de poids significative ; culpabilité excessive ou inappropriée). Les troubles de la personnalité prémorbides, l'existence de facteurs déclenchants nets, et une réponse placebo sont moins fréquents chez les sujets présentant des caractéristiques mélancoliques
- *l'épisode avec caractéristiques psychotiques* avec présence d'un délire de thématique non spécifique (par exemple de type persécution) ou congruente à l'humeur (culpabilité délirante, incurabilité, punition, ruine, ou idées hypochondriaques avec à l'extrême le syndrome de Cotard associant négation d'organe, du monde, sentiment d'immortalité ou de damnation éternelle)
- *l'épisode avec caractéristiques atypiques* (réactivité de l'humeur aux événements positifs ; prise de poids ou augmentation de l'appétit ; hypersomnie ; sensation de membres « en plomb » ; sensibilité au rejet dans les relations en tant que trait durable)
- *l'épisode avec caractéristiques catatoniques* (comprenant au moins 3 des symptômes suivants : stupeur, catalepsie, flexibilité cireuse, mutisme, négativisme, prise de posture, maniérisme, stéréotypies, agitation, grimaces, écholalie, échopraxie).

Les états dépressifs touchent près de 300 millions de personnes de tous âges dans le monde avec une augmentation de plus de 18 % de 2005 à 2015. Cette maladie est en 2020 la première cause d'incapacité dans le monde, et pressentie pour être la priorité n°1 du plan de santé mondial de l'OMS en 2030. C'est la pathologie mentale la plus fréquente et la plus coûteuse (Collins et al., 2011). A elle seule, elle représente 7% du coût de toutes les pathologies médicales en Europe avec un coût annuel estimé à 92 milliards d'euros (24 milliards de couts directs de santé et 68 milliard de coûts autres, directs ou indirects, comme la perte de productivité, les arrêts de travail, le stress et les suicides) (Gustavsson et al., 2011). Elle est associée à un fardeau énorme pour les patients, les familles et les systèmes de santé. Elle porte atteinte à la capacité des personnes à fonctionner au travail ou à l'école, à se soigner, ou à gérer les situations de la vie quotidienne altérant ainsi grandement la qualité de vie. En France, plus de 20 % de la population souffre ou a souffert de dépression caractérisée nécessitant une prise en charge médicale au cours de sa vie. Elle touche les femmes deux fois plus que les hommes avec un âge moyen de début de 35 ans. Seulement 6% du budget de la recherche biomédicale en Europe est consacré aux recherches scientifiques et thérapeutiques pour la santé mentale dans ce domaine (Begum et al., 2020). L'UNPS, sur la base des données CépiDc-Inserm, estime à 9 000 le nombre de morts par suicide chaque année en France (25 décès et 685 tentatives par jour). Cette maladie explique la plupart des 800 000 suicides annuels dans le monde avec un risque relatif multiplié par 20 d'après l'OMS. Cette pathologie a également un impact majeur sur la santé générale, étant un facteur de risque d'apparition, ou de mauvais pronostic d'affections médicales générales (cérébro-vasculaires, endocriniennes, neuro-dégénératives, métaboliques, inflammatoires...) à cause de liens bidirectionnels d'aggravation et d'un surcroît de comportements à risque (tabac, alcool, sédentarité, mauvaise alimentation et adhésion aux traitements) (Fond et al., 2019). En outre, en 2000, Dimatteo et al. ont publié une méta-analyse qui montre que le risque d'inobservance vis à vis des médicaments utilisés dans les pathologies non psychiatriques est 3 fois supérieur chez ces patients atteints d'un troubles anxio-dépressifs (DiMatteo et al., 2000).

Evolution dépendante du stress

Un sujet peut être confronté au cours de son existence à des stress majeurs comme un deuil, une précarité matérielle (perte d'emploi, dettes, difficultés de logement), une souffrance au travail, une séparation, des traumatismes, des violences... La résilience au stress dépend de facteurs génétiques (par exemple les gènes 5HTTLPR, BDNF, NTRK2, CRH1, COMT, 5-HT1A, alpha-2 adrénergiques etc.), mais aussi en grande partie de l'histoire de vie du sujet. Les pertes cumulées constituent des agressions pour le sujet qui sera plus ou moins vulnérable selon son état psychologique (personnalité, capacités de coping), son contexte relationnel et social, et son état physiologique (âge et maladies physiques chroniques).

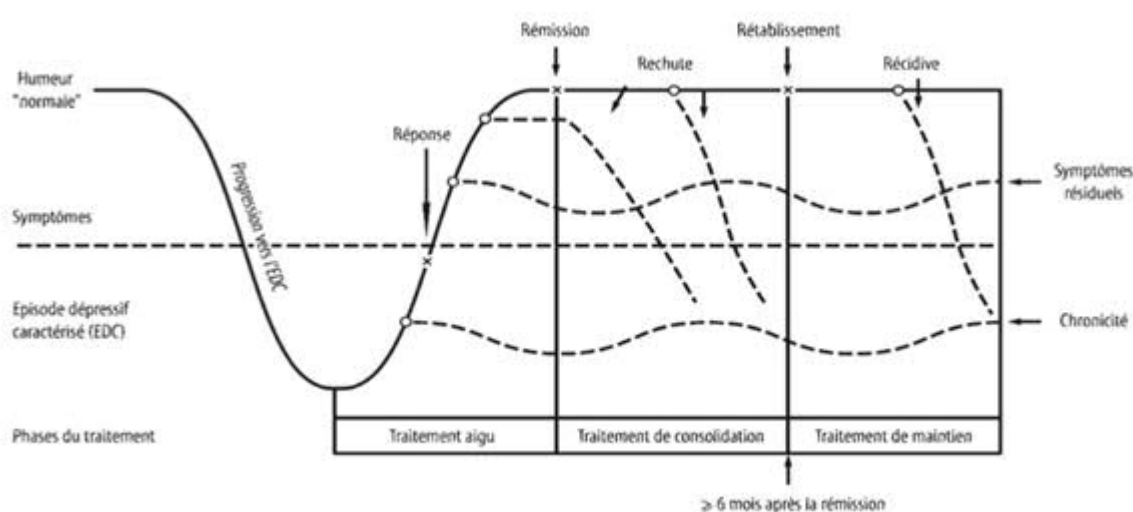
Un stress ponctuel est utile pour préparer à l'action, mais en cas d'occurrences intenses répétées ou durables, le stress est capable d'altérer le fonctionnement cérébral et de rendre vulnérable à l'apparition d'un trouble psychiatrique caractérisé. Le stress provoque une réaction neuro-endocrinienne d'hypercortisolisme (dérégulation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire), et des processus inflammatoires intracérébraux (sécrétion d'interleukines pro-inflammatoires IL-1B, IL-2, IL-6, TNF alpha, et activation microgliale). Ces deux phénomènes se renforcent mutuellement et aboutissent à une déplétion de la signalisation sérotoninergique (notamment entre le cortex et l'amygdale, essentielle à la régulation émotionnelle), des atteintes vasculaires, et la sécrétion d'agents neurotoxiques (kynurénine). Le stress oxydatif, associé à une hyperglutamatergie et un déficit gabaergique est à l'origine d'apoptoses (atrophie cérébrale), d'une altération du remodelage dendritique et de la neurogénèse, et d'une connectivité fonctionnelle aberrante dans des régions stratégiques pour la régulation émotionnelle et le contrôle cognitif (connectivité fronto-limbique, fronto-amygdalienne), entravant à terme les capacités d'adaptation à l'environnement (Belleau et al., 2019; Brown et al., 2016; Maes et al., 2019; Yrondi et al., 2018). Ainsi, le stress rend vulnérable à l'épisode dépressif qui lui-même rend plus vulnérable à l'exposition au stress, avec une tendance à l'aggravation au cours du temps.

Evolution dépendante de l'efficacité des traitements

Les traitements ont pour but de diminuer la symptomatologie dépressive à la phase aiguë mais également de façon durable. En contexte français, la Haute Autorité de Santé (HAS) a édité des recommandations de bonnes pratiques sur les possibilités de traitement de la dépression en soin pri-

maire (Haute Autorité de Santé, 2017), mais aussi pour les troubles dépressifs récurrents ou persistants (Haute Autorité de Santé, 2012). L'adaptation usuelle du traitement psychotrope consiste à choisir entre diverses stratégies en fonction des lignes antérieures de traitement et des comorbidités.

La majorité des essais cliniques à ce jour utilisent comme critère de jugement principal de l'efficacité d'un traitement les taux de réponse (amélioration de 50 % du score de dépression) ou de rémission (atteinte d'un score minimal prédéfini, par exemple <7 pour la HDRS-17) (Frank et al., 1991). On parle de rechute si, après avoir obtenu une rémission, la symptomatologie réapparaît avant la fin de la phase de consolidation, et de récurrence au-delà (il s'agit alors d'un nouvel épi-



sode), comme schématisé sur la Figure 1.

Figure 1. Cours évolutif de l'épisode dépressif (Prien et al., 1991)

Avant de considérer les traitements validés de la dépression unipolaire, il convient en premier lieu d'éliminer une forme bipolaire (répondant mieux en règle aux régulateurs de l'humeur tels que le lithium et/ou la quetiapine et/ou la lamotrigine). Dans le cas contraire il est possible d'observer une pseudo-résistance liée à une approximation diagnostique. Les pièges à éviter dans ce contexte sont résumés dans un article didactique de langue française (Bulteau et al., 2016). En effet, certaines caractéristiques dont la résistance thérapeutique prédisent une conversion d'un trouble dépressif récurrent en trouble bipolaire (Østergaard et al., 2014) dont les caractéristiques évolutives et les traitements ne sont pas les mêmes.

Une difficulté supplémentaire est la présence d'une inobservance élevée des médications estimée à 63% dans cette pathologie (Pampallona et al., 2002).

Les approches thérapeutiques de la dépression unipolaire sont diverses et sont résumées en Annexe 1. Elles comprennent notamment les traitements médicamenteux et les interventions non médicamenteuses adjuvantes disponibles que sont les psychothérapies, les approches hygiéno-diététiques, psycho-sociales mais aussi des techniques de stimulation cérébrale. Parmi ces dernières il existe des techniques non-invasives courantes et validées comme l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou en cours de validation comme la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS), la stimulation transcrânienne directe à courant continu tDCS), ou des techniques dites invasives comme la stimulation cérébrale profonde (DBS) ou du nerf vague (VNS).

Sur le plan médicamenteux, différentes attitudes thérapeutiques sont possibles dans la prise en charge de la dépression unipolaire :

- optimisation posologique qui correspond à l'augmentation de la posologie du traitement antidépresseur jusqu'à la dose maximale tolérée, recommandée par le résumé des caractéristiques du produit,
- changement de molécule antidépressive en cas d'intolérance ou d'inefficacité totale (en première intention les changements de classe d'antidépresseur sont recommandés),
- ajouts de traitements symptomatiques pour le sommeil et l'anxiété (hypnotiques, benzodiazépine, hydroxyzine, neuroleptiques),
- association qui correspond à la prescription de deux médicaments antidépresseurs d'action pharmacologique complémentaire sur une période de temps donnée (par exemple inhibiteurs de la recapture de la sérotonine +/- de la noradrénaline (IRS ou IRSNA) et antagonistes alpha 2),
- potentialisation par l'utilisation d'un médicament non-antidépresseur, à visée synergique, en association à un médicament antidépresseur, sur une période de temps donnée (par exemple le lithium, la triiodothyronine, les antipsychotiques atypiques (tels que la quetiapine et l'aripiprazole), la lamotrigine, la esketamine, la kétamine intraveineuse, le pramipexole).

Les recommandations concernant les psychothérapies comme la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la psycho-éducation, la psychothérapie de soutien sont variables et ont longtemps reposé sur le degré de sévérité de l'épisode (ex. recommandées seules en cas de forme

légère à modérée ou en association pour les formes modérées à sévères). Il n'y a pas de consensus concernant leur utilisation selon le stade de sévérité, leur efficacité en monothérapie, ni la non-infériorité versus antidépresseurs.

Résistance et risque de passage à la chronicité

Après un premier traitement, on observe 60 % de réponses dont 35 % de rémission et plus de 30 % d'évolution vers des formes dites résistantes associées à une symptomatologie invalidante après plusieurs séquences de traitements antidépresseurs (Rush et al., 2006) (Fava, 2003).

Ces formes, souvent chroniques, sont associées à un plus haut risque suicidaire, plus de rechutes, un pronostic fonctionnel médiocre, ainsi que des surcoûts de 40 à 100% (Gibson et al., 2010). Ces patients qui ne ressentent pas de bénéfice au traitement risquent d'abandonner les soins. Un antécédent d'épisode dépressif résistant est considéré comme la principale caractéristique prédictive d'un risque de résistance ultérieure. Les patients souffrant de ces formes sont plus exposés à l'auto-critique, au sentiment d'être « un cas désespéré » et d'être en inadéquation avec leur milieu (Simon & Perlis, 2010).

Bien qu'il n'y ait pas de définition totalement consensuelle de la dépression résistante, la plus commune est la persistance de l'état dépressif malgré 2 traitements antidépresseurs bien conduits (i.e. à posologie efficace pendant 4 à 6 semaines), et se base sur la classification de Thase et Rush comprenant 5 niveaux de résistance (1/échec d'un antidépresseur, 2/ échec de 2 antidépresseurs de classe différente 3/niveau 2, plus échec d'un antidépresseur tricyclique 4/ niveau 3, plus échec d'un inhibiteur de la monoamine oxydase 5/niveau 4, plus échec de l'ECT bilatérale). Différents modèles d'évaluation du niveau de résistance se sont succédés. Les plus récents intègrent la sévérité, la durée des symptômes, le nombre total de lignes d'antidépresseurs essayés, ainsi que les stratégies de potentialisation (Fava, 2003; Fekadu et al., 2009; Souery et al., 1999; Thase & Rush, 1997).

Selon l'étude Star*D, les taux de réponse et de rémission sont respectivement de 20 % et 13 % après deux lignes de traitement, 28,5 % et 16,8 % après 3 lignes. Une symptomatologie chronique (i.e. plus de 2 ans d'évolution de l'épisode), concernait 20 % des patients, et 35% des patients seu-

lement gardaient un bénéfice thérapeutique durable à 1 an d'une troisième ligne de traitement médicamenteux.

Les algorithmes et arbres décisionnels de ces changements de traitement sont codifiés au travers de diverses guidelines ou recommandations d'experts, nationales ou internationales, qui prennent en compte différents facteurs : profil de dépression ; antécédents de bonne réponse ou d'intolérance aux traitements ; dose et durée ; place des psychothérapies en association ; des techniques de stimulations cérébrales ; et des associations de molécules (associations, potentialisation) ; stratégies à la phase aigüe puis de consolidation et d'entretien (American Psychiatric Association, 2010 ; Bauer et al., 2013; Bennabi et al., 2019; Charpeaud et al., 2016; Cleare et al., 2015; Haute Autorité de Santé, 2012; Kennedy et al., 2016; Malhi et al., 2015 ; National Institute for Health and Care Excellence, 2018).

Lorsque ces populations souffrant de dépression résistante ou chronique sont prises en compte, elles sont le plus souvent suivies à court terme, et rarement au-delà de 1 à 2 ans (Bosworth et al., 2002; Mueller et al., 1999; O'Leary et al., 2000). Lorsque l'on s'intéresse aux modifications de traitement en vie réelle, les résultats des interventions thérapeutiques à long terme étaient il y a une quinzaine d'année assez peu encourageants. Dunner et al., ont étudié en 2006 dans une cohorte de 127 patients souffrant de dépression résistante chronique ou récurrente (utilisation préalable de 2 à 6 antidépresseurs), les effets d'une prise en charge en vie réelle (« treatment as usual ») à 1 an et 2 ans. Ces traitements pouvaient être tout psychotrope débuté, ajusté ou arrêté par le psychiatre référent avec le patient. La psychothérapie, la luminothérapie et l'ECT pouvaient aussi être utilisées. 65 % des patients n'expérimentèrent aucune réponse et 81 % aucune rémission sur la période. A 1 an, les taux de réponse et de rémission étaient de 11,6 % et 3,6 % respectivement. A 2 ans, ils étaient de 18,4 % et 7,8 %. A 1 an, 48,2 % n'avaient pas vu d'évolution de leur qualité de vie et 22,3 % observèrent une détérioration. Seulement 35 % des patients éprouvèrent une rémission à un moment donné mais pour la plupart très transitoire. 90 % ont continué à présenter des symptômes dépressifs après 2 années de thérapie active malgré de fréquents changements de traitement. Il semble en effet que les antidépresseurs ont une efficacité moins importante dans les études observationnelles (Naudet et al., 2011) que dans les essais contrôlés randomisés parfois soumis à certaines limites méthodologiques (Naudet et al., 2013).

Ces difficultés thérapeutiques dans ce contexte de résistance tiennent au fait que les recommandations sont souvent hétérogènes, et les niveaux de preuve fréquemment limités, basées sur des études évaluant des approches isolées. Le traitement de la pathologie dépressive (hétérogène), est très complexe et dépend : de critères clinique et pronostique, des mécanismes d'action des traitements, des objectifs thérapeutiques, des attentes et de la perception de la maladie par les patients.

Les comorbidités, le risque suicidaire, l'âge avancé, et un certain niveau de résistance sont des caractéristiques d'exclusion dans la plupart des essais cliniques.

Au mieux, ne sont pris en compte dans les scores de résistance, utilisés dans la plupart des études cliniques, que le nombre d'épisodes, leur durée, le nombre et le type de traitements. Il est de plus important de garder à l'esprit que la façon dont nous conceptualisons la résistance dépend de la façon dont nous définissons les critères de jugement de l'efficacité du traitement (seuil symptomatiques et critères de réponse, de rémission) et varie selon les points d'évaluation retenus au cours du temps.

De plus, il est recommandé pour les comparaisons d'efficacité entre groupes de se baser plutôt sur des scores moyens d'efficacité que des taux de réponses, plus difficile à interpréter, et d'associer aux mesures quantitatives des approches qualitatives plus informatives sur le vécu réel du patient (Naudet et al., 2014).

Pour le moment, le choix des traitements est basé sur la préférence des cliniciens, des patients, sur la tolérance, et sur une approche empirique par essai-erreurs (les interventions étant souvent perçues comme équivalentes ou interchangeables). Des efforts concrets ont été faits récemment pour mieux systématiser et graduer les prescriptions en se basant sur les phases d'évolution de la maladie et la réaction aux traitements (Cosci & Fava, 2013; McGorry et al., 2010; Ruhé et al., 2012) et l'utilisation d'algorithmes reposant sur les données issues de la littérature afin de diminuer les taux de résistance (Bauer et al., 2019). La prise en compte du stade d'évolution de la maladie se fait ici en termes de risque, de sévérité, de résistance ou de difficulté à traiter avec des approches multiples (Figure 2). Cette approche basée sur le *staging* devrait à terme intégrer les aspects clinico-biologiques en confrontant ces stades cliniques à des données de performances neuropsychologiques, physiologiques ou d'imagerie (J. A. Murphy et al., 2017).

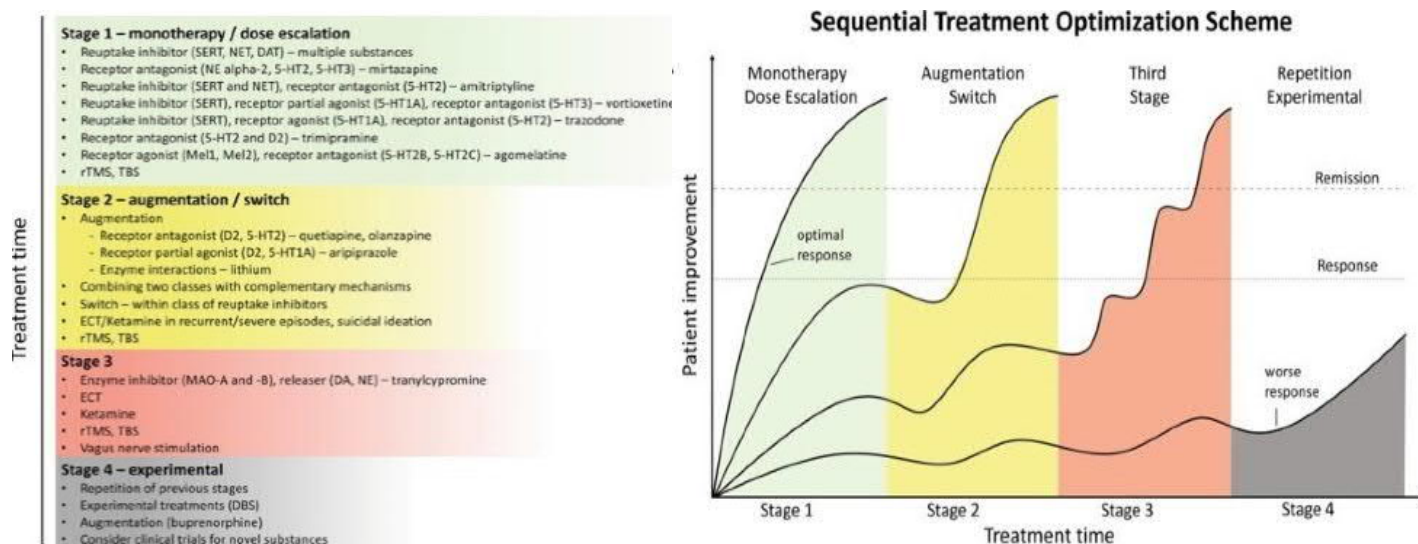


Figure 2. Schéma d'optimisation séquentielle du traitement (Kraus et al., 2019)

Plus récemment, une cohorte prospective pour la dépression résistante en France a fait l'objet d'une analyse intermédiaire (252 patients recrutés entre 2013 et 2018/450 prévus) décrivant l'évolution tous les 6 mois, pendant 2 ans, des scores de dépression (selon la Montgomery and Adsberg Rating Scale ou MADRS), et de qualité de vie (selon l'EQ-5D, échelle de qualité de vie de l'EuroQoL) alors que les patients pouvaient recevoir des traitements antidépresseurs (83%), de la rTMS (7%) ou de l'ECT (23%). La moitié d'entre eux avaient eu des idées suicidaires avant inclusion et 26 % avaient déjà fait au moins un passage à l'acte. Les valeurs d'utilité (0 étant la mort et 1 un parfait état de santé du point de vue du patient) étaient respectivement de 0.41, 0.63, 0.80, et 0.90, pour les patients en état dépressif, ceux ayant répondu, ceux étant en rémission et ceux considérés comme guéris (i.e. avec au moins 6 mois de rémission) (Yrondi et al., 2020). A titre de comparaison, dans un sous-groupe français (n= 606) d'une cohorte prospective européenne la valeur d'utilité moyenne avant traitement était de 0.38, avec une augmentation à 0.68 puis 0.75 après 3 et 6 mois de traitement antidépresseur respectivement (Dantchev et al., 2013). Même en rémission, 32 à 60% des patients n'ont pas retrouvé une qualité de vie satisfaisante, et la qualité de vie décroît au cours de l'année pour les patients n'ayant pas expérimenté de rémission (IsHak et al., 2015).

Une grande variété de facteurs prédictifs de la réponse ont été proposés ces dernières décennies mais la personnalisation reste considérée comme difficilement atteignable de nos jours en l'absence de biomarqueur utilisable en routine clinique (Fernandes et al., 2017 ; Simon & Perlis, 2010). Cepen-

dant des analyses secondaires d'essais cliniques (méta-analyses de données individuelles ou grâce à des techniques d'intelligence artificielle de type *machine learning*) se révèlent prometteuses (Chekroud et al., 2017) (Boschloo et al., 2019).

L'effort de recherche doit passer notamment par une meilleure caractérisation des épisodes en prenant en compte les variables susceptibles d'être associées à l'évolution de la maladie.

Un état dépressif...des états dépressifs : principales caractéristiques à prendre en compte pour l'évolution

Les facteurs influençant le cours évolutif des états dépressifs sont nombreux, rendant compte de la diversité et de la complexité de la pathologie, et sont nécessaires à évaluer en recherche dans une optique de personnalisation des traitements. De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs pronostiques et notamment les facteurs de risque de résistance des épisodes dépressifs unipolaires comme illustré Tableau 2. Nous proposons donc pour y voir plus clair dans un premier temps de recenser les facteurs cliniques et les caractéristiques socio-anamnestiques connus pour avoir une importance dans l'évolution dynamique longitudinale des états dépressifs (Souery et al., 1999 ; Bartova et al., 2019 ; Bennabi et al., 2015 ; Kautzky et al., 2017 ; Maj et al., 2020 ; Murphy et al., 2017 ; Perlis, 2016).

Profil symptomatique	Ralentissement psychomoteur Anxiété Sommeil Libido Préoccupations somatiques Symptômes végétatifs Idées suicidaires Ruminations
----------------------	--

Sous-types cliniques	Sous-type mélancolique
Sévérité	<i>Controversé (définitions multiples, hétérogénéité des critères selon les traitements)</i>
Neurocognition	Syndrome dysexécutif (difficulté de planification et de résolution de problème), attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire verbale, apprentissage
Qualité de vie et fonctionnement	Satisfaction du patient concernant sa vie
Staging	Absence de réponse à un premier traitement Absence de rémission ou rémission partielle Age de début du trouble (premier épisode précoce ou âge élevé) Post-partum Nombre d'épisodes antérieurs et fréquence Nombre d'hospitalisations Durée de l'épisode (notamment non traité) Chronicité (>2 ans) Symptômes résiduels dépressifs (tristesse, culpabilité, désespoir) ou aspécifiques (sommeil, anxiété, irritabilité, appétit, libido)
Traits de personnalité	Névrosisme (affects négatifs), opposition, détachement, évitement, introversion Procrastination, perfectionnisme, impulsivité, inflexibilité psychologique Traits dépendants, histrioniques, narcissiques, antisociaux, borderline
Comorbidités psychiatriques	Comorbidités anxieuses (anxiété généralisée, trouble panique, stress post-traumatique, TOC, phobie sociale) Comorbidités addictives (tabac, alcool, benzodiazépines, cannabis, opiacés, cocaïne, trouble du comportement alimentaire) Trouble du neurodéveloppement (ex Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité TDAH, trouble du spectre autistique TSA)
Comorbidités organiques	Neurologiques (dégénérative, cérébro-vasculaire, tumeur, épilepsie) Cardio-vasculaires (HTA, diabète, coronaropathie)

	Inflammatoires et auto-immune (cancer, maladie de système) Endocrinienne Carences nutritionnelles Insomnie organique (apnée du sommeil, SJSR) Douleurs chroniques Handicap, limitation fonctionnelle Fatigue (insuffisance rénale ou cardio-respiratoire...)
Antécédents familiaux (37% d'hérabilité)	Mélancolie, suicide, ECT, sexe féminin, comorbidité (ex. TDAH), terrain anxieux, hospitalisation pour dépression
Environnement précoce	Agressions, abus, négligences physique ou émotionnelles (évènement et vécu subjectif) dans l'enfance
Environnement actuel	Difficultés relationnelles (conflits, isolement) Catastrophe naturelle Discrimination/ stigmatisation Migration, logement inadéquat Pollution Statut d'aidant d'un proche malade Difficultés socio-économiques Stress professionnels (souffrance au travail). Inadéquation contexte/priorités de vie Intelligence, niveau occupationnel prémorbide
Facteurs protecteurs et de résilience	Interactions sociales, proximité de la famille Coping efficient Mode de vie sain (exercice, alimentation)
Schémas cognitifs dysfonctionnels	Biais cognitifs (inférence arbitraire, abstraction sélective, surgénéralisation des éléments négatifs, maximalisation du négatif/minimisation du positif, auto-attribution de la responsabilité des phénomènes négatifs) Prédominance de contenus négatifs des pensées : perte, échec, rejet, inutilité, auto-critique...

Coping défavorable	Centré sur l'émotion plus que sur l'action et le contrôle Altération des capacités de résolution de problème et du sentiment d'efficacité personnelle. Diminution de la recherche d'aide
Traitements reçus	Inadéquation diagnostic/traitement Effets indésirables (corticoïdes, interféron, cimétidine, B-Bloquants, neuroleptiques classiques, isotretinoïne, traitement anticholinergique, sédatifs...) Interactions médicamenteuses : agonistes/antagonistes, induceurs/inhibiteurs enzymatiques (surtout CYP 3A4, 2D6, 1A2, 2C19) Absorption, métabolisme et perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, pharmacodynamie. Inobservance : non acceptation de la maladie, relation médecin-malade, représentations et attentes (inefficacité, crainte des effets indésirables)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques, sociodémographiques et thérapeutiques associées au pronostic des états dépressifs.

Evolution dépendante du risque de récurrence et de l'efficacité de la prophylaxie

Le profil évolutif des troubles dépressifs est caractérisé par un fort risque de chronicité, et de récurrence après rémission, estimé à 80 % à 5 ans (Holma et al., 2008). De nouveaux épisodes surviennent de plus en plus facilement en réaction aux événements de vie stressants et le risque d'occurrence d'un épisode dépressif caractérisé, et la difficulté à les traiter, augmente avec le nombre d'épisodes antérieurs (phénomène dit de « kindling ») (Kendler et al., 2000). Le principal risque de rechute ou de récurrence est représenté par la persistance d'une symptomatologie résiduelle, loin devant le nombre d'épisodes antérieurs (OR=3,65 vs 1,64) (Judd, 1997). En effet, la récurrence d'un épisode dépressif surviendrait pour 76 % des patients ayant gardé une symptomatologie résiduelle au cours des dix mois suivant un épisode (Paykel et al., 1995). Ce taux est réduit à 25 % pour les patients en totale rémission clinique après le premier épisode dépressif.

La première façon efficace, et la plus simple, d'éviter les rechutes et de maintenir une résilience vis à vis du stress est de maintenir un traitement qui s'est révélé efficace à la phase aiguë. Ainsi, on

considère qu'un traitement antidépresseur sera maintenu à la posologie qui a été antérieurement efficace jusqu'à 1 an pour un premier épisode, 2 ans pour un deuxième épisode, 5 ans pour un troisième épisode et au long cours au-delà (Haute Autorité de Santé, 2012). Le traitement peut être délivré au long cours même en deçà de 3 épisodes sur la base de la présence de symptômes résiduels. Cette vigilance est de rigueur d'autant plus qu'il existe un âge de début jeune ou élevé, et une longue période de symptomatologie active non traitée (Serafini et al., 2019).

Chez le sujet âgé le niveau de preuve est encore limité mais des auteurs suggèrent de maintenir le traitement d'autant plus que l'épisode a été sévère, chronique, résistant avec des intervalles libres (période de rémission entre deux épisodes) courts, des comorbidités, un handicap significatif, et un isolement social (Kok & Reynolds, 2017).

Toutefois le principe de maintenir les antidépresseurs dans les formes chroniques avec symptômes résiduels, bien que souvent mis en oeuvre en pratique, ne repose pas sur un niveau de preuve élevé. Des études longitudinales mesurant la qualité de vie, les effets indésirables et l'apport des psychothérapies adjuvantes restent nécessaires dans cette population (Machmutow et al., 2019).

Le principe général de maintenir le traitement vaut également pour la stimulation cérébrale, les taux de rechute après une cure d'ECT ou de rTMS étant de 60% environ dans l'année en l'absence de consolidation. Des séances régulières d'ECT (1/mois en moyenne) améliorent nettement le pronostic (McCall et al., 2018; Omori et al., 2019).

De la même façon, sans certitude définitive, des séances de rTMS régulières (1/15 jours ou cluster de 5 à 10 séances mensuelles) pourraient contribuer à maintenir l'effet de la cure initiale (Bulteau et al., 2020; H.-N. Wang et al., 2017).

Il en irait de même pour le traitement par kétamine intraveineuse nécessitant des perfusions régulières pour maintenir l'effet au-delà de la cure initiale (Chan et al., 2018; Swainson et al., 2021) ainsi que de la esketamine par voie inhalée (Singh et al., 2020).

Il faut noter que des synergies peuvent aussi être recherchées en phase de maintenance comme l'illustre la supériorité sur la rechute de l'association ECT-lithium-antidépresseur par rapport à l'association lithium-antidépresseur après une cure initiale d'ECT (Kellner et al., 2016).

Objectif rémission complète...du point de vue du patient

A la notion de dépression résistante certains auteurs préfèrent substituer le concept de dépression difficile à traiter (*difficult-to-treat depression*), c'est à dire à l'origine d'un handicap significatif et d'une altération de la qualité de vie. Cette conception se focalise plus sur le patient et son fonctionnement psychosocial amenant la réflexion thérapeutique vers la prise en compte du point de vue du patient plus que du seul critère de réponse ou de rémission (McAllister-Williams et al., 2020). L'atteinte de cet objectif va dépendre des caractéristiques pré-morbides, de l'histoire de vie, et de la compétition entre facteurs délétères (stress, co-morbidités organiques, effets adverses des traitements), et facteurs thérapeutiques au cours du temps.

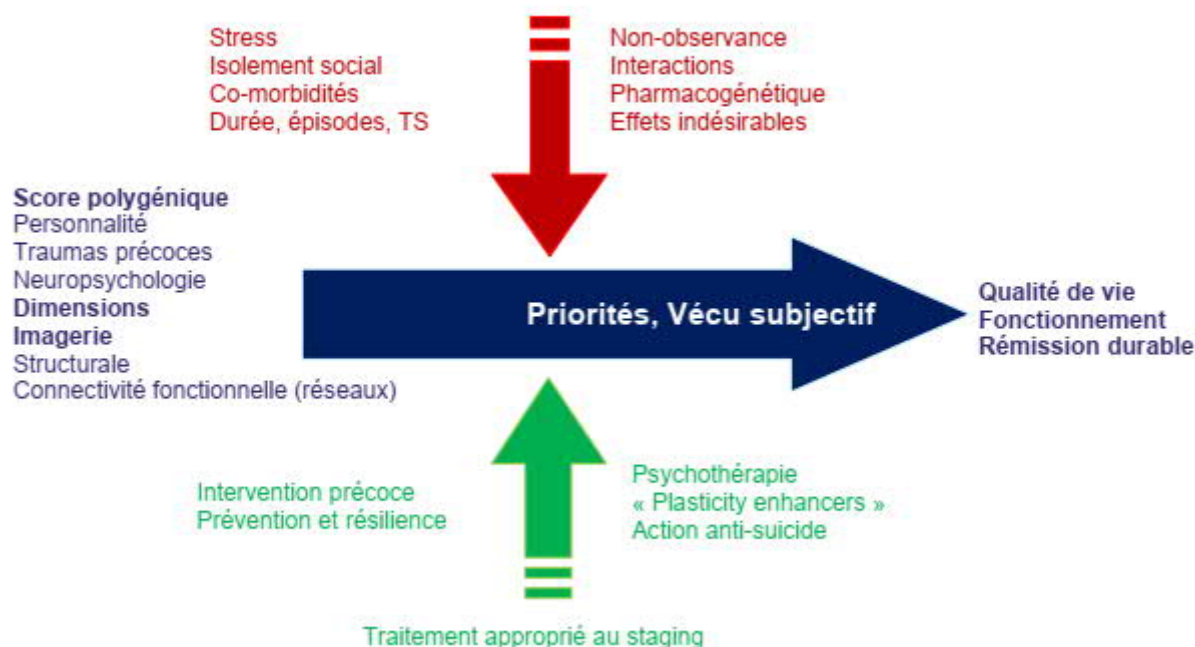


Figure 3. Vue schématique de la compétition entre facteurs de risque et protecteurs au cours de l'évolution des états dépressifs

Dans une telle vision intégrative du soin, si l'objectif désirable est bien la rémission fonctionnelle complète du point de vue du patient, il convient de s'intéresser plus précisément à la manière dont on pourrait mesurer cet objectif à l'aide de données mesurant des concepts subjectifs rapportées par les patients eux-mêmes (*ou Patient-Reported Outcomes, PROs*).

Le terme PRO désigne tous les concepts subjectifs relatifs à la santé, tels que la fatigue, la douleur, le bien-être ou encore la qualité de vie, et directement rapportés par les patients à l'aide d'auto-

questionnaires, d'échelles de mesures composées de questions (items) dont les modalités de réponse sont généralement prédéfinies. Les réponses des patients à un questionnaire sont supposées être des manifestations observables des variables latentes (concepts) que l'on souhaite mesurer (Bottomley et al., 2009; McKenna, 2011; Sloan et al., 2007).

La qualité de vie subjective se base sur une capacité à satisfaire ses besoins (physiques, émotionnels, sociaux) impliquant des capacités de réévaluation/réappréciation (*reappraisal*) des mécanismes cognitifs ou émotionnels en jeu, mais aussi un équilibre entre des éléments objectifs (conditions de vie, symptômes, effets indésirables) et des aspirations personnelles. La satisfaction concernant sa propre vie est impactée d'autant plus que l'état dépressif est associé à un excès d'affects négatifs et une réduction de la possibilité d'éprouver des émotions positives. Cette satisfaction suppose aussi un certain degré d'acceptation des circonstances actuelles ou la réalisation de certaines attentes. Les efforts du praticien et du patient sont dirigés vers l'accès au bien-être eudémonique, dans le moment présent mais aussi en tant que construction de long terme (Demyttenaere et al., 2015).

S'intéresser au fonctionnement, à la qualité de vie, et la satisfaction du patient est important pour plusieurs raisons (Maj et al., 2020) : 1/ amélioration des performances diagnostiques diminuant le nombre de faux positifs liés à la présence seule des symptômes ; 2/ soin et décision médicale partagés centrés sur les attentes du patient, ce qui améliore l'efficacité des traitements (que ce soit pour la psychothérapie ou les antidépresseurs) (Barry & Edgman-Levitan, 2012; Cuijpers, 2019; Demyttenaere et al., 2015; Faria et al., 2017; Webb et al., 2013) ; 3/ possibilité d'atteindre une qualité de vie acceptable malgré des symptômes résiduels.

Un autre avantage des PROs est leur caractère pratique pour le recueil de données en routine clinique permettant de dépasser la résistance des cliniciens à utiliser systématiquement des évaluations standardisées dans leur pratique (chronophage).

En outre, ces mesures apportent des informations pertinentes pour contrebalancer ou compléter les données dites objectives comme les taux de réponse déterminés à partir d'hétéro-questionnaires, en considérant que la dépression peut être évaluée du point de vue du médecin, du patient ou du chercheur (Kernot et al., 2019; Zimmerman et al., 2012a, 2012b; Zimmerman, Walsh, et al., 2018). Du point de vue du médecin, les priorités du traitement portent sur l'obtention d'une rémission corres-

pendant notamment à une diminution des affects négatifs, du risque suicidaire, et l'évitement d'un risque de rechute ultérieure. Du point de vue du patient ce qui compte le plus est une diminution de l'anxiété, des symptômes cognitifs, une restauration des affects positifs (optimisme, confiance en soi) et du fonctionnement social (travail, vie sociale, familiale, loisirs, et relations interpersonnelles) (Sui & Humphreys, 2015 ; Danner et al., 2011 ; Sheehan, 2016; Zimmerman, McGlinchey, Posternak, et al., 2006). Le sujet peut de nouveau ressentir une forme de normalité, de familiarité dans son rapport à lui-même, un sentiment de retrouver un contrôle émotionnel.

Pour un certain nombre de patients l'amélioration ou la détérioration du niveau de dépression n'est pas forcément corrélée avec l'expérience subjective. Par exemple un écart important entre les scores d'un auto-questionnaire (Geriatric Depression Scale ou GDS) et un hétéro-questionnaire (HDRS) était observé chez 74 sujets âgés atteints de dépression, mais cet écart allait en se réduisant au cours du temps à 1 an (Wongpakaran et al., 2014). De façon intéressante, Tsujimoto et al., ont comparé 3 groupes de patients : 1 groupe ayant une forte divergence entre les scores de BDI et de HDRS (dans le sens d'une dépression plus sévèrement cotée sur l'auto-questionnaire), un groupe avec une bonne convergence de résultats entre auto et hétéro-questionnaire, et un groupe de sujets contrôles. Le groupe avec forte divergence entre les scores de l'auto et de l'hétéro-questionnaire montrait plus de désespoir, de tentatives de suicide, et un style de coping plus centré sur l'émotion que sur des stratégies d'action (Tsujimoto et al., 2018). Des avancées récentes ont été effectuées pour préciser les critères qui comptent pour le patient souffrant de dépression (*Core Outcome Set* pour les états dépressifs) révélant qu'au-delà de la classique symptomatologie cognitive, émotionnelle et physique, les aspects de coping avec les situations quotidiennes, d'interactions relationnelles et de perception de soi sont clairement représentés comme illustré Figure 4. (Chevance et al., 2020).

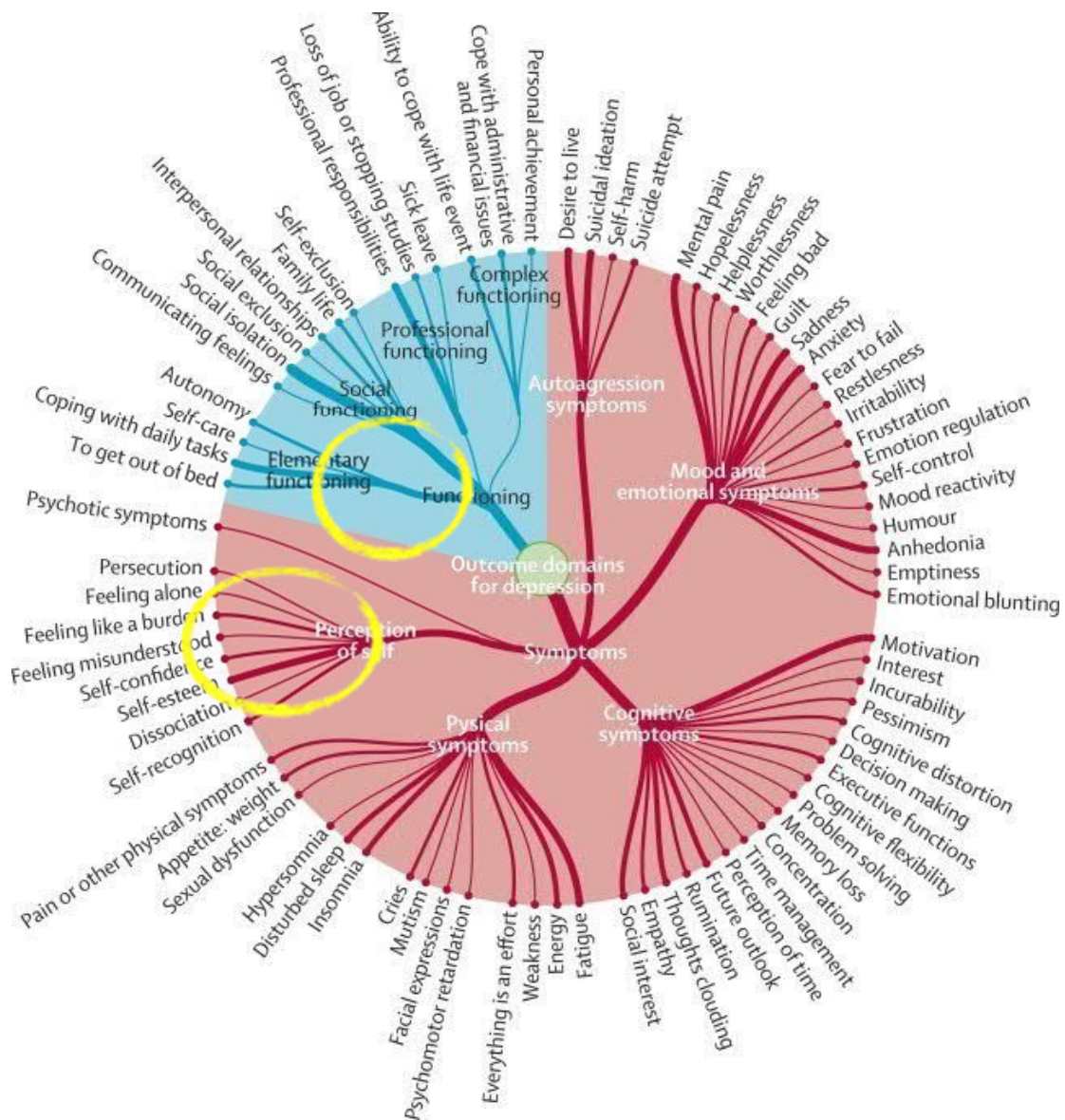


Figure 4. Core Outcome Set pour les états dépressifs (issu de Chevance et al., 2020)

Les auto-questionnaires ont une valeur de dépistage particulièrement intéressante au sein de la population générale ou en médecine pratique. Ils reflètent le vécu subjectif des patients, et à ce titre ils sont parfois directement intégrés au cadre thérapeutique, par exemple lors d'une thérapie cognitive de dépression.

De nombreux outils existent. L'inventaire de dépression de Beck (Beck Depression Inventory ou BDI) est probablement la plus connue et la plus utilisée des échelles de dépression (Beck et al., 1961). Elle consiste en 21 items couvrant des symptômes cognitifs, émotionnels, comportementaux et somatiques. Elle complète utilement, au travers de la prise en compte des cognitions du patient, la HDRS ou la MADRS qui sont principalement des échelles d'évaluation des composantes somatiques et émotionnelles de la dépression. Les avantages de la BDI sont : son niveau élevé de cohérence interne, sa validité de contenu, sa validité pour différencier les sujets déprimés et non déprimés, sa sensibilité au changement et sa diffusion internationale (Richter et al., 1998). Ses limites sont : une grande difficulté des items (pourcentage de bonnes réponses à l'item), le manque de normes (et donc une certaine variabilité d'interprétation), une validité factorielle controversée, une instabilité des scores sur des intervalles de temps courts (1 journée) et une faible validité discriminante concernant l'anxiété (Richter et al., 1998).

Pour chacun des 21 items, le patient choisit parmi quatre affirmations celle qui correspond le mieux à son état actuel (cotation de 0 à 3) générant ainsi un score compris entre 0 et 63. La somme des réponses aux items est un reflet de l'intensité générale des cognitions de type dépressif. Une version abrégée à 13 items (BDI-13) a été traduite et validée en français (Delay et al., 1963 ; Pichot & Lempérière, 1964). Elle est constituée des 13 items les plus corrélés à l'intensité globale de la dépression. Beck et Beamesderfer (Beck & Beamesderfer, 1974) ont proposé des notes-seuils : de 0 à 4, absence de dépression ; de 4 à 7, symptomatologie dépressive légère ; de 8 à 15, symptomatologie dépressive d'intensité modérée ; et à partir de 16, symptomatologie sévère. Elle est devenue une des mesures les plus simples et utilisées pour les aspects subjectifs de la dépression. Elle est sensible, valide, et a démontré son intérêt pratique depuis plus de 20 ans, aussi bien auprès des chercheurs que des cliniciens (psychopharmacologie, médecine générale et épidémiologie), sans remplacer toutefois la forme à 21 items dans les recherches en thérapie cognitive (Guelfi, 2008).

Une étude a été effectuée en France confirmant la bonne corrélation de la BDI-13 à la HDRS (Collet & Cottraux, 1986). Une seconde version de l'inventaire de Beck (la BDI II) a été traduite en français, puis validée et publiée par le Centre de psychologie appliquée en 1998 (Beck et al., 1998).

La BDI-II a été publiée pour s'ajuster aux évolutions du DSM-IV. Pratiquement tous les items ont été reformulés pour être plus intelligibles (par exemple : les items concernant la perte d'appétit incluent désormais aussi l'augmentation de l'appétit), et pour interroger plus finement la symptomatologie du DSM. Le nombre de questions reste le même.

Les treize items de la BDI-13 mesurent symptômes suivants :

1. Tristesse
2. Pessimisme
3. Echec personnel
4. Insatisfaction
5. Culpabilité
6. Dégoût de soi
7. Tendances suicidaires
8. Retrait social
9. Indécision
10. Modification négative de l'image de soi
11. Difficulté au travail
12. Fatigabilité
13. Anorexie

On retrouve au sein de ce groupe d'items les éléments de la triade cognitive comprenant les pensées négatives sur soi, le monde extérieur et le futur (item 1 à 8, et item 10). Le ralentissement est reflété par les items 9, 11 et 12, et les troubles somatiques par l'item 13.

Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire en entourant le numéro qui correspond à la proposition choisie. Il peut entourer, dans une série, plusieurs numéros si plusieurs propositions lui conviennent. La cotation la plus sévère sera alors retenue. Le score global est obtenu en additionnant les réponses aux items. La BDI, dans sa version originale, toujours très répandue, peut être utilisée de façon transculturelle en Europe (Nuevo et al., 2009).

La majorité des études se basent sur des échelles qui additionnent tous les items en un score unique, censé refléter la sévérité d'une entité, la dépression, le comportement de chaque item étant supposé fortement et invariablement relié à cette entité unique. Toutefois, certaines échelles de mesure peuvent mesurer plusieurs concepts. Elles sont dites multidimensionnelles. Dans le cas d'une échelle multidimensionnelle, un ou plusieurs items seront regroupés en dimensions, chacune mesurant un concept. Ceci peut avoir un intérêt considérant que le score global représente un mélange de plusieurs phénomènes pathologiques (Eiko I. Fried, 2017). Comme on l'a vu, les symptômes diffèrent beaucoup d'un individu à l'autre, ainsi que les facteurs de risque de dépression comme l'âge, le statut socio-économique (Fried et al., 2014), le retentissement fonctionnel (Fried & Nesse, 2014), la réponse aux antidépresseurs et les corrélats génétiques ou de neuro-imagerie (Fried & Nesse, 2015b). Cependant, contrairement au syndrome psychotique, il n'y a pas de consensus pour décrire des dimensions de la dépression, même si l'ICD-11 propose 3 clusters symptomatiques (affectifs, cognitifs et comportemental/neurovégétatif) dans le but surtout d'aider le clinicien à organiser le recensement de ceux-ci (Reed et al., 2019). L'approche dimensionnelle gagne néanmoins du terrain en psychiatrie (Fried, 2015), avec notamment la tentative de redéfinition des classifications selon l'initiative RDoC (cf Annexe 2) (Clark et al., 2017; Cuthbert, 2020), et la mise au jour d'endophénotypes ou biotypes (Bzdok & Meyer-Lindenberg, 2018; Drysdale et al., 2017; Hasler & Northoff, 2011; Williams, 2017a), dans la perspective de développer des approches basant la neuropsychopharmacologie sur la physiologie (Caraci et al., 2018; Wilkinson et al., 2018).

Plusieurs études suggèrent que certains clusters de symptômes seraient associés à la réponse aux antidépresseurs *versus* psychothérapie et à certaines molécules par rapport à d'autres (Boschloo et al., 2019 ; Chekroud et al., 2017). Ces travaux restent préliminaires et appellent des designs d'étude avec de larges échantillons et des évaluations prospectives à l'aide d'outils simples, peu coûteux tels que des autoévaluations incluant la recherche de modérateurs de l'efficacité des traitements (Kessler et al., 2017 ; Kessler, 2018; Kraemer, 2013).

L'analyse factorielle désigne une série de techniques qui visent à regrouper statistiquement les variables d'un questionnaire qui sont associées entre elles. L'analyse factorielle permet donc de vérifier si les items d'un instrument psychométrique se regroupent en cohérence avec les dimensions qu'ils sont supposés mesurer. La BDI et la HDRS ont fait l'objet de plusieurs revues systématiques de leurs analyses factorielles dégageant certains domaines (Shafer, 2006).

Pour la HDRS, des solutions à trois voire quatre facteurs (ou dimensions) ont été identifiés. Pour la BDI-II, 3 facteurs sont souvent repérés (pour revue Y.-P. Wang & Gorenstein, 2013) :

- Attitudes négatives vis à vis de soi-même (Negative Attitudes Toward Self) ou encore nommée vision négative de soi et du futur, sens négatif de soi, affects négatifs, et symptômes cognitifs, représentées par 11 items
- Altération des performances (Performance Impairment) ou de motivation ou anhédonie, avec 7 items
- Perturbations somatiques (Somatic Disturbances) ou plaintes/préoccupations somatiques, avec 3 items. Parfois ces deux dernières composantes ont été rapprochées (solution à deux facteurs) : négativité sur le plan cognitivo-émotionnel et les symptômes physiques (perte de performances et préoccupation somatiques).

La BDI présente l'avantage de mesurer les cognitions dépressives avec des items liés à la perception de soi qui est une potentielle dimension d'intérêt du point de vue du patient comme évoqué précédemment.

En France, Cottraux et al., en 1988, après analyse factorielle (rotation Varimax) chez (seulement) 45 sujets atteints de dépression ont suggéré une solution à quatre facteurs : ralentissement, culpabilité, retrait social, perturbations somatiques (Cottraux, 1988).

Nous ne disposons pas de l'analyse factorielle des autres traductions de la BDI-13, ce qui limite la possibilité de faire des hypothèses fermes sur la structure dimensionnelle de cette échelle. Il est pourtant important d'essayer d'homogénéiser la façon de mesurer les dimensions de la dépression pour améliorer la comparaison et la combinaison des résultats des études.

Cohérence avec la physiopathologie

S'intéresser à l'étude de ces dimensions doit pouvoir reposer sur un rationnel physiopathologique afin de rechercher une cohérence entre le savoir clinique, diagnostique, thérapeutique et pronostique. Il se peut que certains cluster d'items ou dimensions plus que d'autres soient des « proxy physiopathologiques » impliquant des réseaux fonctionnels : le réseau du contrôle cognitif (*cognitive control network*, CCN ou *control executive network* CEN), le réseau par défaut supportant les processus de référence à soi (*default mode network* ou DMN), le réseau de la salience (*salience cir-*

cuits incluant le cortex cingulaire antérieur et l'insula) qui aurait un rôle de régulateur et d'intermédiaire entre le CEN et le DMN et recoupant les circuits responsables de l'évaluation des menaces ou des récompenses potentielles ("*threat*" and « *reward*» *circuits*) (Downar et al., 2016; Drysdale et al., 2017; Dunlop et al., 2016 ; Junghofer et al., 2017). L'identification de ces réseaux et de leur interdépendance, confirmée par des méta-analyses de neuro-imagerie (Dagar et al., 2016 ; Yeo et al., 2011) est un progrès majeur de notre discipline ouvrant la voie à une compréhension plus heuristique des changements symptomatiques de la dépression au cours du temps (Dunlop et al., 2016 ; L. M. Williams, 2017a, 2017b). Ces 3 principaux réseaux d'intérêts sont représentés Figure 5.

Selon Phillips, Ladouceur et Drevets, la régulation émotionnelle implique deux types de réseaux interconnectés (M. L. Phillips et al., 2008) :

- un réseau ventral incluant des régions clés pour l'évaluation positive (potentiellement récompensante) ou négative (potentiellement menaçante) d'une information, en tenant compte de nos expériences antérieures mémorisées, afin de guider nos actions et nos prises de décision (amygdale, le striatum ventral, le cortex cingulaire antérieur (CCA) et subgénual (SgCC) et le cortex préfrontal (PFC) ventral)
- un réseau dorsal incluant des régions clés du contrôle cognitif (hippocampe et les régions dorsales du PFC dont le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC).

Selon l'hypothèse de latéralisation du traitement émotionnel, l'hémisphère gauche serait plus spécialisé dans le traitement des informations pertinentes pour accomplir une action dirigée vers un but motivant pour le sujet. A l'inverse, l'hémisphère droit serait plus spécialisé dans le traitement des informations révélant une menace potentielle et appelant un comportement d'évitement (Garcia-Toro et al., 2001).

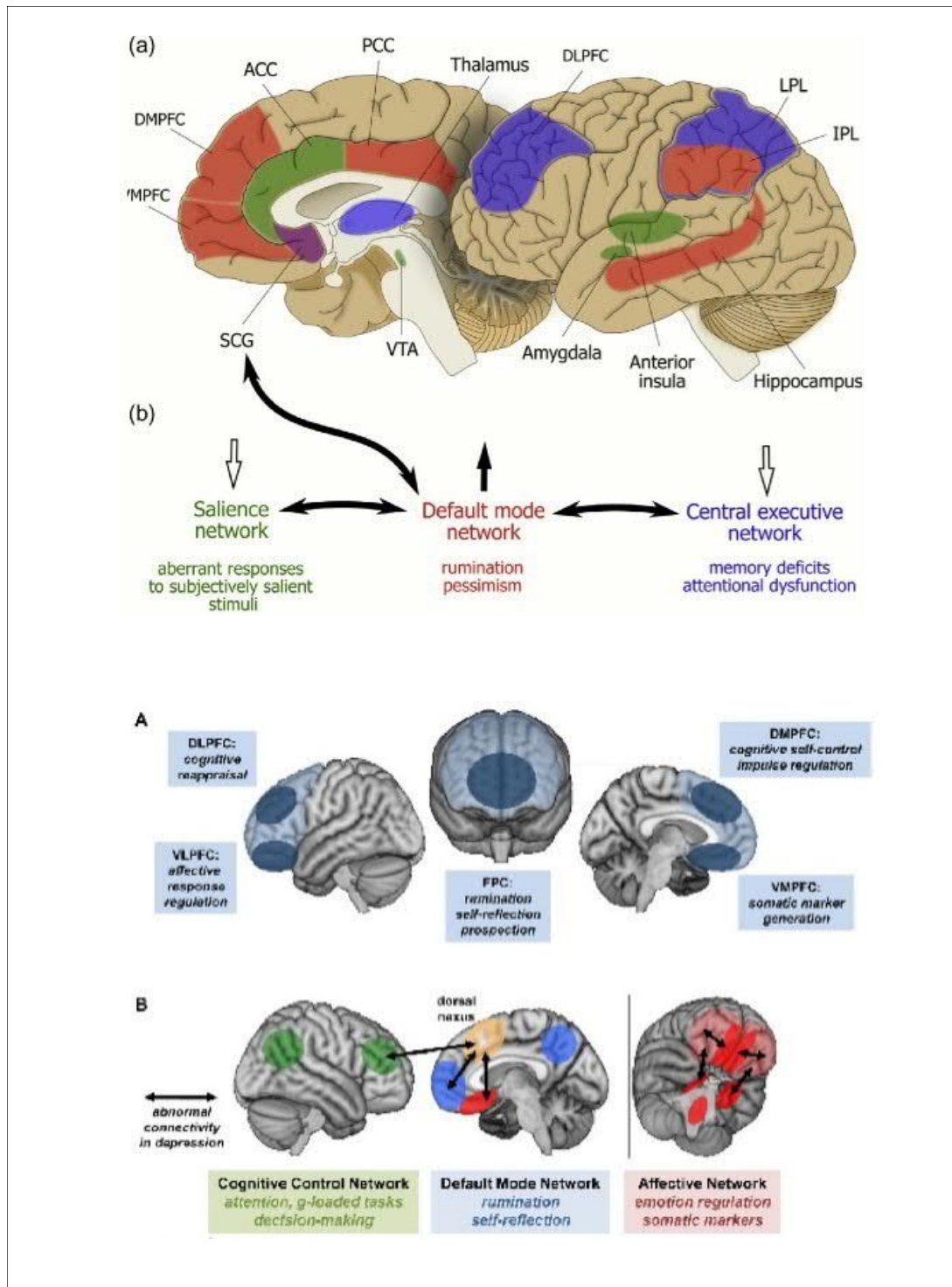


Figure 5. Représentation anatomique des réseaux de la saillance, du mode par défaut et du contrôle cognitifs (issu de Anderson et al., 2016 et Downar & Daskalakis, 2013, respectivement).

Circuits de la menace (<i>threat circuits</i>) (Godlewska et al., 2012; He et al., 2018; Korb et al., 2011; Langenecker et al., 2018; Notebaert et al., 2018; Mary L. Phillips et al., 2015; J. M. Williams et al., 1996; Yoon et al., 2018) et circuits de la récompense (<i>reward circuits</i>) (Bland et al., 2016; Browning et al., 2019; Du et al., 2018; Gudayol-Ferré et al., 2015; Junghofer et al., 2017; Peters et al., 2016; Stringaris et al., 2015; L. M. Williams et al., 2015)		
Affects négatifs et vision négative (du futur, des événements) Biais attentionnels, émotionnels, mnésiques négatifs Attitudes négatives vis à vis des affects négatifs	Hyperactivité amygdalienne Hyperactivité du vmPFC devant des stimuli négatifs Anomalies de connectivité fonctionnelle de l'amygdale avec d'autres régions (ex. hippocampe, insula ou le cortex préfrontal dorsolatéral)	Objectif : décroissance de l'hyperréactivité de l'amygdale et de l'ACC stimulation de la signalisation dopaminergique frontostriatale Antidépresseurs Stimulation cérébrale Psychothérapie
Absence d'affect positifs et perte des effets de la récompense (démotivation, insatisfaction, perte d'intérêt, anhédonie, baisse d'apprentissage et de l'engagement dans l'action dirigée vers un but)	Anomalies de connectivité et les voies de signalisation dopaminergiques entre régions corticales (vmPFC, dlPFC) et le striatum ventral	
Réseau du control cognitif ou du controle executif (CCN ou CEN) (Pimontel et al., 2016; Wagner et al., 2018)		
Altération de l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la flexibilité mentale, la fluence verbale, l'inhibition des interférences, la mémoire de travail, la planification. Indécision, difficultés à résoudre les problèmes	Hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral prédominant à gauche, hypoactivité dorsomédiale et ventrolatérale. Anomalies de connectivité entre le dlPFC et l'ACC	Objectif : restaurer l'activité des dmPFC, vlPFC et dlPFC stimuler la signalisation dopaminergique frontostriatale Antidépresseurs Stimulation cérébrale Remédiation cognitive
Réseau du mode par défaut (default mode network ou DMN) (Damasio, 2010; Hooley et al., 2009; Nejad et al., 2013; Northoff et al., 2006; Sendi et al., 2021; Sui & Humphreys, 2015; Vanderhasselt et al., 2011; G. Wagner et al., 2015)		
Processus de référence à soi négative	Hyperactivité et connectivité des structures corticales médiales incluant : le vmPFC, le rACC, le cingulum postérieur (pCC) et le precuneus	Objectif : diminuer l'hyperactivité du DMN et améliorer les capacités de bascule entre l'activité du DMN et CCN Antidépresseurs Stimulation cérébrale Psychothérapies (cognitives, psychodynamiques, interpersonnelles)

Tableau 3. Correspondance entre symptomatologie cognitivo-émotionnelle et réseaux cérébraux sous-jacents.

Ces réseaux sont en interaction dynamique au cours de l'évolution du syndrome dépressif et des traitements :

- L'activité du DMN et du CEN sont en compétition (les ruminations occupent la mémoire de travail et diminuent la réserve cognitive par exemple).
- L'anxiété et les affects négatifs diminuent les performances cognitives.
- L'altération du CEN empêche le sujet d'inhiber la peur et de se désengager des ruminations.

Ces régions préfrontales et limbiques (hippocampe, amygdale, cortex cingulaire, noyau accumbens...) sont bien-sûr connectées à de nombreuses régions liées aux fonctions somatiques internes (cervelet, thalamus, insula, noyaux gris centraux, tronc cérébral comme illustré Figure 6) contribuant aux symptômes suscités mais aussi aux symptômes physiques, végétatifs (dysautonomiques), ou sensori-moteur de la dépression.

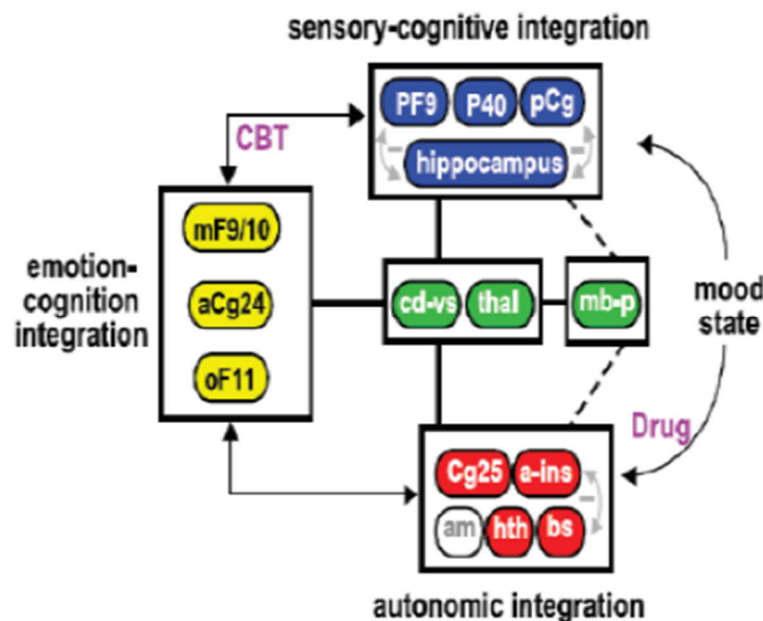


Figure 6. Modèle de dérégulation cortico-limbique (d'après Seminowicz et al. 2004)

PF9 : CPFDL, P40 : cortex pariétal, Pcg : cortex cingulaire postérieur, mF : cortex préfrontal médian, aCg : cortex cingulaire antérieur, oF : cortex orbito-frontal, cd : striatum caudé ventral, thal : thalamus, mb-p : pont du tronc cérébral, Cg25 : cortex cingulaire antérieur subgénual, a-ins : insula antérieure, am : amygdale, hth : hypothalamus, bs : tronc cérébral.

Le réseau de saillance occupe une position intermédiaire permettant la transition vers le réseau exécutif central ou le mode par défaut. Il est sous-tendu par l'activité amygdalienne, insulaire et cingulaire antérieure. Il est impliqué dans l'évaluation des priorités attentionnelles du sujet : stimuli ou situation exigeant une attention soutenue vers le monde extérieur *versus* état de repos attentionnel avec une activité mentale plus dépendante de l'état interne du sujet. L'activité de ce réseau est intimement liée aux types de stimulation et à l'importance potentielle que le sujet peut y accorder. Une régulation aberrante de ces réseaux est observée au cours des états dépressifs sous la forme d'une difficulté à basculer du réseau du mode par défaut vers le réseau du contrôle exécutif central via le réseau de saillance (Fossati, 2018).

Le cortex cingulaire antérieur semble avoir un rôle tout à fait pivotant dans ces biais émotionnels, attentionnels et cognitifs puisque à l'interface des structures corticales et limbiques. L'activité de cette région particulière, notamment dans sa portion subgenuale, est maintenant bien connue pour être un marqueur fiable de la réponse aux traitements de la dépression (Dumas et al., 2012; Beata R. Godlewska et al., 2018; Narushima et al., 2010; Steward et al., 2020). Tous ces réseaux constituent des marqueurs potentiels de la réponse thérapeutique (Baeken et al., 2017; Browning et al., 2019; Bruder et al., 2014; Crane et al., 2017 ; Komulainen et al., 2016, 2018; Lai, 2021) et la qualité de la connectivité fonctionnelle entre le dlPFC et l' ACC dans sa portion subgenuale semble un élément pronostic majeur du traitement des états dépressifs comme tendrait à l'illustrer l'obtention de taux de rémission élevés lorsque l'on personnalise le ciblage des traitements sur ces paramètres (Cole et al., 2020; Whitfield- Gabrieli et al., 2020).

La dépression...une pathologie de l'évaluation de soi ?

On comprend dès lors que la diversité de présentation symptomatique et d'évolutivité des symptômes dépend de l'évolution de l'interaction entre ces réseaux. Cette interaction peut se concevoir comme au service d'un impératif qui serait la préservation d'une conscience de soi, d'un sentiment d'identité cohérent avec les expériences passées, actuelles et potentielles à venir. Que se passe-t-il si le sujet subit une perte ou une menace ? Et qu'il ne peut s'y adapter ? Ces pertes constituent une menace pour le sujet, son identité, sa place en société, l'idée qu'il se fait de lui-même. Cette con-

ception de soi est mise à jour régulièrement normalement en fonction des expériences et l'on aisément peut imaginer que dans la dépression ce processus puisse être détérioré du fait d'une atteinte des capacités de mise à jour elles-mêmes (mémoire de travail et flexibilité mentale), mais aussi de biais attentionnels, émotionnels, mnésiques et d'évitement d'expériences nouvelles. Il se peut que - lorsque le sujet est menacé dans ses besoins existentiels, ou menacé par la perte des rôles sociaux auxquels il s'identifie ou aspire- le cerveau privilégie dans son fonctionnement, non pas l'atteinte de nouveaux objectifs mais la préservation de la continuité du sentiment d'être soi (que l'on nommera ipséité en référence aux travaux philosophiques de Paul Ricoeur, et phénoménologiques de Tatossian).

L'ipséité inclut l'identité narrative, concept selon lequel tout individu s'approprie, voire se constitue son identité, dans une narration de soi sans cesse renouvelée (Ricoeur, 1990 ; Tatossian, 1994). Le sujet souffrant de dépression semble se désengager (attentionnellement et comportementalement) d'un environnement non-récompensant qui semble le contrarier dans son être et le rôle qu'il s'est assigné. Le DMN a un rôle physiologique très important en tant que système intégrateur d'éléments mnésiques, perceptifs, attentionnels, et décisionnels pour le développement d'un sentiment d'identité subjective. Il s'agit également d'un système actif dans la distinction du soi et du non-soi. Cependant, lorsque l'activité du DMN (sous-tendant les ruminations) prend le pas sur le CCN (d'ordinaire tourné vers la stratégie d'action externe), le sujet, plutôt que se focaliser sur des objectifs externes, se focalise sur des ressentis internes actuels et/ou des expériences passées, qui se trouvent être souvent négatives chez les sujets les plus à risque (ayant connus des traumatismes infantiles par exemple), et qui (re)deviennent le référentiel principal à l'aune duquel il se juge. Les ruminations entrent en compétition avec les ressources neuronales nécessaires pour réinterpréter les stimuli affectifs et moduler leur impact émotionnel (*reappraisal*), autrement dit la capacité cognitive de réguler les affects négatifs, et de se concentrer sur de nouveaux buts et perspectives. L'importance de ces biais émotionnels négatifs, de l'inflexibilité psychologique et de l'hypperréférence à soi est associée à la sévérité et la durée des épisodes dépressifs (Susan Nolen-Hoeksema et al., 2008). Il s'agit d'un constat important considérant que certaines thérapies cognitivo-comportementales de nouvelle génération comme la méditation pleine conscience (MBCT) ou la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) sont entièrement centrées sur la "conscience du moment présent" et la "capacité à changer des comportements" pour les adapter à un "but" (Hayes et al., 2004; McCartney et al., 2021). En résumé, il y a dans la dépression une hyper-connectivité mais aussi une dysrégulation

des réseaux impliqués dans l'évaluation émotionnelle, l'auto-évaluation et l'interprétation cognitive de ce qui se passe pour soi. Cibler ces processus semble prometteur sur le plan thérapeutique (Spinhoven et al., 2018).

Ces interactions dynamiques expliquent que le symptôme de culpabilité n'est pas qu'un « symptôme dépressif » mais un « proxy physiopathologique » d'un excès concomitant d'affects négatifs et de référence à soi. Il a d'ailleurs été suggéré que ce symptôme soit un prédicteur et un médiateur du processus dépressif ou suicidaire (Rice et al., 2020; Sheehy et al., 2019).

Le « piège dépressif » est l'addition de plusieurs cercles vicieux pouvant conduire vers une crise suicidaire ou une limitation fonctionnelle importante :

- le sujet n'arrive pas à s'adapter à un stress (trop d'émotion négative, pas assez de réserve cognitive),
- le sujet désinvestit ses liens avec les autres et l'environnement,
- il a moins d'occasion de vérifier qu'il a des capacités ou une valeur,
- il perd confiance et donc se désengage et obtient encore moins de récompenses,
- il n'utilise plus ses capacités cognitives, se juge négativement, et n'arrive pas à résoudre ses problèmes qui s'accumulent,
- les ruminations (ex. pensée circulaire et stérile d'idée d'échec, de culpabilité, de préoccupations hypochondriaques...) réduisent ses performances cognitives et son état cognitif ne lui permet plus de sortir des ruminations,
- les ruminations accentuant la focalisation sur ces affects négatifs qui prennent de plus en plus d'ampleur entraînant une majoration dysfonctionnelle du self-focus négatif et des biais d'interprétation des événements qui lui arrivent,
- il en vient à en concevoir une identité très négative et n'a plus la flexibilité psychologique de la remettre en question,
- l'image de soi internalisée à laquelle il fait référence pour se définir devient de plus en plus négative,
- il se replie, se désengage et les facteurs de stress extérieurs s'accumulent...

Autrement dit, l'état dépressif coïncide avec de nombreuses erreurs systématiques sous-tendues par une coopération anormale des réseaux cortico-limbiques impliqués dans le contrôle cognitif et la ré-

férence à soi (W. Li et al., 2017 ; Şenormancı et al., 2014). Ces atteintes de la capacité de reappraisal cognitif des expériences favorisent la persistance d'une vision négative de soi dans la durée.

Les changements d'intensité de la dépression sont accompagnés de modifications dans l'interprétation des expériences de vie, la mémoire autobiographique, la conscience de soi réflexive, les processus narratifs (le récit que le sujet se fait de lui-même). Ces phénomènes aboutissent à une définition dépressive de soi, autrement dit une fusion cognitive inflexible (prise dans la « glue intégrative » de l'hyper-référence à soi) entre des représentations de soi négatives et une définition stabilisée de sa propre identité (Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Şenormancı et al., 2014). Cette identification aux manifestations de la maladie chronique peut à la fois être protectrice (évitement de la nouveauté, des enjeux), mais aussi douloureusement ressentie car vécue comme irréversible et éloignée de l'identité que l'on aurait désirée (idéal de soi).

L'approche bayésienne du fonctionnement cérébral postule que le cerveau simule en permanence des probabilités de succès d'une interaction sociale en fonction des représentations que l'on a de soi (Moutoussis et al., 2014). Si l'on veut comprendre les difficultés d'auto-évaluation du sujet, il faut tenir compte à la fois des biais (attentionnels et émotionnels) dans la perception immédiate de soi, des modifications du référentiel interne du sujet (représentation de ce que l'on a été, peut être ou devenir), des capacités de reappraisal de ces perceptions immédiates en fonction de ce référentiel (cohérence entre la base de connaissance autobiographique que l'on a de soi et ses objectifs actuels) (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Alors que notre identité a vocation à évoluer et se mettre à jour en fonction des leçons que l'on tire de nos expériences et des opportunités extérieures, le référentiel interne à partir duquel le cerveau peut simuler une nouvelle identité concordante avec de nouvelles valeurs et objectifs peut devenir pathologiquement inflexible, figé sur une conception de soi négative, basée notamment sur les expériences négatives du passé.

Les sujets souffrant de dépression présentent donc des distorsions variables dans leur capacité à évaluer leur propre expérience émotionnelle et physique et à interpréter les émotions d'autrui ou les événements extérieurs (Gotlib et al., 2004). Ces biais induisent un découplage entre l'évaluation « subjective » et la réalité « objective ».

Une auto-évaluation excessivement négative peut être pour partie liée à la symptomatologie aiguë, mais être pour certains sujets présente avant l'épisode comme un trait tempéramental pré-morbide,

favorisé par des expériences de honte précoce, de stigmatisation internalisée et de personnalité pathologique (Knez & Nordhall, 2017).

De plus, la sévérité de la dépression entraîne une décorrélation entre l'intensité des symptômes et leur expression (Cox et al., 2019). Tout clinicien a déjà fait l'expérience d'une dissociation entre le niveau de gravité et le niveau de plainte qui semble suivre une courbe en U inversé (dans les cas grave on observe une anesthésie émotionnelle, une indifférence totale, un ralentissement majeur et une perte de lucidité).

Enfin, le moment de l'évaluation et la durée de l'épisode sont importants à considérer :

- Le sujet s'améliorant il peut aussi se reconfronter à des situations difficiles (ex. reprise du travail après une période d'arrêt) ce qui peut raviver le sentiment d'échec.
- Les sujets sans résistance ni chronicité seront plus à même de considérer leurs symptômes comme réversibles, les patients ayant subi de multiples échecs thérapeutiques ressentant quant à eux du désespoir et un sentiment d'inadéquation avec l'environnement.

Une pathologie du reappraisal... et du self-reappraisal

Reappraisal émotionnel

Au-delà de la régulation automatique inconsciente des émotions (impliquant plus les régions ventro-médiales du PFC), la dépression peut aussi toucher les capacités de réévaluation contrôlées et conscientes (reappraisal) de la signification de ces émotions (Braunstein et al., 2017). Le reappraisal cognitif repose sur des changements dans l'interprétation d'un stimulus affectif dans le but de modifier son impact émotionnel. Il s'agit d'un mécanisme connu sur lequel se basent les thérapies cognitivo-comportementales (Beck, 2005). Les capacités de reappraisal ont fait l'objet d'études récentes en neurosciences et dans les états dépressifs. Le reappraisal implique les régions dorso-médiales du PFC (Etkin et al., 2011), mises en jeu dans l'évaluation de l'état émotionnel et l'efficacité de ce reappraisal (Buhle et al., 2014; Otto et al., 2014), ainsi que le dlPFC qui permet la focalisation sur les stimuli pertinents pour l'effort de reappraisal et de garder l'objectif en mémoire de travail (Dillon & Pizzagalli, 2013). Chez le sujet atteint de dépression, le reappraisal sollicite une activation plus importante des régions du contrôle cognitif mais avec une moindre efficacité

que chez le sujet sain (Greening et al., 2014), du fait là encore de patterns de connectivité dysfonctionnelle :

- Le comportement dans le temps du réseau du mode par défaut est un marqueur neural de l'association entre les capacités de reappraisal et la symptomatologie dépressive (Gao et al., 2018).
- La connectivité fonctionnelle est réduite entre l'amygdale, le cortex subgénéral et les régions du contrôle cognitif (dlPFC) au cours du reappraisal cognitif (Murphy et al., 2016).

Les stratégies maladaptatives de régulation des émotions comme l'évitement, les ruminations et la répression émotionnelle sont corrélées négativement avec l'acceptation, la résolution de problèmes, et le reappraisal (Naragon-Gainey, 2018), qui demandent un plus grand effort aux malades qu'au sujet sain. En effet, changer de cadre cognitif et de perspective peut simplement devenir cognitivement trop coûteux et difficile pour le sujet. Il est intéressant de remarquer qu'en laboratoire les capacités de reappraisal peuvent apparaître aussi bonne chez les sujets atteints de dépression que chez les sujets sains dans certaines études (Ehring et al., 2010; Millgram et al., 2015; Quigley & Dobson, 2014). Ceci contraste avec les résultats des auto-questionnaires mesurant le reappraisal, et probablement dû à plusieurs facteurs : contexte moins complexe que dans la vie quotidienne ; induction du reappraisal par des consignes claires (alors qu'il doit être spontané en vie réelle) ; examinateur stimulant le processus. Les capacités de reappraisal (compris comme réévaluation rationnelle d'une situation pour atténuer son impact émotionnel) nécessitent d'être restaurées chez les sujets ayant un niveau basal élevé de ruminations, ce qui est le cas en présence de troubles anxieux généralisés ou phobie sociale comorbide (qui sont des facteurs de risque de dépression résistante comme on l'a vu initialement) (Arditte Hall et al., 2019; Fernandez et al., 2016). De façon intéressante et encourageante il a été montré que la possibilité d'utiliser un reappraisal cognitif chez les enfants ayant des antécédents familiaux de dépression, est associé à plus d'affects positifs et diminue le risque de présenter un épisode dépressif à l'avenir (Kudinova et al., 2018). Au-delà de la psychothérapie, les techniques de stimulation cérébrale non-invasives offrent un potentiel d'améliorer les performances de reappraisal des stimuli négatifs. Par exemple, les modifications d'activité du vmPFC pendant une stimulation anodale active de tDCS sur le dlPFC gauche pendant

une tâche de réinterprétation consciente d'un stimulus négatif prédisait les performances à cette tâche (Chrysikou et al., 2019).

Reappraisal et attentes vis à vis du traitement

En vie réelle, la régulation émotionnelle est au service de l'atteinte d'un but désiré ou l'évitement d'une issue non souhaitée. Les capacités de reappraisal émotionnel dépendent donc aussi du statut motivationnel du sujet (et de son substratum anatomique striatal) (X. Wang et al., 2017). On peut supposer que l'efficacité attendue du traitement constitue un but désiré pour le sujet (en l'absence de désespoir complet).

Un des écueils dans l'auto-évaluation de la dépression est que les sujets dépressifs, contrairement aux sujets sains maintiennent leurs attentes pessimistes même s'ils vivent des expériences qui contredisent objectivement ces scénarios. Ce phénomène est appelé « immunisation cognitive ». Il s'agit d'une réévaluation cognitive d'une preuve censée confirmer que le sujet s'est trompé sur l'issue (négative) d'une situation. Les sujets dépressifs ont plus de mal à réviser leurs attentes après des feedbacks contredisant leurs prédictions. Des approches psychothérapeutiques pourraient cibler la capacité de changement des attentes du sujet, en mettant l'accent sur l'information au sujet de l'importance de tenir compte des expériences positives nouvelles qui ne confirment pas ses attentes pessimistes (Kube, Glombiewski, et al., 2019 ; Kube, Rief, et al., 2019). Nous pouvons souligner ici l'importance de l'effet placebo dans le traitement des états dépressifs. L'attente positive de l'effet d'un traitement et donc la focalisation sur un événement potentiellement favorable étant en soi un antidote cognitif à ces biais d'immunisation cognitive. L'effet placebo peut également stimuler la signalisation dopaminergique fronto-striatale et la réponse à la stimulation cérébrale placebo est prévisible d'après le degré d'activation des régions cérébrales impliquées dans les processus de référence à soi et de reappraisal (connectivité fonctionnelle du rACC avec le cortex cingulaire postérieur et le vmPFC (Wu et al., 2020a).

Self-reappraisal

Dans la dépression, la référence à soi négative devient permanente (Cândeia & Szentagotai-Tătar, 2018; Tignor & Colvin, 2017). Cette difficulté de révision de l'image de soi est associée à une inflexibilité psychologique, c'est-à-dire la tendance à être enfermé dans des représentations internes

négligées qui ne sont plus considérées par le sujet comme pouvant être transitoires (Kneeland et al., 2016). La symptomatologie dépressive est associée avec non seulement des difficultés de régulation émotionnelle mais aussi des problèmes d'identification, de compréhension, d'expression ainsi que de tolérance et d'acceptation de ces émotions (Liu & Thompson, 2017). Le sujet souffrant de dépression a tendance à présenter un type de réponse rigide, similaire, face à une situation particulière, que la situation présente une valence positive ou négative, sans prendre en considération le contexte (Masuda et al., 2014; S. Nolen-Hoeksema, 1991). L'objectif thérapeutique est alors d'aider le sujet à adopter des postures différentes face à des expériences internes, de limiter les patterns de réponse négatives, d'atténuer les ruminations mais aussi de lui permettre d'adopter des nouvelles stratégies (Hayes et al., 2006). La difficulté réside en ce que cette perte de flexibilité est à la fois comportementale, émotionnelle, cognitive, et existentielle. Le patient n'est plus en mesure d'adopter des perspectives alternatives en fonction des potentialités de l'environnement, et de ses valeurs ou priorités subjectives. Il n'arrive plus à trouver un équilibre (arbitrer) entre ses ressources, ses besoins, ses désirs dans un contexte donné (Kashdan & Rottenberg, 2010).

D'un point neuropsychodynamique, la perte d'un objet important pour le maintien de l'identité entraîne une majoration de la référence à soi (self-focus) pour préserver le sentiment d'identité (le self) avec une bascule d'un référentiel qui d'actualisé et externe, devient plus internalisé, et réactive chez les sujets vulnérables des expériences de pertes précoces associées à une émotionnalité négative (Boeker & Kraehenmann, 2018). La relation sujet-objet extérieure est transformée en une expérience subjective intérieure avec internalisation des conflits et retournement des affects négatifs contre soi. L'enjeu va donc être la possibilité d'actualisation de l'évaluation de soi en fonction des potentialités de l'environnement et des expériences passées, ou d'autre part (si la menace est trop forte) la préservation de l'ipséité coûte que coûte, au prix de l'amputation des buts et de l'indifférence à l'environnement au profit d'un référentiel interne connu (fixation sur des sensations corporelles, des souvenirs préexistants par exemple). A des contraintes externes fortes s'ajoutent donc des contraintes internes liées aux biais cognitivo-émotionnels.

Non seulement le soi est réévalué plus négativement mais cette évaluation de soi devient plus instable et le sujet doit fournir plus d'effort cognitif pour exercer cette réévaluation. Cette évaluation de soi est aussi influencée par des biais mnésiques et une conscience intéroceptive accrue susceptibles de modifier le référentiel interne du sujet (Davey et al., 2017).

Une étude récente a examiné les corrélats neuroanatomiques du processus d'auto-évaluation. Il était demandé aux sujets si une série d'items décrivant des traits de personnalité les décrivait bien (*"Does this word describe you?"*). L'activité cérébrale du sujet lors de cette tâche était comparée à l'activité cérébrale de repos ou lorsque le sujet devait dire si un mot à lire avait plus de 4 voyelles ou non. Les anomalies d'auto-évaluation caractéristiques de la dépression étaient associées à une influence excessive du cortex préfrontal médial sur le cortex cingulaire postérieur, zone cérébrale sollicitée lors de l'auto-évaluation explicite. Ces biais et anomalies de connectivité étaient associés avec les items « tension interne » (anxiété) et « concentration » de la MADRS (qui peuvent être considérés là aussi comme des « proxy physiopathologiques » des anomalies de régulation du stress et des troubles dysexécutifs) (Davey et al., 2017). Ces anomalies pourraient donc constituer des marqueurs de l'efficacité des traitements à terme sur les capacités d'auto-évaluation du sujet.

Dès lors, l'enjeu de la mesure psychométrique et de son traitement statistique est double : mesure de la vision subjective de soi (grâce aux auto-questionnaires), mais aussi mesure de l'adaptabilité et de la capacité d'évolution de cette vision de soi.

La difficulté est de trouver des mesures dites « implicites » (De Houwer et al., 2009; Remue et al., 2014) de cette capacité de réévaluation de son propre état, autrement dit des stratégies non visibles, d'organisation et d'« arbitrage » interne entre différents éléments dont la personne n'a pas spécifiquement conscience, ou dont la manifestation reste non visible pour une personne tierce.

Le problème de l'invariance longitudinale

Considérant que la représentation de son état dépressif par le sujet pourrait varier selon une diversité de facteurs (cf. caractéristiques pronostiques détaillées supra), il n'est pas sûr que le concept d'état dépressif et la perception des items signifient la même chose selon le groupe de patients, les effets d'un traitement donné et le temps de mesure où ce concept est mesuré. En effet, le contenu d'un auto-questionnaire mesurant le même concept (la dépression) dans différents groupes ou à différents temps de mesure pourrait être perçu différemment (Bornstein, 1995). L'hypothèse d'équivalence de la perception d'un concept entre différents groupes ou à différents moments correspond à celle d'invariance de la mesure.

Si dans un groupe d'individus, plusieurs ont le même niveau de dépression, leurs résultats devraient être les mêmes, même si les conditions diffèrent sur d'autres variables qui sont sans rapport avec le niveau de dépression. Par exemple, si pour un même niveau de dépression, les hommes ont tendance à sous-déclarer la fréquence des pleurs par rapport aux femmes, alors on pourrait observer des scores moyens inférieurs pour les hommes du fait qu'ils déclarent pleurer moins souvent alors qu'ils ont le même niveau de dépression. Ce phénomène est lié à la non-invariance de la mesure (Vandenberg & Lance, 2000 ; Putnick & Bornstein, 2016), et les comparaisons de moyennes risquent alors d'être biaisées et pourraient conduire à des conclusions erronées.

Dans ce cas, la non-invariance de la mesure peut être vue comme un biais de mesure à corriger, et l'hypothèse d'invariance un élément conceptuellement important à vérifier en amont des comparaisons d'intérêt (Struening & Cohen 1963). Mais la mise en évidence d'une non-invariance de la mesure n'est pas seulement considérée comme un biais de mesure, et peut être vue comme un indice de la présence d'un processus psychologique. Par exemple, si la réponse à un item est différente en fonction du groupe auquel appartient l'individu, il est intéressant de se demander la raison de cette différence, et ce que l'item mesure vraiment.

L'invariance longitudinale suppose que la relation entre l'entité mesurée, la variable latente (et sa probabilité de distribution) et son indicateur (l'item), est invariable au cours du temps. Si cette règle n'est pas respectée, les modifications de score au cours du temps ne reflètent pas exactement et nécessairement les changements sur la variable latente pouvant conduire à une interprétation approximative de l'amélioration réelle du processus pathologique chez le patient. Ce postulat d'invariance longitudinale a été testé à l'aide de modèles à équations structurelles à différents temps (entre 6 semaines et 2 ans) à partir des données de deux larges études prospectives, STAR*D (Rush et al., 2006) et NESDA (Penninx et al., 2008) totalisant 3509 patients. Ce postulat n'était pas vérifié sur ces échantillons (Eiko I. Fried, van Borkulo, et al., 2016). Plusieurs autres études suggèrent également une absence d'invariance longitudinale s'agissant des mesures de la dépression (Fokkema et al., 2013; Quilty et al., 2013).

Plusieurs explications sont possibles :

- La conscience des symptômes, le système de référence du patient, ses valeurs et ses critères de jugement peuvent varier au cours du temps et du soin.

-
- La variabilité des symptômes peut diminuer au cours du temps.
 - La dimensionnalité de la dépression peut aussi varier en fonction de la sévérité des états dépressifs dans les échantillons étudiés.
 - Des évènements peuvent survenir à différents moments (stress, deuil, séparation, effets indésirables tels que prise de poids, fatigue, etc.)

Le degré de multidimensionnalité a tendance à diminuer (en parallèle d'une augmentation de l'inter-corrélation entre items) au cours du traitement. Cette absence d'invariance longitudinale semble d'autant plus prononcée que l'échantillon présente des modifications substantielles des scores de dépression.

Une des questions qui se pose est de savoir si la cotation d'un item reflète réellement une variable latente et si sa comparaison pré-post traitement est fiable.

Définition du Response Shift

Les mesures rapportées par le patient (Patient-Related Outcomes measures ou PROs) sont de plus en plus utilisées dans les essais cliniques et cohortes. Alors que la mesure de l'évolution des symptômes et l'effet des traitements avec les PROs repose sur le présupposé que l'interprétation d'un construit est constante, il est probable que la signification que donnent les patients à l'évaluation de leur état de santé à différents temps change. Ce phénomène est appelé response shift (RS).

Le response shift peut être considéré comme un cas particulier de non-invariance de la mesure qui survient au cours du temps. Nous avons vu qu'évaluer les PROs est crucial pour monitorer l'état de santé du patient et évaluer l'efficacité des traitements. Toutefois, ces changements de PROs sont susceptibles d'être invalidés par la survenue de response shift. Le response shift est de notre point de vue essentiel à investiguer pour les auto-évaluations de la symptomatologie dépressive puisqu'elles consistent à évaluer une expérience comme plus ou moins positive ou négative en comparaison avec un référentiel interne (Carolyn E. Schwartz & Rapkin, 2004).

Le concept de response shift est né dans le champ des sciences du management et de l'éducation (Golembiewski et al., 1976; Howard et al., 1979). Howard et coll. ont fait constat paradoxal que des cotateurs rapportaient un niveau de dogmatisme plus élevé après une intervention pédagogique cen-

sé le diminuer. Howard et al l'ont interprété comme une conscience plus aiguë de leur dogmatisme après la formation. Ils définirent le response shift comme un changement du référentiel interne du sujet (recalibration).

Dans le domaine de la recherche liée à la santé, le terme de response shift a été premièrement introduit par Breetvelt et Van Dam. Ils ont utilisé la notion de response shift pour expliquer ce qu'ils ont appelé le paradoxe de la "sous-déclaration", observé dans l'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer. En effet, malgré le fait que les patients signalent fréquemment un niveau élevé de troubles physiques et/ou psychologiques, certains résultats n'ont pas suggéré de différences entre la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de cancer et les personnes en bonne santé (Breetvelt & Van Dam, 1991).

Sprangers et Schwartz par la suite proposèrent le RS pour expliquer des phénomènes paradoxaux ou contre-intuitifs dans l'évaluation de la qualité de vie de patients au stade terminal de leur maladie. Les autrices ont aussi combiné et étendu les définitions existantes du RS et l'ont défini comme "un changement dans la signification de l'auto-évaluation d'un concept au cours du temps" en argumentant que le RS pourrait être lié au fait que les patients s'adaptent à leur maladie (Sprangers & Schwartz, 1999).

Dans cette acceptation, le RS peut prendre trois formes distinctes :

- La **recalibration**, qui est un changement dans le référentiel de mesure interne du sujet (par exemple un patient douloureux chronique percevra sa douleur comme plus importante, à douleur identique, si entre temps il a expérimenté une douleur aiguë plus forte),
- La **repriorisation**, qui correspond à un changement dans l'importance accordée par le patient à une dimension donnée (par exemple un sportif accordant sa priorité à la dimension physique de sa qualité de vie accordera plus d'importance à la dimension sociale s'il est atteint d'un handicap physique prolongé),
- La **reconceptualisation**, qui est un changement dans la façon de comprendre ou définir un concept (par exemple telle dimension sera comprise comme évaluant le fonctionnement social plus que le bien être psychique).

Le modèle de Sprangers et Schwartz, présenté Figure 7, étudie les relations entre 5 composantes principales comprenant :

- **Le catalyseur**, qui correspond à un changement de l'état de santé du répondant qui peut ou non résulter d'un événement (par exemple un traitement, un diagnostic, ou une intervention chirurgicale),
- **Les antécédents**, qui correspondent à des caractéristiques stables de la personne interrogée (par exemple les caractéristiques socio-démographiques ou de personnalité), et pouvant avoir un effet indirect sur le potentiel RS. Ils ont un rôle de modérateur en fonction du type de mécanisme engagé après le catalyseur, ainsi que sur les conséquences possibles en termes de type et d'ampleur de RS.
- **Les mécanismes**, qui se réfèrent aux processus comportementaux, cognitifs et affectifs permettant à la personne interrogée de s'adapter au catalyseur, en utilisant par exemple des stratégies d'adaptation ou de comparaisons sociales,
- **Le response shift**, qui correspond à un changement chez la personne interrogée des normes internes, des valeurs, et de la conceptualisation de ce qui est mesuré, en conséquence des mécanismes développés.

Le catalyseur et les antécédents ont des effets directs et indirects sur le RS, son ampleur et sa direction (sur ou sous-estimation du trait latent) en mobilisant des processus comportementaux affectifs et cognitifs comme le coping ou des mécanismes de comparaison sociale. Ce processus est dynamique et itératif, circulaire (comme indiqué par la boucle de rétroaction) puisque le niveau de dépression perçue ou la qualité de vie perçue peut influencer à son tour les mécanismes. D'après Sprangers et Schwartz, le RS peut être identifié et isolé des mécanismes et de la qualité de vie perçue. Les auteurs considèrent que le RS n'a pas pour but de remplacer les théories existantes telles que la théorie de l'adaptation ou de la gestion du stress et du coping, mais qu'il s'agit d'un concept à part entière.

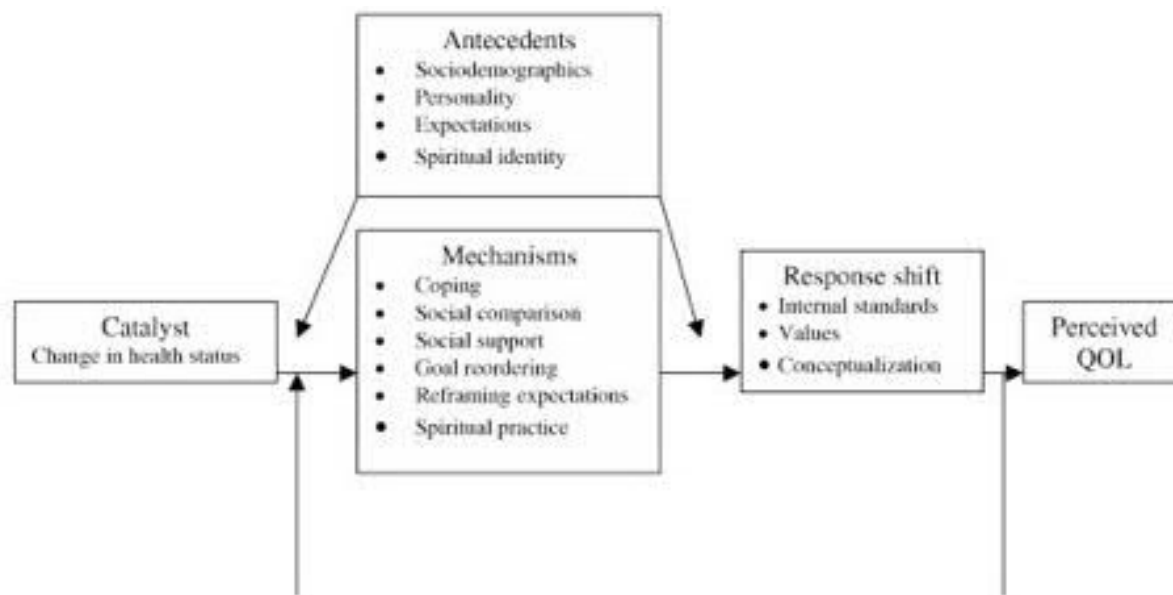


Figure 7. Sprangers & Schwartz (1999). Reprinted from Social Science and Medicine, 48, 1507–151

Par la suite Rapkin et Schwartz ont montré que le RS implique un changement dans la façon dont les sujets interprètent et répondent aux questions concernant leur qualité de vie (Rapkin & Schwartz, 2004). Ce modèle est issu d'un effort de distinction du RS, des mécanismes, et de l'outcome considéré. L'idée principale de ce nouveau modèle est que le RS est pensé comme un phénomène survenant quand il existe une réévaluation (reappraisal). Chaque réponse aux items de l'échelle étant considérée comme fonction de ce processus de reappraisal. Rapkin et Schwartz postulèrent au moins 4 processus cognitifs rendant compte de l'évaluation des items :

- un cadre de référence comprenant des catégories d'expérience ou d'évènements que le sujet retient comme pertinent pour une échelle au moment de la cotation,
- une stratégie de sélection, d'échantillonnage des expériences (au sein d'un cadre de référence) utilisable pour faire l'évaluation (pour une douleur par exemple, le sujet peut sélectionner dans son esprit des douleurs récentes ou des douleurs interférant avec son fonctionnement),
- une comparaison avec un standard, un point de référence, pour évaluer ces expériences sélectionnées (douleur comparée à la pire douleur passée ou ce à quoi le médecin a dit qu'il fallait s'attendre),

- un algorithme combinant et synthétisant les évaluations en une réévaluation globale.

Ceci explique comment des sujets peuvent pondérer les expériences pour accroître ou diminuer leur importance relative. Les changements du cadre de référence correspondent à la reconceptualisation, la stratégie de sélection et de synthèse des expériences à la repriorisation, et les changements de référentiel pour les comparaisons à la recalibration.

Il se peut que ces 4 processus cognitifs puissent être modulés par l'évolution de la symptomatologie dépressive au cours du temps, pas forcément au même moment et de la même façon selon le type de dépression et le contexte des sujets.

Nous présentons Figure 8 un exemple d'application de ce modèle théorique dans un article de psycho-oncologie (Visser et al., 2013). Les effets des antécédents et des catalyseurs sur les mécanismes, le response shift, et la qualité de vie, ont été établis à l'aide d'un modèle à équations structurelles (SEM).

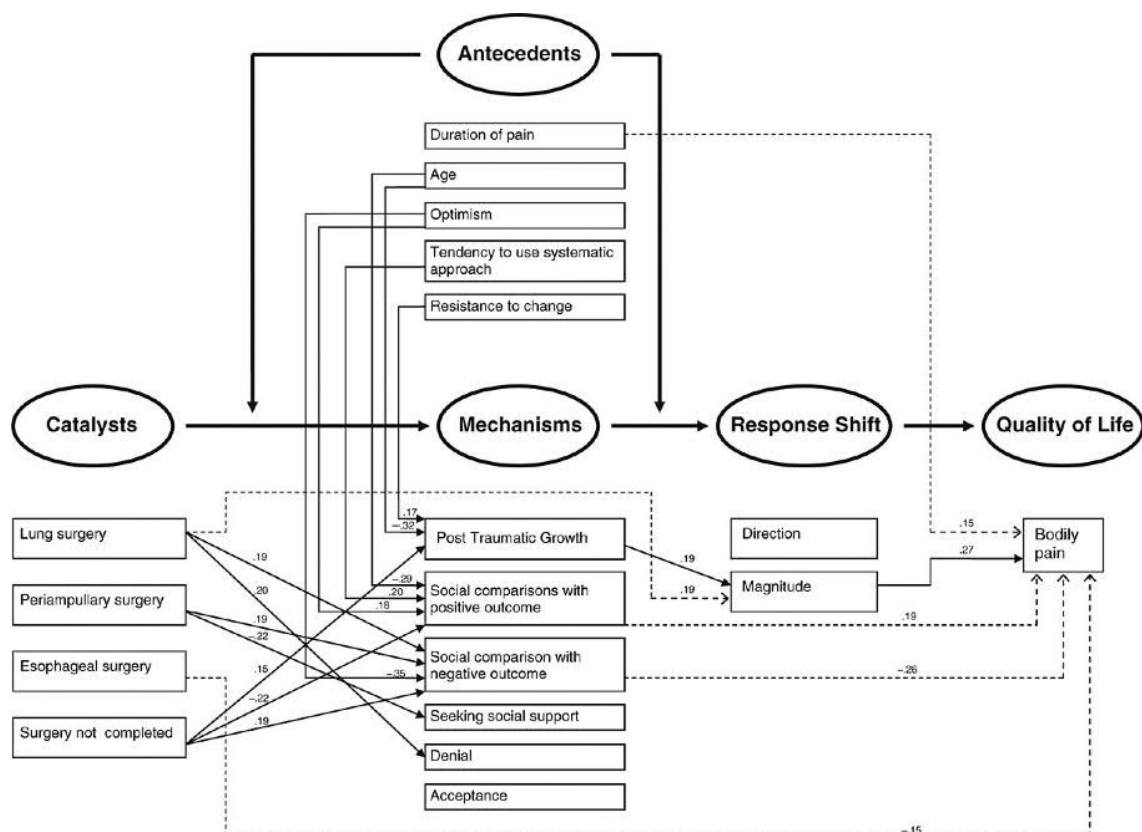


Figure 8. Le rôle du response shift de type recalibration pour expliquer la douleur physique dans le cancer chez les patients subissant une chirurgie invasive : une étude empirique du modèle de Sprangers et Schwartz (Visser et al., 2013)

Oort et coll. (Oort, 2005b; Oort et al., 2009) ont proposé une définition basée sur une perspective de la mesure en postulant que lorsque la signification d'une auto-évaluation change, la relation entre les changements observés/mesurés (les scores de PRO) et les changements du concept que la PRO tente de mesurer, change elle aussi. De sorte que si du response shift apparaît il existe une dissociation entre le changement observé et le concept que l'on cherche à mesurer.

Une conséquence du RS est la sur- ou la sous-estimation des changements longitudinaux du concept que les analyses statistiques conventionnelles peuvent ne pas révéler. Le RS peut être aussi compris comme une opérationnalisation des adaptations psychologiques à l'œuvre dans les maladies chroniques (Sawatzky et al., 2017; Carolyn E. Schwartz et al., 2006).

Ainsi, une controverse oppose encore deux visions du RS (Sprangers et al., 2021 ; Ubel et al., 2010) :

- une vision où le RS est plus interprété comme un biais de mesure à corriger, recalibration sur une échelle par exemple,
- une vision où il donne des informations sur des changements d'adaptation psychologique liés à des caractéristiques du sujet et donc intéressantes à détecter en soi.

L'important pour dépasser cette dichotomie est de réfléchir à l'objectif de détection du response shift au sein d'une étude. Il est essentiel également de ne pas confondre le response shift avec des erreurs de mesures, un biais de désidérabilité sociale ou de réduction de la dissonance cognitive (Sprangers & Schwartz, 1999).

Méthodes d'évaluation du response shift

Les méthodes visant à étudier le response shift incluent les méthodes permettant la détection, l'ajustement et l'explication du response shift. Ces méthodes ont été extensivement décrites dans plusieurs récentes mises au point (Vanier et al., 2017 ; Sébille et al., 2021), dans une récente revue de la littérature (Sajobi et al., 2018), et ont été appliquées dans différentes populations cliniques (ex. Gerlich et al., 2016 ; Lix et al., 2013).

Le choix d'une méthode de détection du RS est guidé principalement par des considérations techniques comme le design de l'étude, la taille de l'échantillon et le type de distribution des variables.

Certaines méthodes comme le then-test (qui est une mesure post-intervention de réévaluation par le sujet de son fonctionnement pré-interventionnel en plus des mesures pré et post-test habituelles), l'appraisal (passation post-intervention d'un questionnaire d'appraisal comme le QOLAP sur la manière dont les sujets pensent avoir coté les items), ou l'approche qualitative (entretiens semi-structurés suscitant une réflexion et une verbalisation quant à la possible survenue de response shift au cours des cotations) doivent être planifiés dès la conception d'une étude (Howard et al., 1979; Schwartz & Sprangers, 1999).

D'autres méthodes permettent de le détecter et le quantifier lors de la réanalyse de bases de données existantes.

Toutes les méthodes requièrent un design longitudinal avec au moins 2 temps de mesure à l'exception des méthodes qualitatives qui demandent souvent au répondant de comparer le présent à une période de référence passée.

La méthode la plus utilisée (et aussi la première étudiée historiquement) est la méthode du then-test (54 % des méthodes selon Sajobi et al., 2018).

La deuxième méthode la plus utilisée (25.7% des articles retenus par Sajobi et al., 2018) est la méthode basée sur des modèles à équations structurelles (SEM), dont la méthode dite de Oort (Oort et al., 2005). Oort a proposé une approche en 4 étapes pour tester les différents types de RS en comparant séquentiellement des modèles dans lesquels différents paramètres sont contraints à être invariants dans le temps. Ces contraintes sont relâchées pas à pas pour détecter le type de RS (recalibration, repriorisation, reconceptualisation) au sein d'un questionnaire multidimensionnel. L'avantage de cette méthode est sa capacité à détecter les 3 formes de RS, entre deux temps de mesure, au niveau des dimensions (groupe d'items), au sein d'un groupe de sujet (il s'agit d'un response shift moyen et non au niveau individuel), sans nécessité d'avoir planifié l'étude du response shift en amont de l'étude. La procédure permet également de quantifier le RS et d'estimer le véritable changement ressenti sur la variable latente (« *true change* ») après la prise en compte du RS, et d'indiquer les contributions respectives de ce véritable changement et celle du RS dans

l'explication des changements de scores observés dans chacune des dimensions (Oort et al., 2005). La procédure de Oort sera présentée plus en détails par la suite.

Les types de response shift les plus retrouvés dans la littérature sont la recalibration (85%), la repriorisation (20%) et la reconceptualisation plus marginalement (Sajobi et al., 2018). Ceci tient très certainement au fait que la méthode du then-test, très utilisée jusqu'ici, ne détecte uniquement que la recalibration. Il faut garder à l'esprit que la détection du type de RS, de sa taille d'effet et de sa direction est méthode-dépendante et contrainte par le type de base de données (données manquantes, distribution sous-jacente etc.) (Beaumont et al., 2006).

Le then-test, les SEM et d'autres méthodes issues des modèles à variables latentes (comme les modèles de réponse à l'item, IRT (Gulleux et al., 2015) ou les modèles de Rasch, RMT (Blanchin et al., 2020)) peuvent permettre d'estimer des tailles d'effet. Une mesure de la taille d'effet exprime la différence entre les moyennes des pré-tests et des post-tests en unités de déviation standard. Des tailles d'effet de 0.2, 0.5 et 0.8 sont considérées comme faibles, moyennes ou élevées respectivement. (Verdam et al., 2017).

Le response shift a été investigué dans des populations atteintes de cancer, d'affections orthopédiques ou en neurologie (AVC, sclérose en plaque), mais un nombre très limité d'étude s'est intéressé aux maladies cardio-vasculaires et à la dépression qui comptent pourtant parmi les principales causes de handicap de nos jours. La société savante ISOQOL a recommandé de transmettre aux cliniciens chercheurs ces concepts dans de nouvelles disciplines.

Nous avons donc dans un premier temps souhaité faire un état des lieux de l'étude du response shift pour les états dépressifs.

Résumé article 1

Dans ce premier article, nous rappelons que le postulat d'invariance longitudinale n'est pas toujours confirmé dans les études portant sur la dépression et soulignons l'intérêt d'étudier le RS dans les essais cliniques comparant des interventions thérapeutiques pour les états dépressifs en tant qu'indicateur d'un phénomène de reappraisal, sans ignorer qu'il puisse s'agir d'un biais de mesure. Nous indiquons que ce reappraisal peut-être dépendant en partie de l'évolution des symptômes, notamment ceux liés à l'hyper-référence à soi et aux biais négatifs (attentionnels, mnésiques etc.), mais aussi à certaines caractéristiques pré-morbides du patient (regard négatif et inflexibilité comme traits de tempérament), entravant un possible changement de regard au cours du traitement. Nous évoquons l'impact potentiel du RS sur l'interprétation des résultats des études (risque de sous ou sur-estimation des niveaux de dépression lors de la cotation de l'effet intrinsèque ressenti d'un traitement en cas de non-prise en compte de ces modifications de représentations de la symptomatologie par le patient). Nous insistons sur la nécessité pour les cliniciens chercheurs de s'intéresser à ce champ méthodologique considérant que la dépression est une des premières causes de handicap et peut être dans un nombre important de situation considérée comme une maladie chronique. L'article se veut didactique en détaillant les différents types de response shift existant ainsi que les méthodes de détection possibles en décrivant brièvement leurs avantages et leurs inconvénients respectifs. Elle ouvre des perspectives sur l'intérêt de prendre en compte des variables explicatives possibles du RS (antécédents ou mécanismes) pour l'interprétation des résultats dans les essais souhaitant investiguer le RS à l'avenir.



Depression Reappraisal and Treatment Effect: Will Response Shift Help Improve the Estimation of Treatment Efficacy in Trials for Mood Disorders?

Samuel Bulteau^{1,2*}, Anne Sauvaget^{2,3}, Antoine Vanier¹, Jean-Marie Vanelle², Emmanuel Poulet^{4,5}, Jérôme Brunelin⁴ and Véronique Sebillé^{1,6}

¹ INSERM-U1246 SPHERE University of Nantes and University of Tours, Nantes, France, ² CHU Nantes, Department of Addictology and Psychiatry, Nantes, France, ³ Laboratory "Movement, Interactions, Performance" (E.A. 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, Nantes, France, ⁴ INSERM-U1028, CNRS-UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ⁵ IFR Team, University of Lyon, CH Le Vinatier, Lyon, France, ⁶ Department of Emergency Psychiatry, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁶ CHU Nantes, Department of Methodology and Biostatistics, Nantes, France

Keywords: depression, reappraisal, patient-reported outcomes, response shift, efficacy

OPEN ACCESS

Edited by:

Clara McCabe,
University of Reading,
United Kingdom

Reviewed by:

Martina Di Simplicio,
Imperial College London,
United Kingdom

*Correspondence:

Samuel Bulteau
sabtulteau@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Mood and Anxiety Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 08 March 2019

Accepted: 28 May 2019

Published: 27 June 2019

Citation:

Bulteau S, Sauvaget A, Vanier A,
Vanelle J-M, Poulet E, Brunelin J
and Sebillé V (2019) Depression
Reappraisal and Treatment Effect:
Will Response Shift Help Improve the
Estimation of Treatment Efficacy in
Trials for Mood Disorders?
Front. Psychiatry 10:420.
doi: 10.3389/fpsy.2019.00420

Major depressive disorder (MDD) has the highest burden of all mental health disorders. It affects more than 300 million people worldwide and is a leading cause of disability. Beyond the classical focus on increased negative emotions, self-referential thoughts may play a crucial role in depression (1, 2). Indeed, individuals with MDD tend to interpret their experiences with a negative cognitive bias toward the self, have higher levels of self-consciousness in relation to depression severity, and have enhanced memory for one's own negative personality traits (3, 4). Moreover, the neural architecture underpinning the tendency to overgeneralize self-blaming in MDD has recently been elucidated (5), and this aberrant self-referential processing may be an important factor in the mechanism of action of antidepressants (while shifting the focus from the self to the external environment and enhancing positive self-referential processing) (6).

Changes in self-perception and changes in the disease or treatment effect reappraisal over time may have an impact on self-assessment of MDD.

The most widely used self-report scale to measure depression and assess treatment efficacy is the BDI (Beck Depression Inventory). Its psychometric properties allow accurate discrimination between depressed and non-depressed populations and a good estimation of depression severity (7). Longitudinal data are often collected to assess changes in the BDI scores, and it is usually assumed that the scale measures MDD in the same way over time (longitudinal measurement invariance). However, the assumption of longitudinal measurement invariance may sometimes be compromised and impact conclusions (8).

Our belief is that treatment has a direct effect on outcomes but also an indirect impact *via* treatment-induced changes in appraisal in the interpretation of the items of the scale, or even the concept of being measured (depression). For example, Fokkema and colleagues (9) suggested, using confirmatory factor analysis on the sample of the National Institute Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program ($n = 155$), that participants got better at assessing their levels of depressive symptoms and have become also more aware of them after treatment.

This is supported by the recent demonstration, on the basis of influential randomized controlled trials in the field such as sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) or Netherlands study of depression and anxiety (NESDA) studies ($n = 3,509$). These studies showed that the instruments analyzed in this report [Hamilton Rating Scale for Depression, Inventory of Depression Symptomatology (IDS)-Clinician rated, Quick Inventory of Depression Symptomatology, and IDS-Self Rated] did not assess a single underlying construct and did not measure the same (set of) construct(s) in the same way across time. This could be indicative of reconceptualization explained by changes in depression's perception and meaning before and after treatment (10). Hence, we support the opinion that treatment effect (considered

as “true change”) may be underestimated (or overestimated) due to a reappraisal of the disease and treatment impact.

This raises an important question regarding reliable and unbiased depression assessment since the influence of MDD and treatment on self-evaluation changes over time may lead to draw erroneous conclusions regarding treatment efficacy. If we study treatment efficacy using a method assuming no appraisal modifications over time, we might not optimally assess outcomes.

Response shift (RS) reflects the patients' changes in the meaning of their self-evaluation [beyond the evaluation of the construct the patient-reported outcomes (PRO) aims to measure]. It allows disentangling true change and modification of self and disease perception over treatment course, and offers better understanding of those changes in PRO assessment (11–13).

The study of RS can help to detect changes in patient's reappraisal of his/her symptomatology and to identify patient's subgroups that may be vulnerable to poor unchanged perceived improvement despite objective improvement observed by the clinician. RS has already been widely studied in quality of life research in several clinical studies in oncology or neurology, but to date there are very few empirical studies in MDD (14, 15).

RS is currently operationalized in three different forms:

- i) *Recalibration*: change in the respondent's internal standards of measurement (e.g., change in the interpretation of the response categories of items of the scale). For instance, after 6 months of treatment, “feeling guilty most of the time” does not correspond to the same level of guilt than at diagnosis. This can also occur when patients get better at assessing their level of depressive symptoms. For example, three recent studies (10, 16, 17) using Structural Equation Modeling (SEM), which depicts relations among observed variables and latent variables (construct), demonstrated the impact of recalibration on self-rated depression levels. In a clinical trial comparing antidepressants and psychotherapy ($n = 155$), recalibration RS caused overestimation of the depressive symptomatology after treatment (i.e., underestimation of true change) as compared to pre-treatment assessment (10). Furthermore, the authors reported that patients who received a psychotherapy experienced RS to a greater extent than patients who received medication. Elhai and colleagues found clear recalibration signs suggesting underestimation of true change in a sample of 1,025 depressed adult patients (16). Wu and colleagues evidenced recalibration on BDI scores (primarily in negative attitude factor) in a sample of 320 adolescents but in an opposite direction (BDI-II factor scores underestimated in that study) (17).
- ii) *Reprioritization*: change in the importance of different factors of depression, more precisely changes in relative importance of component domains (e.g., performance impairment becoming more important than sad mood) in constituting the target construct (depression). Reprioritization might occur when a subject experiences a particular life or health event that changes his/her priorities or the attention drawn to several particular symptoms rather than others. The results reported in the literature can be heterogeneous. While Fokkema and colleagues (9) and Elhai and colleagues (16) showed reprioritization, Wu and colleagues (17) did not. This discrepancy may be explained by the differing population samples with a more prominent

perception of treatment effect as a relevant health event in clinical sample of depressed adults (in the two former studies) than in non-clinical student sample (in the latter).

- iii) *Reconceptualization*: change in the patient's definition of what is being measured (respondents redefine the concept of depression and which components are contained in the construct). For example, after depression remission, a patient considers the items related to previously unrecognized somatic factors as an important part of depression. Literature about reconceptualization in MDD is rare so that it is difficult to assume how it can influence true change in MDD trials.

Two main approaches have been proposed to detect and estimate RS:

- 1) Methods based on specific study design including either specific measurement tools such as the Quality of Life Appraisal Profile (QOLAP) or retrospective ratings of baseline assessment (thentest), and qualitative interviews (18–20),
- 2) Statistical methods, including SEM, Item Response Theory (IRT), and Rasch Measurement Theory models (RMT), that can be used to analyze data and do not require a specific design (12, 21).

A recent scoping review (22) has shown that the most commonly used approaches were SEM and the thentest. SEM enables detecting all forms of RS (recalibration, reprioritization, reconceptualization). The thentest can detect recalibration RS thanks to a retrospective evaluation of a previous assessment, but is prone to recall bias. Other methods have been proposed such as IRT and RMT for recalibration and reprioritization RS detection at the item-level, or relative importance analysis based on logistic regression for reprioritization RS detection at the domain level (23). SEM operationalizes RS as changes in SEM parameters over time as follows: change in intercepts (uniform recalibration), residual variances (non-uniform recalibration), factor loadings (reprioritization), or factor structure (reconceptualization).

We wish to underline the value of RS analysis in former or future clinical data in order to estimate and account for under- or over-estimation of true change as well as to identify clusters of patients more prone to have a self-reported under- or over-estimation of their depressive symptomatology. Randomized clinical trial (RCT) methodology could be improved by integrating more baseline descriptive data to get more insight into patients' experience over the treatment course using RS analyses. According to the model of Sprangers and Schwartz (11), RS usually depends on a catalyst (e.g., health event) on several individual's characteristics, such as existing beliefs, expectations, goals, and psychological mechanisms (e.g., behavioral, cognitive, and affective coping processes). For example, paying attention to personal goals, through personal goal attainment scaling (GAS), may be of importance in RCT for MDD since goal definition and perception is relevant for MDD prognosis and is likely to be linked with RS (24, 25). Hence, it could be of value to collect variables related to underlying personality, potential malignant self-regard, insight, illness perception, and beliefs related to medical history (chronicity, resistance, etc.) to better interpret self-reported change and RS occurrence, if appropriate. One can assume that some patients with some types of personality are more prone to change their evaluation over time, while other may be more “persistent” in their evaluation, and that baseline coping style has a great influence

on reappraisal process. After treatment, an analysis of lived experience perspective with qualitative approaches (e.g., semi-structured interviews) may help to find narrative descriptions reflecting and explaining changes in values and internal standard (26).

Moreover, studying RS effect (especially reprioritization or reconceptualization) may help in focusing on residual symptoms whose relative importance depends on the patient's personal objectives and priorities and may change over time. Detection of reprioritization or reconceptualization RS may indeed highlight changes in the importance of some clinically relevant residual symptoms that may otherwise go undetected and increase risk of relapse. Eventually, RS may depend on the factors that are more sensitive to it (e.g., negative attitude, performance impairment, or self-blame) and on the type of

therapeutic intervention (cognitive behavioral approach, medication, brain stimulation targeting specific networks). Investigating RS effect in clinical studies may help in identifying subgroups of patients in need for more support or more prone to benefit from some synergistic approaches (e.g., cognitive remediation and antidepressants) and thus contribute to precision psychiatry.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SB and VS analyzed literature and wrote the manuscript. AV and VS afforded methodological expertise. EP, JB, JMV and AS gave their viewpoint as clinicians and researchers and contributed to manuscript improvement.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association (2013). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. Zahn R, Lythe KE, Gethin JA, Green S, Deakin JF, Young AH, et al. The role of self-blame and worthlessness in the psychopathology of major depressive disorder. *J Affect Disord* (2015) 186:337–41. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.001
3. Smith TW, Greenberg J. Depression and self-focused attention. *Motiv Emot* (1981) 5(4):323–31. doi: 10.1007/BF00992551
4. Baños R, Medina P, Pascual J. Explicit and implicit memory biases in depression and panic disorder. *Behav Res Therap* (2001) 39(1):61–74. doi: 10.1016/S0005-7967(99)00158-8
5. Green S, Lambon Ralph MA, Moll J, Zakrzewski J, Deakin JF, Grafman J, et al. The neural basis of conceptual-emotional integration and its role in major depressive disorder. *Soc Neurosci* (2013) 8:417–33. doi: 10.1080/17470919.2013.810171
6. Komulainen E, Heikkilä R, Nummenmaa L, Raji TT, Harmer CJ, Isometsä E, et al. Short-term escitalopram treatment normalizes aberrant self-referential processing in major depressive disorder. *J Affect Disord* (2018) 236:222–9. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.096
7. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry* (2013) 35(4):416–31. doi: 10.1590/1516-4446-2012-1048
8. Edwards MC, Houts CR, Wirth RJ. Measurement invariance, the lack thereof, and modeling change. *Qual Life Res* (2018) 27(7):1735–43. doi: 10.1007/s11136-017-1673-7
9. Fokkema M, Smits N, Kelderman H, Cuijpers P. Response shifts in mental health interventions: an illustration of longitudinal measurement invariance. *Psychol Assess* (2013) 25:520–31. doi: 10.1037/a0031669
10. Fried EI, van Borkulo CD, Epskamp S, Schoevers RA, Tuerlinckx F, Borsboom D. Measuring depression over time ... Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychol Assess* (2016) 28(11):1354–1366. doi: 10.1037/pas0000275
11. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality-of-life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* (1999) 48:1507–15. doi: 10.1016/S0277-9536(99)00045-3
12. Oort FJ, Visser M, Sprangers M. Formal definitions of measurement bias and explanation bias clarify measurement and conceptual perspectives on response shift. *J Clin Epidemiol* (2009) 62:1126–37. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.03.013
13. Verdam MGE, Oort FJ, Sprangers MAG. Structural equation modeling-based effect-size indices were used to evaluate and interpret the impact of response shift effects. *J Clin Epidemiol* (2017) 85:37–44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.012
14. Sajobi TT, Speechley KN, Liang Z, Goodwin SW, Ferro MA, Wiebe S. Response shift in parents' assessment of health-related quality of life of children with new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* (2017) 75:97–101. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.015
15. Salmon M, Blanchin M, Rotonda C, Guillemin F, Sébille V. Identifying patterns of adaptation in breast cancer patients with cancer-related fatigue using response shift analyses at subgroup level. *Cancer Med* (2017) 6(11):2562–75. doi: 10.1002/cam4.1219
16. Elhai JD, Contractor AA, Biehn TL, Allen JG, Oldham J, Ford JD, et al. Changes in the Beck Depression Inventory-II's underlying symptom structure over 1 month of inpatient treatment. *J Nerv Ment Dis* (2013) 201(5):371–6. doi: 10.1097/NMD.0b013e31828e1004
17. Wu PC. Response shifts in depression intervention for early adolescents. *J Clin Psychol* (2016) 72(7):663–75. doi: 10.1002/jclp.22291
18. Rapkin BD, Schwartz CE. Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: implications of findings from studies of response shift. *Health Qual Life Outcomes* (2004) 2:14. doi: 10.1186/1477-7525-2-14
19. Howard GS, Ralph KM, Gulnick NA, Maxwell SE, Nance DW, Gerber SK. Internal invalidity in pretest-posttest self-report evaluations and a re-evaluation of retrospective pretests. *Appl Psychol Meas* (1979) 3:1–23. doi: 10.1177/014662167900300101
20. Schwartz CE, Sprangers MAG. Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Soc Sci Med* (1999) 48:1531–48. doi: 10.1016/S0277-9536(99)00047-7
21. Guilleux A, Blanchin M, Vanier A, Guillemin F, Falissard B, Schwartz CE, et al. RespOnse Shift ALgorithm in Item response theory (ROSALI) for response shift detection with missing data in longitudinal patient-reported outcome studies. *Qual Life Res* (2015) 24:553–64. doi: 10.1007/s11136-014-0876-4
22. Sajobi TT, Brahmabatt R, Lix LM, Zumbo BD, Sawatzky R. Scoping review of response shift methods: current reporting practices and recommendations. *Qual Life Res* (2018) 27(5):1133–46. doi: 10.1007/s11136-017-1751-x
23. Lix LM, Sajobi TT, Sawatzky R, Liu J, Mayo NE, Huang Y, et al. Relative importance measures for reprioritization response shift. *Qual Life Res* (2013) 22(4):695–703. doi: 10.1007/s11136-012-0198-3
24. Dickson JM, Moberly NJ, O'Dea C, Field M. Goal Fluency, Pessimism and disengagement in depression. *PLoS One* (2016) 30:11(11). doi: 10.1371/journal.pone.0166259
25. Carver CS, Scheier MF. Scaling back goals and recalibration of the affect system are processes in normal adaptive self-regulation: understanding "response shift" phenomena. *Soc Sci Med* (2000) 50(12):1715–22. doi: 10.1016/S0277-9536(99)00412-8
26. Beeken RJ, Eiser C, Dalley C. Health-related quality of life in haematopoietic stem cell transplant survivors: a qualitative study on the role of psychosocial variables and response shifts. *Qual Life Res* (2011) 20(2):153–60. doi: 10.1007/s11136-010-9737-y

Conflict of Interest Statement: 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.

Copyright © 2019 Bulteau, Sauvaget, Vanier, Vanelle, Poulet, Brunelin and Sebille. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Après ce premier état des lieux soulignant l'intérêt potentiel du response shift nous avons souhaité nous diriger vers une analyse de response shift à partir d'une base de données originale comparant deux types de traitements, la venlafaxine, qui est un antidépresseur de référence, et la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS). Plus précisément, cet essai clinique randomisé incluait 3 modalités thérapeutiques biologiques (rTMS, venlafaxine et une combinaison des deux), ayant montré une efficacité comparable dans la publication princeps (Brunelin et al., 2014).

Alors que Fokkema et al., ont investigué le response shift dans un essai de taille similaire comparant antidépresseur et psychothérapie, aucune étude n'a à ce jour pris en compte le response shift dans un essai comparant médication et stimulation cérébrale.

La présence de response shift est évaluable sur différentes fenêtres de temps. Il n'y a actuellement pas de consensus sur la période la plus propice dans la pathologie dépressive pour observer tel ou tel type response shift. La plupart des études portant sur l'évolution de la symptomatologie dans le cadre de la dépression résistante sont des essais contrôlés randomisés s'intéressant à l'effet de différentes interventions à court terme (quelques semaines). En effet les études de cohortes prospectives (avec des horizons temporels compris entre 3 mois et 1 an) restent rares, comme décrit auparavant. De plus, un changement précoce dans la symptomatologie (ex. > 20 % d'amélioration du score de dépression à deux semaines) ou des modifications précoces des biais cognitivo-emotionnels négatifs seraient de bons indices d'issue favorable du traitement plusieurs semaines plus tard (Feffer et al., 2018; Kingslake et al., 2017; Mondino et al., 2020).

Il nous a donc semblé préférable de nous concentrer sur la période de temps de la cure initiale constituant un catalyseur clair dans le parcours de santé du patient.

L'étude retenue est une étude française multicentrique prospective financée par la DGOS (PHRC) en 2007 (Brunelin et al., 2014). L'objectif princeps de cette étude était de comparer l'efficacité de la venlafaxine (un antidépresseur mixte sérotoninergique et noradrénergique) et la rTMS basse fréquence délivrée sur le CPFDL droit. Comme indiqué sur la vue d'ensemble du design ci-dessous 170 patients ont été randomisés en 3 bras (Venlafaxine + rTMS placebo ; rTMS + venlafaxine placebo ; rTMS + Venlafaxine). Tous les participants souffraient d'un épisode dépressif unipolaire (unique ou récurrence) caractérisé selon les critères du DSM-IV-TR, sans symptôme psychotique. Les sujets avaient un score de HDRS >20 et présenté un échec d'au moins une ligne de traitement

délivré à une dose efficace sur au moins 6 semaines. Les critères d'exclusion étaient : autre trouble caractérisé de l'axe I (sauf troubles anxieux), les addictions (sauf nicotine), les comorbidités somatiques notamment neurologiques, un échec préalable à la venlafaxine, une grossesse et une contre-indication à la rTMS. Cette étude a été enregistrée sur la base ClinicalTrials.gov (Identifier : NCT00714090), conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki, et approuvée par un comité d'éthique local (CPP Sud est 6 #AU732). Cette étude avait l'avantage de recenser à la *baseline* un nombre intéressant de caractéristiques anamnestiques et socio-démographiques. Un travail de réanalyse statistique préalable était nécessaire : description des données manquantes ; détermination de l'intervalle de temps pertinent d'un point de vue clinique ; choix des techniques d'analyse possibles en fonction des données disponibles à chaque temps ; description détaillée des caractéristiques de la population. La population incluse dans l'étude souffrait de dépression difficile à traiter : présence de comorbidités (trouble de la personnalité, trouble anxieux), antécédents familiaux (près de 2/3), antécédents de tentative de suicide, résistance (moyenne au-dessus de 2 échecs de traitements) et durée de l'épisode importante (19 mois en moyenne) avec un fort retentissement fonctionnel dans une partie de l'échantillon (taux important d'invalidité). Avant d'investiguer le response shift nous avons voulu décrire l'évolution des scores de l'échelle d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive au cours du temps et les caractéristiques des patients associées à cette évolution. L'auto-questionnaire utilisé dans cette étude est la BDI-13 dont les caractéristiques ont été décrites plus haut.

Il nous a semblé pertinent de nous situer au niveau des dimensions plutôt qu'au niveau du score global de l'échelle, faisant l'hypothèse que des dimensions distinctes pourraient être impactées différemment par le response shift (notamment attitude négative vis à vis de soi versus altération des performances ou facteurs somatiques si on considère les dimensions connues de la BDI-II par exemple (Y.-P. Wang & Gorenstein, 2013)). Au préalable, une analyse factorielle de la structure dimensionnelle de la BDI-13 dans cette population particulière a donc été menée.

La description des scores des dimensions identifiées de la BDI-13 au cours du temps et les caractéristiques cliniques associées à cette évolution temporelle ont fait l'objet d'une deuxième publication.

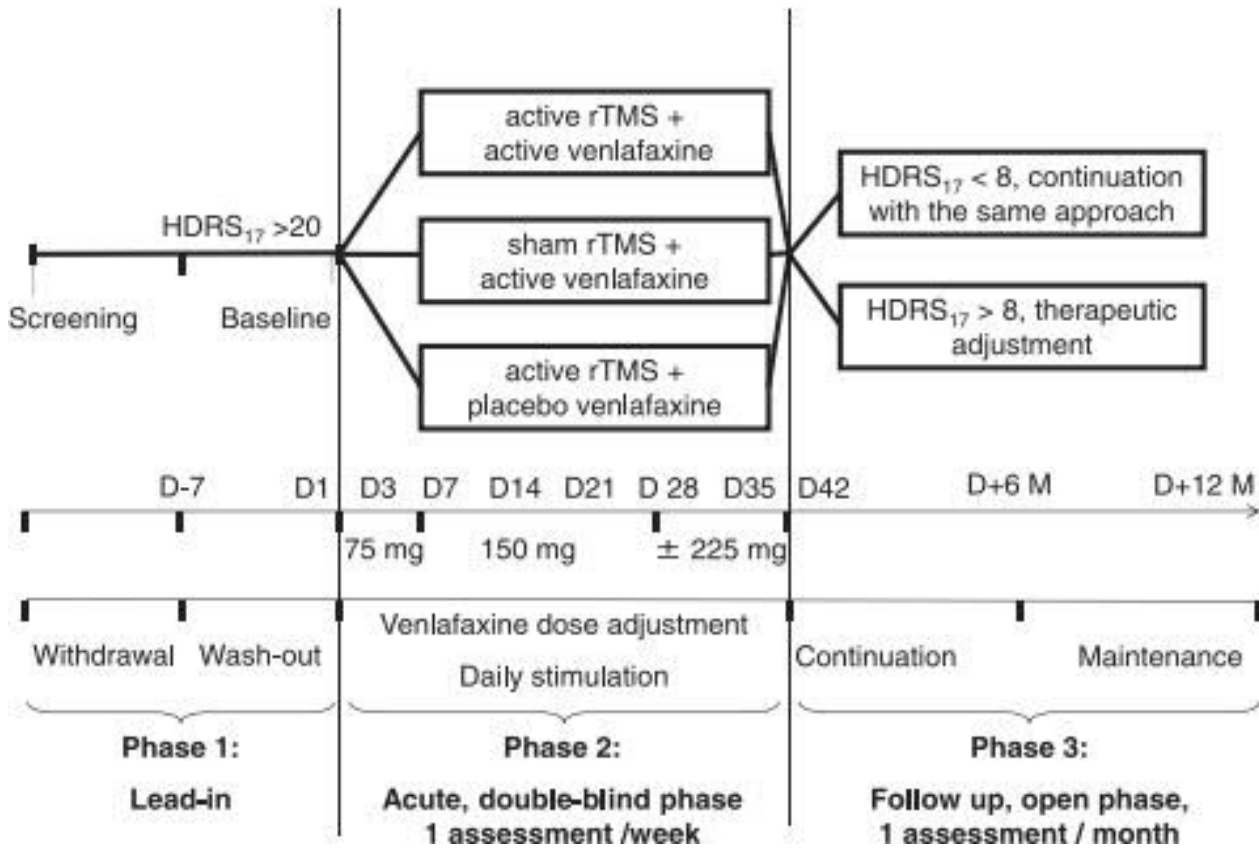


Figure 9. Design de l'étude rTMS-Venlafaxine (Brunelin et al., 2014)

Article 2

Résumé article 2

Cet article souligne l'intérêt de se centrer sur les données rapportées par les patients (PROs) pour compléter les données liées aux hétéro-questionnaires. Une majorité d'études en rTMS utilise les hétéro-questionnaires classiques mais les chercheurs accordent progressivement de plus en plus d'importance aux PROs dans ce domaine (ex. Giacobbe et al., 2020). L'originalité du manuscrit est de décrire l'évolution longitudinale des dimensions dépressives évaluées par le patient au travers de la BDI-13. Aucune étude récente n'ayant évalué la validité de la version française de la BDI-13, une analyse factorielle exploratoire a été réalisée. Cette analyse chez 170 patients a montré une structure à 3 dimensions : Référence négative à soi (items 3. échec, 5. culpabilité, 6. dégoût de soi, 7. idées suicidaires et 10. image négative de soi) ; altération des performances (items 4; insatisfaction, 8. évitement social, 9. indécision, 11. difficultés au travail, 12. fatigabilité) ; et humeur triste (items 1. tristesse, 2. pessimisme). Les données de cet essai comparatif ont été réanalysées avec une étude de la distribution des données manquantes et une application de modèles linéaires mixtes séparés à chaque dimension de la BDI-13.

De façon intéressante les résultats montrent que le niveau moyen de dépression évaluée par les patients est constamment plus important chez les patients ayant des antécédents de tentative de suicide ou un trouble de la personnalité, sur la dimension de référence à soi négative spécifiquement. Ce constat est tout à fait cohérent avec ce que l'on sait des liens bidirectionnels d'aggravation mutuelle de la référence à soi négative et de la suicidalité ainsi que du regard sur soi pathologique qui constitue un trait fixe de personnalité chez certains patients et donc peu susceptibles de changer à la phase aiguë du traitement (qui agirait plus sur la composante « état » de cette référence à soi négative). Ce travail conclut à l'intérêt de proposer précocement un travail de psychothérapie (dès que le sujet en est de nouveau capable) pour tenter de cibler spécifiquement cette dimension de référence à soi pathologique en synergie avec le traitement biologique pour les patients ayant un trouble de la personnalité et/ou des antécédents de comportement suicidaire.



Higher Negative Self-Reference Level in Patients With Personality Disorders and Suicide Attempt(s) History During Biological Treatment for Major Depressive Disorder: Clinical Implications

Samuel Bulteau^{1,2*}, Morgane Péré³, Myriam Blanchin¹, Emmanuel Poulet^{4,5}, Jérôme Brunelin⁴, Anne Sauvaget⁶ and Véronique Sébille^{1,3}

¹ UMR INSERM 1246, SPHERE MethodS in Patient-Centered Outcomes and Health Research, University of Nantes, University of Tours, Nantes, France, ² CHU Nantes, Department of Addictology and Psychiatry, Nantes, France, ³ CHU Nantes, Department of Methodology and Biostatistics, Nantes, France, ⁴ INSERM-U1028, CNRS-UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, PSYR² Team, University of Lyon, CH Le Vinatier, Lyon, France, ⁵ Department of Emergency Psychiatry, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁶ Nantes Université, CHU Nantes, Movement, Interactions, Performance (MIP), EA 4334, University of Nantes, Nantes, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Salvatore Campanella,
Université libre de Bruxelles, Belgium

Reviewed by:

Marie-Anne Vanderhasselt,
Ghent University, Belgium
Henrique Sequeira,
Université de Lille, France

*Correspondence:

Samuel Bulteau
samuel.bulteau@chu-nantes.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Psychopathology,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 23 November 2020

Accepted: 26 February 2021

Published: 25 March 2021

Citation:

Bulteau S, Péré M, Blanchin M,
Poulet E, Brunelin J, Sauvaget A and
Sébille V (2021) Higher Negative
Self-Reference Level in Patients With
Personality Disorders and Suicide
Attempt(s) History During Biological
Treatment for Major Depressive
Disorder: Clinical Implications.
Front. Psychol. 12:631614.
doi: 10.3389/fpsyg.2021.631614

Objective: The aim of the study was to identify clinical variables associated with changes in specific domains of self-reported depression during treatment by antidepressant and/or repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in patients with Major Depressive Disorder (MDD).

Methods: Data from a trial involving 170 patients with MDD receiving either venlafaxine, rTMS or both were re-analyzed. Depressive symptoms were assessed each week during the 2 to 6 weeks of treatment with the 13-item Beck Depression Inventory (BDI₁₃). Associations between depression changes on BDI₁₃ domains (Negative Self-Reference, Sad Mood, and Performance Impairment), treatment arm, time, and clinical variables were tested in a mixed linear model.

Results: A significant decrease of self-reported depressive symptoms was observed over time. The main characteristics associated with persistent higher depressive symptomatology on Negative Self-Reference domain of the BDI₁₃ were personality disorders (+2.1 points), a past history of suicide attempt(s) (+1.7 points), age under 65 years old (+1.5 points), and female sex (+1.1 points).

Conclusions: Early cognitive intervention targeting specifically negative self-referencing process could be considered during pharmacological or rTMS treatment for patients with personality disorders and past history of suicide attempt(s).

Keywords: major depressive disorder, venlafaxine, rTMS, patient-reported outcome, BDI, personality disorder, suicide attempt

INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) is a leading cause of disability worldwide (Collins et al., 2011) and is frequently a difficult-to-treat condition causing significant burden despite usual treatment efforts (Conway et al., 2017; Bergfeld et al., 2018; McAllister-Williams et al., 2020). A poorer prognosis and relapse rate is associated with persistence of ruminations as residual symptoms (Paykel et al., 1995; Judd, 1997; Watkins and Brown, 2002). Treatment-resistance and long-lasting depressive symptomatology are associated with suicidality or comorbidities exposing to ruminations such as anxiety or personality disorders (Bennabi et al., 2015; De Carlo et al., 2016; Kautzky et al., 2017; Arditte Hall et al., 2019; Bartova et al., 2019). Lower self-esteem and suicidality can be reinforced by loneliness, impaired cognitive functioning and disability in the elderly, which is an important concern given the increasing aging of the population in many countries (Aziz and Steffens, 2013). In order to improve care of difficult-to-treat depression, the way we measure depression over time is crucial and may provide insight on how optimizing and personalizing treatment (Murphy et al., 2017). First, it is increasingly recognized that treatment goal should be to achieve full functional remission from the patients' perspective, highlighting the growing importance of focusing on patient-reported outcomes (Zimmerman et al., 2012; Sheehan, 2016; Cuijpers, 2019; Kernot et al., 2019). Second, given that depressive disorder is multidimensional, with different symptomatic expressions depending on baseline characteristics (Fried et al., 2014; Fried and Nesse, 2015), studying specific domains over time could be a more fruitful approach to guide treatment choice than only focusing on the global sum-score (that only reflects the overall psychic burden but doesn't provide any information about the underlying pathological process). Thirdly, outcomes that matter to patients include physical, emotional, autoaggressive and cognitive symptoms, but also functioning and the perception of one's own self (Chevance et al., 2020). Beck depression Inventory (BDI) is the most used patient-reported outcome to assess depressive symptomatology (Beck et al., 1988). The short 13-item form of original BDI scale (Gould, 1982) is one of the simplest measure of subjective aspects of depression and widely used in daily clinical practice. The objective of this study was to analyze data from a randomized controlled trial assessing efficacy of biological treatment (rTMS, antidepressant, or a combination of both), focusing on the longitudinal self-reported changes on domains of the BDI₁₃, and to identify clinical variables associated with change in domains scores over time. We first needed, as a preliminary aim, to verify the psychometric properties of the BDI₁₃ in the studied population (e.g., factor structure).

METHODS

We performed a secondary analysis of data from the largest French multi-center randomized double-blind controlled trial which evaluated the efficacy of low frequency rTMS and venlafaxine in depression (Brunelin et al., 2014). A hundred and seventy patients were allocated to receive either active rTMS in

combination with active venlafaxine ($n = 55$), or active rTMS and placebo venlafaxine ($n = 60$) or sham rTMS combined with active venlafaxine ($n = 55$). Patients received once-daily sessions of active or sham 1 Hz rTMS applied over the right dorsolateral prefrontal cortex (360 pulses/day delivered at 120% of the resting motor threshold; 6 trains of 60 s on separated by 30 s off) for two to six weeks; rTMS was combined with either active or placebo venlafaxine (mean dose: 179.0 $\pm$ 36.6 mg/day). This study did not show significant difference between low frequency rTMS, venlafaxine and the combination of both treatments on the primary efficacy outcome which was the number of patients who achieved remission according to HDRS₁₇ score (< 8).

Population

To be included in this study, participants had to present with a single or recurrent, unipolar MDD episode according to the DSM IV-TR. The participants were then selected if they had a HDRS₁₇ score > 20 after the failure of at least one antidepressant, delivered at an efficacious dosage for at least 6 weeks. The exclusion criteria were age under 18, other axis I disorders (except for anxiety disorders) including substance use disorder (except for nicotine), somatic or neurological disorders, failure to respond to venlafaxine during the current episode, pregnancy, previous rTMS, and rTMS contraindications.

Variables

The variables for the current analysis included: age, sex, education level, number of previous hospitalizations, age at onset of the first MDD episode, duration (months), total number of medications for the current episode, number of suicide attempt, presence of anxiety or personality disorder, family history of psychiatric disorder, and invalidity pension. Anxiety and personality disorders were declared by investigators following a clinical assessment by a psychiatrist with a lifetime perspective, based on the DSM IV-TR criteria and a structured interview using the MINI 5.0. BDI₁₃ was assessed at baseline and every week during the treatment course.

Statistical Analysis

Qualitative and quantitative variables were described as number, percentage of each category and as mean and standard deviation (SD) respectively, each week, and for each treatment arm. The distribution of missing data over time in each group was estimated with a Kaplan-Meier estimator and compared by a log-rank test. The first step of the analysis consisted in investigating the factor structure (i.e., the number and composition of domains in terms of included items) of the French version of the BDI₁₃. Indeed, to our knowledge, the factor structure of the French version of the BDI₁₃ has not recently been investigated in such a large sample of depressed patients. Moreover, the validity of translated questionnaires has to be evaluated as language and cultural differences may depend on cultural context (Guillemin et al., 1993). The BDI₁₃ was translated into French (Delay et al., 1963) and while its psychometric properties (Collet and Cottiaux, 1986; Cottiaux,

1988) have already been assessed, it was more than 25 years ago on small samples of depressed patients (45 and 50 patients, respectively). Moreover, the number of domains of the BDI₁₃ was debated (Beck et al., 1988). Finally, ensuring the validity of the BDI₁₃ domain scores is a prerequisite for studying how they change over time. Hence, a confirmatory factor analysis was first performed on the 3-factor structure of the original version (Sad Mood, Guilt, and Performance Impairment). Good (acceptable) fit was indicated by the following criteria: root mean square error of approximation or RMSEA ≤ 0.05 (0.08), standardized root mean square residual or SRMR ≤ 0.05 (0.10) and comparative fit index or CFI ≥ 0.97 (0.95). In addition to fit assessment, reliability of the BDI₁₃ domains was assessed by internal consistency using the Cronbach's alpha coefficient, α . Domains were considered reliable if $\alpha > 0.70$. The confirmatory factor analysis suggested that the French version of the BDI₁₃ does not satisfactorily confirm the original structure (RMSEA = 0.044, SRMR = 0.081, CFI = 0.936) and only the Performance Impairment domain was considered reliable as Cronbach alphas were equal to 0.62, 0.68, and 0.74 for Sad Mood, Guilt, and Performance Impairment domains, respectively. Hence, an exploratory factor analysis with orthogonal varimax rotation was performed.

The second step of analysis in this study consisted in fitting linear mixed models to explain changes in BDI₁₃ scores throughout treatment course and identify clinical variables associated with these changes. Separate linear mixed models were fitted on each domain score of BDI₁₃, identified in the first step of the analysis. Linear mixed models were chosen to analyze these longitudinal data as it is possible to characterize the mean change of the population over time with the fixed effects of the model while modeling individual variation around the mean trajectory of the score with random effects. The fixed effect part of the linear mixed model explaining each score included the treatment arm, the time, the interaction between time and treatment arm, and a set of covariates and their interaction with treatment arm at first. As little was known about the covariates associated with BDI₁₃, the set of covariates was defined as the variables listed in Variables section and associated in univariate analyses with changes in BDI₁₃ domain scores over time ($p < 0.20$). For each BDI₁₃ score separately, the set of covariates in the fixed effect part of the linear mixed models was refined by selecting variables by backward elimination ($p < 0.05$). The final mixed model of BDI₁₃ scores estimates the associations between depression changes, treatment arm and the retained variables.

Level of significance was set at 5%. Psychometric analyses were performed with Stata 15 software, and other analyses used SAS software (version 9.4, NC, USA).

Ethic

All patients gave consent accompanied by a comprehensive assessment form. The study was registered under the ClinicalTrials.gov identifier: NCT00714090, conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by a local ethics committee (CPP Sud est 6 #AU732).

RESULTS

Factor Structure of the BDI₁₃

A structure with 3 domains showed acceptable fit (RMSEA = 0.037, SRMR = 0.064, CFI = 0.954). These domains were: Sad Mood (item 1: sadness, item 2: pessimism), Negative Self-Reference (item 3: sense of failure; item 5: guilt; item 6: self-hate; item 7: suicidal ideas; item 10: negative body-image), and Performance Impairment (item 4: dissatisfaction; item 8: social withdrawal; item 9: indecision; item 11: working difficulties; item 12: fatigability). Negative Self-Reference and Performance Impairment domains showed acceptable reliability with Cronbach alpha coefficients equal to 0.73 and 0.72 respectively, contrary to the Sad Mood domain ($\alpha = 0.55$).

Sample Characteristics

As previously reported by Brunelin et al. (2014), the patient population (mean age of 54 $\pm$ 11 (SD) years) exhibited characteristics of severe and difficult-to-treat depression, as shown in Table 1, with: a mean HDRS₁₇ 25.86 $\pm$ 3.7; treatment resistance (>2 treatment lines on average); several previous hospitalizations (3 on average); family history of mood disorders (59%); suicidality [about 41% committed at least one suicide attempt(s)]; long lasting episode duration (mean: 19 months); severe functional impairment (48.5% had long term illness exemption); and comorbidities, especially anxiety (23.8%) or personality (30.5%) disorders. Tolerability was good and premature withdrawal due to side effects were observed in 11.1% cases in rTMS, venlafaxine and combination, overall. The distribution of missing data was not significantly different between groups ($p = 0.59$).

Variables Associated With Longitudinal Change in Self-Reported Depression Domains Scores

After 6 weeks of treatment, we observed in the whole sample a significant decrease of depression scores with a mean decrease of $-0.6, -0.3, -0.6$ points per week on average for the Negative Self-Reference, Sad Mood, and Performance Impairment domains of the BDI₁₃, respectively.

Treatment groups were not significantly associated with changes in any domains of the BDI₁₃. Patients' characteristics significantly associated with higher mean scores of Negative Self-Reference at baseline and during treatment course were: personality disorder (+2.1 points) or past history of suicide attempt (+1.7 points), age under 65 years (+1.5) or female (+1.1 points) as presented in Table 2.

Specifically, the mean score of the Negative Self-Reference domain was the highest at baseline and also during treatment course for women under 65 years with personality disorder and a history of suicide attempt(s) as compared to other patients. The effects of the most significant covariates, namely personality disorder, past history of suicide attempt and age, on the estimated means of Negative Self-Reference score over time from the linear mixed model are represented on Figure 1. On Figure 1A, women under 65 years old with no personality disorder nor history of

TABLE 1 | Clinical and demographical characteristics of the whole sample ($N = 170$) at baseline.

	<i>N</i>	rTMS + venlafaxine (<i>N</i> = 55)	rTMS + placebo (<i>N</i> = 60)	Venlafaxine + sham rTMS (<i>N</i> = 55)	Total (<i>N</i> = 170)
<i>N</i> (%) or Mean $\pm$ SD					
Age (years)	170	54.6 $\pm$ 12.5	53.4 $\pm$ 12.1	55.2 $\pm$ 10.5	54.3 $\pm$ 11.7
Age $\geq$ 65 years	170	10 (18.2%)	10 (16.7%)	8 (14.6%)	28 (16.5%)
Female	169	36 (66.7%)	38 (63.3%)	37 (67.3%)	111 (65.7%)
Number of hospitalizations	164	3.2 $\pm$ 4.4	3.5 $\pm$ 5.9	2.3 $\pm$ 2.5	3.0 $\pm$ 4.5
Age at first depression onset (years)	167	40.1 $\pm$ 14.5	40.7 $\pm$ 13.5	37.7 $\pm$ 12.5	39.5 $\pm$ 13.5
Episode duration (months)	165	15.9 $\pm$ 18.0	14.6 $\pm$ 15.5	27.1 $\pm$ 49.6	19.0 $\pm$ 31.6
Episode duration $\geq$ 2 years	165	14 (26.4%)	15 (25.4%)	18 (34.0%)	47 (28.5%)
Number of previous treatment lines	163	2.8 $\pm$ 2.2	2.4 $\pm$ 1.9	2.7 $\pm$ 1.7	2.6 $\pm$ 1.9
Anxiety disorder	168	13 (24.5%)	14 (23.3%)	13 (23.6%)	40 (23.8%)
Personality disorder type:	170	13 (26.0%)	19 (32.2%)	18 (32.7%)	50 (30.5%)
Missing data		4	6	5	15
Histrionic		2 (22.2%)	5 (38.5%)	4 (30.77)	11 (31.4%)
Dependant		2 (22.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	8 (22.9%)
Borderline		2 (22.2%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	7 (20.0%)
Narcissic		0 (0.0%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (5.7%)
Obsessive-compulsive		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	1 (2.9%)
Non specified		3 (33.3%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	6 (17.1%)
Family history of psychiatric disorders	168	36 (66.7%)	36 (60.0%)	27 (50.0%)	99 (58.9%)
Family history at the first degree of psychiatric disorders	168	35 (63.6%)	32 (53.3%)	22 (40.0%)	89 (53.0%)
History of suicide attempt(s)	164	23 (44.2%)	25 (41.7%)	19 (36.5%)	67 (40.8%)
Long-term illness exemption	169	27 (50.0%)	33 (55.0%)	22 (40.0%)	82 (48.5%)
Disability pension for depression	169	7 (13.0%)	12 (20.0%)	7 (12.7%)	26 (15.4%)
BDI ₁₃ Negative Self-Reference	165	6.7 $\pm$ 3.5	7.6 $\pm$ 3.9	7.0 $\pm$ 3.3	7.1 $\pm$ 3.6
BDI ₁₃ Sad Mood	166	3.7 $\pm$ 1.5	3.7 $\pm$ 1.5	3.7 $\pm$ 1.5	3.7 $\pm$ 1.5
BDI ₁₃ Performance Impairment	166	8.8 $\pm$ 2.1	9.1 $\pm$ 2.7	9.2 $\pm$ 2.8	9.0 $\pm$ 2.5
HDRS21 total score	168	27.5 $\pm$ 4.5	26.9 $\pm$ 3.9	27.0 $\pm$ 3.9	27.1 $\pm$ 4.1

suicide attempt have a mean score of Negative Self-Reference of 5.6 points (intercept estimate, **Table 2**) at baseline and of 2 points after 6 weeks of treatment (decrease of depression: -0.6 points per week, $p < 0.05$) as represented with a solid black line. The decrease of depression is similar for women under 65 years old with personality disorder and a history of suicide attempt (**Figure 1A**, dotted gray line) but they have on average higher scores of Negative Self-Reference at baseline, i.e., 9.4 points (intercept $+2.1$ points for personality disorder and $+1.7$ points for history of suicide attempt, **Table 2**) and after 6 weeks of treatment, i.e., 5.8 points. Hence, their levels of Negative Self-Reference are higher at baseline and also remain higher during the 6-week follow-up. The same trends are observed for patients aged 65 years or older (**Figure 1B**) with significantly lower mean scores (age estimate: -1.5 points, **Table 2**). The effect of age can be observed by comparing the curves with the same layout between **Figures 1A,B**, for example the solid black lines for women with no personality disorder nor history of suicide attempt. None of the variables, except time, were associated with Performance Impairment and Sad Mood domain scores at baseline and over time.

DISCUSSION

Main Findings

To the best of our knowledge, this is the first study focusing on longitudinal changes in self-reported depressive domains including negative self-reference and identifying clinical variables associated with these changes. It was a secondary analysis of the largest clinical trial including both rTMS and antidepressant treatments (Brunelin et al., 2014).

First, we described a 3-factor structure of the BDI₁₃ (i.e., Negative Self-Reference, Sad Mood and Performance Impairment) showing acceptable fit. More specifically, Negative Self-Reference mainly dealt with negative self-regard (feeling of failure; guilt; self-disgust; negative self-image; suicidal tendencies). Similar domains, i.e.: "Negative Attitude Toward Self" and "Performance Impairment," were also reported for the BDI-II scale (Shafer, 2006; Wang and Gorenstein, 2013).

Second, previous suicide attempt(s) and personality disorders were associated with higher depression scores at baseline and during treatment course for the Negative Self-Reference domain of the BDI₁₃, regardless of treatment arm.

TABLE 2 | Estimates of the fixed effects of linear mixed models with correlated intercept and random slope for the 3 domains of the BDI₁₃, $N = 170$.

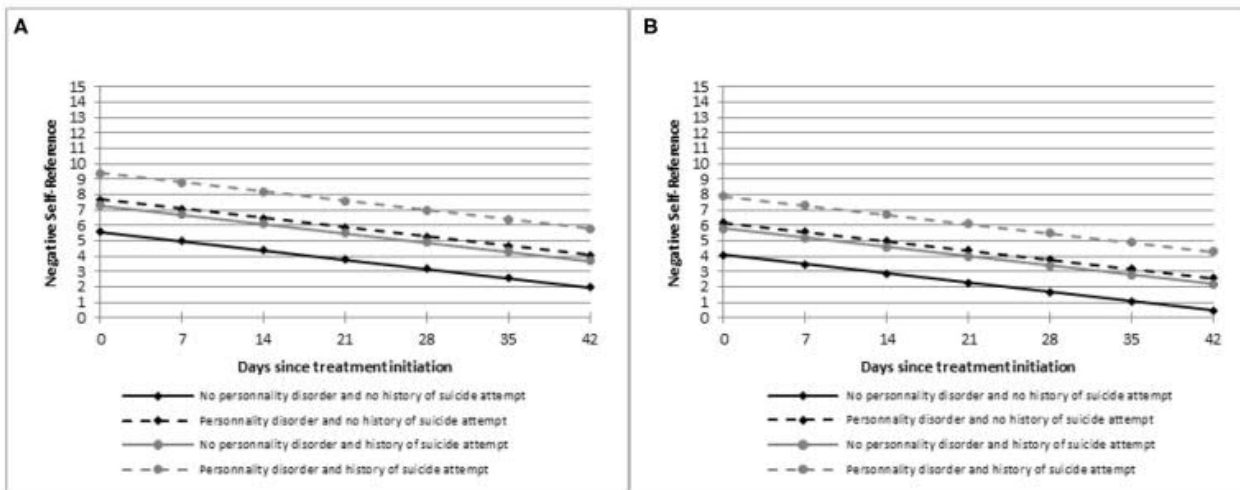
Scale	Variable	Estimate	95% CI	p-value
BDI Negative Self-Reference	Intercept	5.6	[4.6; 6.7]	< 0.0001
	Treatment arm			0.1842
	rTMS + venlafaxine placebo	1.0	[-0.1; 0.2]	0.0742
	rTMS + venlafaxine	0.3	[-0.8; 1.5]	0.5983
	Venlafaxine + sham rTMS (ref)	0		
	Time (+1 week)	-0.6	[-0.7; -0.5]	< 0.0001
	Personality disorder	2.1	[1.1; 3.1]	< 0.0001
	History of suicide attempt	1.7	[0.7; 2.7]	0.0005
	Age ≥ 65	-1.5	[-2.7; -0.3]	0.0189
	Male	-1.1	[-2.0; -0.1]	0.0312
BDI Sad Mood	Intercept	3.1	[2.7; 3.5]	< 0.0001
	Treatment arm			0.4222
	rTMS + venlafaxine placebo	0.3	[-0.2; 0.7]	0.3015
	rTMS + venlafaxine	0.3	[-0.2; 0.8]	0.2212
	Venlafaxine + sham rTMS (ref)	0		
	Time (+1 week)	-0.3	[-0.4; -0.3]	< 0.0001
	Time (+1 week)	-0.3	[-0.4; -0.3]	< 0.0001
BDI Performance impairment	Intercept	8.5	[7.9; 9.1]	< 0.0001
	Treatment arm			0.8504
	rTMS + venlafaxine placebo	0.2	[-0.7; 1.1]	0.6803
	rTMS + venlafaxine	-0.1	[-1.0; 0.9]	0.8979
	Venlafaxine + sham rTMS (ref)			
	Time (+1 week)	-0.6	[-0.8; -0.5]	< 0.0001

BDI₁₃, Beck Depression Inventory 13 items; IC, confidence interval.

These higher scores are clinically meaningful considering that full remission from the patient point of view require the restoration of self-confidence and a “normalization” of self-perception (Zimmerman et al., 2012). Moreover, Negative Self-Reference is a key prognostic dimension since resistance to antidepressants is associated with excessive self-focus, negative self-regard, cognitive inflexibility, hopelessness, feeling of inadequacy, and suicidal tendencies (Mor and Winquist, 2002; Nolen-Hoeksema et al., 2008; Zahn et al., 2015; Kneeland et al., 2016; Căndea and Szentagotai-Tătar, 2018; Huprich, 2019; Rush et al., 2019). A woman under 65 years old and suffering from personality disorder and past suicide attempt(s) history can have up to 6.4 additional points on Negative Self Reference domain compared to older male patients without these antecedents, so that this subgroup is more likely to present a sustained higher qualification of episode severity, for example from a mild (4-7) to moderate (8-15), or from moderate to severe (16 and above). Thus, monitoring negative self-regard during treatment course is an important clinical issue.

Association Between Suicidality and Negative Self-Reference Domain

We observed that suicide attempters had higher level of negative self-reference, which is consistent with the literature. Suicidal behaviors and negative self-reference seem to have a bidirectional link: self-contempt may be a risk factor for suicidality and suicidal behaviors lead to negative attitude toward oneself (Jollant et al., 2017; Rüscher et al., 2019; Solano et al., 2019). Moreover, recent findings based on the assessment of functional connectivity between neuronal networks, showed particular patterns of activation of the Default-Mode Network (DMN) supporting self-referencing process, in suicide attempters vs. non-attempters suffering from MDD, and healthy controls. Authors suggested

**FIGURE 1 |** Estimated means of negative self-reference scores over time according to age, personality disorders, and history of suicide attempts. Only means for women (reference category of the linear mixed model) are represented. (A) patients under 65 years. (B) patients aged 65 years or older.

that suicidal behavior may be due in part to impaired self-referential thought processing and alters cognitive flexibility supported by the Central Executive Network (CEN) (Malhi et al., 2020). This is consistent with the description in MDD of an imbalance between an increased resting state activity in the DMN (self-focus) (Nejad et al., 2013), and a hypo-activity of the CEN (supporting executive functioning) (Boeker and Kraehenmann, 2018). In summary, our findings confirm the importance to measure self-reference domain in the follow-up of suicide attempters' follow up.

Association Between Personality Disorders and Negative Self-Reference Domain

Personality disorders are known to be a risk factor for MDD (Bennabi et al., 2015; De Carlo et al., 2016; Kautzky et al., 2017; Roselli et al., 2020). They expose to negative affectivity and negative self-regard making it difficult to disentangle the two diagnoses during a depressive episode. Symptoms explained by the depressive state are more likely to change during treatment than those related to temperament or personality. Studies investigated the role of temperament (mainly using the Cloninger Temperament Inventory) and highlighted the importance of two domains -High Harm Avoidance (reflecting negative affectivity) and Low Self-Directedness- as trait markers associated with MDD (Zaninotto et al., 2016), as well as suicidality (Erić et al., 2017).

Trait malignant self-regard can explain higher level of depression and poorer outcome. However, little is known specifically about the links between personality disorders and self-reference process. Most of published studies focused on borderline disorders which is not the most frequent personality disorder associated with TRD. Moreover, physiopathology of negative self-referencing process has been little investigated, especially how the dorsomedial prefrontal cortex integrates increased attention to negative stimuli with an increased attention to the self in patients with personality disorders and MDD vs. MDD alone (Lemogne et al., 2011).

In summary, Negative Self-Reference may be related to both MDD state and personality traits, and patients with personality disorders are more likely to remain impaired on that clinical dimension.

Consequences for Clinicians and Treatments

Our findings highlight the value of focusing on domains rather than only on a global score given that depression may not be a homogeneous syndrome (Fried and Nesse, 2015). The impact of personality disorder and/or previous suicide attempts (representing 30.5 and 41% patients in our sample, respectively) on the Negative Self-Reference domain may draw the attention on the influence, from the patient's perspective, of those two variables on MDD prognosis whatever biological treatment type (brain stimulation and antidepressants). Our findings highlight the interest to consider interventions targeting negative self-regard in patients with personality disorder or past history of suicidal attempts. In line with this, Cognitive Behavioral Therapy may be efficacious for treating individuals with low self-esteem, according to changes in self-reported measures (Kolubinski et al.,

2018). Several other psychotherapeutic approaches targeting self-representations and reappraisal, like psycho-education or cognitive remediation, are useful in addition to biological treatments (Pandarakalam, 2018).

Identifying such clinical factors associated with Negative Self-Reference pave the way for concomitant synergistic adjuvant interventions that may be promising throughout their ability to reduce ruminations, negative self-image, and improve cognitive capacities as well as perceived self-efficacy (Donse et al., 2018; Neacsiu et al., 2018; Laird et al., 2019; Wilkinson et al., 2019). Surprisingly, anxiety disorders were not significantly associated with the negative self-reference domain, despite its prevalence in TRD (Nuñez et al., 2018). We could have expected also higher negative self-referencing process in patients with baseline Generalized anxiety (GAD) since rumination, which frequently consists in negative self-judgment, is a core feature of both GAD and MDD (Merino et al., 2016). One can hypothesize that GAD was more associated with other features not captured by the BDI₁₃, such as worry about life circumstances, anxious apprehension of events or cognitive bias toward potential threat (Crocq, 2017). Contrariwise to our expectation that older age would be associated with higher depressive symptoms level, patients older than 65 years demonstrated lower Negative Self-Reference domain score. This could be explained by a positive cognitive bias and reappraisal of symptoms, which has been described in aging (Orth et al., 2010; Whitehead and Bergeman, 2016).

LIMITATIONS

Although being one of the largest French study investigating medications and rTMS in MDD, sample size and power remain limited. Moreover, attrition was quite high, although its rate was not significantly different between groups. The proposed 3-factor structure of the BDI showed an acceptable fit but the Sad Mood domain showed quite low reliability reflected by a Cronbach's alpha <0.7; this may have been due to the small number of items included in this domain affecting reliability. The assessment of psychometric properties of the French version of the BDI-13 was incomplete as data come from a clinical trial not designed for a validation study. As the literature about the validity and reliability of the French version of the BDI-13 remains scarce, its psychometric properties have to be fully assessed in the future in a specifically designed study with a large sample size. As adjustments for multiple testing was not done in this exploratory study, we cannot exclude chance findings. However, several authors have suggested that adjustment for multiple comparisons may not be desirable for exploratory studies as it may, for instance, increase the type II error (Rothman, 1990). But of course, this also implies that the associations that were evidenced need to be confirmed in subsequent confirmatory studies. Conducting an exploratory analysis may be seen as a limitation but allowed us to gain insight into the data and identify the most influential patients' characteristics without an *a priori*. Finally, no specific questionnaire such as Structured Clinical Interview for DSM (SCID) interview has been used to diagnose personality disorder. This diagnosis was however assessed carefully by trained psychiatrists, experts in mood disorder

evaluation, and according to the patient anamnesis and DSM IV-TR criteria. Lastly, we can mention that patients with similar health outcomes may not rate self-reported data in the same way over time, since the understanding or interpretation of items may change. This change in the meaning of one's self-evaluation of a construct over time is known as Response Shift (RS) (Schwartz and Sprangers, 1999). RS results from change in the respondent's internal standard of measurement (recalibration), in the importance of component domains constituting the target construct (reprioritization), or a redefinition of the construct itself (reconceptualization). RS may lead to biased estimations of treatment effects based on PRO. Thus, the identification of RS warrants further investigation in psychiatry (Bulteau et al., 2019).

CONCLUSION

To conclude, personality disorders and previous suicide attempts were the two main factors associated with worsened self-reported symptomatology within the negative self-reference domain, at baseline and during treatment course in a sample of patients suffering from difficult-to-treat depression. Those results may draw the attention of clinicians to the interest of synergistic interventions targeting specifically negative self-referential process in addition to rTMS and/or drugs for patients presenting with personality disorder and/or past history of suicide attempts.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Requests to

access these datasets should be directed to jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by CPP Sud Est 6 #AU732. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SB, VS, MB, and AS wrote the manuscript. VS, MB, and MP were responsible for performing statistical analyses. EP and JB were the main investigators of the princeps study and contributed for database use and manuscript improvement. All authors reread, gave significant contribution and comments and approved the final manuscript.

FUNDING

This study was supported by the French Ministry of Health, PHRC 2007. The sham venlafaxine was synthesized and delivered by Wyeth (Pfizer) laboratory.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Stimulation in Psychiatry (STEP) Section (directed by Dr. Szekely) of the French Association for Biological Psychiatry (AFBPN) for its support.

REFERENCES

- Arditte Hall, K. A., Quinn, M. E., Vanderlind, W. M., and Joormann, J. (2019). Comparing cognitive styles in social anxiety and major depressive disorders: An examination of rumination, worry, and reappraisal. *Br. J. Clin. Psychol.* 58, 231–244. doi: 10.1111/bjc.12210
- Aziz, R., and Steffens, D. C. (2013). What are the causes of late-life depression? *Psych. Clin. N. Am.* 36, 497–516. doi: 10.1016/j.psc.2013.08.001
- Bartova, L., Dold, M., Kautzky, A., Fabbri, C., Spies, M., Serretti, A., et al. (2019). Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - basis for further research and clinical practice. *World J. Biol. Psychiatry* 20, 427–448. doi: 10.1080/15622975.2019.1635270
- Beck, A. T., Steer, R. A., and Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 77–100.
- Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., Doumy, O., Moliere, F., Courtet, P., et al. (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 171, 137–141. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.020
- Bergfeld, I. O., Mantione, M., Figee, M., Schuurman, P. R., Lok, A., and Denys, D. (2018). Treatment-resistant depression and suicidality. *J. Affect. Disord.* 235, 362–367. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.016
- Boeker, H., and Krachenmann, R. (2018). Neuropsychodynamic approach to depression: integrating resting state dysfunctions of the brain and disturbed self-related processes. *Front. Hum. Neurosci.* 12:247. doi: 10.3389/fnhum.2018.00247
- Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., et al. (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 Stim.* 7, 855–863. doi: 10.1016/j.brs.2014.07.040
- Bulteau, S., Sauvaget, A., Vanier, A., Vanelle, J.-M., Poulet, E., Brunelin, J., et al. (2019). Depression reappraisal and treatment effect: will response shift help improve the estimation of treatment efficacy in trials for mood disorders? *Front. Psychiatry* 10:420. doi: 10.3389/fpsy.2019.00420
- Căndea, D. M., and Szentagotai-Tătar, A. (2018). Shame-proneness, guilt-proneness and anxiety symptoms: a meta-analysis. *J. Anxiety Disord.* 58, 78–106. doi: 10.1016/j.janxdis.2018.07.005
- Chevance, A., Ravaut, P., Tomlinson, A., Le Berre, C., Teufer, B., Touboul, S., et al. (2020). Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: qualitative content analysis of a large international online survey. *Lancet Psychiatry* 7, 692–702. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30191-7
- Collet, L., and Cottraux, J. (1986). [The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlöcher's retardation scale]. *L'Encephale* 12, 77–79.
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., Daar, A. S., et al. (2011). Grand challenges in global mental health. *Nature* 475, 27–30. doi: 10.1038/475027a
- Conway, C. R., George, M. S., and Sackeim, H. A. (2017). Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry* 74, 9–10. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2586
- Cottraux, J. (1988). "Depressive cognitions of obsessive-compulsive patients: a factorial analysis of the shorter form of the Beck depression inventory," in

- Cognitive Therapy : An Update*. C. Perris and M. Eisemann, eds. (Umea: Dopus Press).
- Crocq, M.-A. (2017). The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dial. Clin. Neurosci.* 19, 107–116. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/macrocq
- Cuijpers, P. (2019). Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 18, 276–285. doi: 10.1002/wps.20661
- De Carlo, V., Calati, R., and Serretti, A. (2016). Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients : a systematic review. *Psychiatry Res.* 240, 421–430. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.034
- Delay, J., Pichot, P., Lempérière, T., and Mirouze, R. (1963). La nosologie des états dépressifs. *Rapport entre l'étiologie et la séméiologie II. Résultats du questionnaire de Beck*. *Encéphale* 52, 497–505.
- Donse, L., Padberg, F., Sack, A. T., Rush, A. J., and Arns, M. (2018). Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul.* 11, 337–345. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.004
- Erić, A. P., Erić, I., Curković, M., Dodig-Curković, K., Kralik, K., Kovač, V., et al. (2017). The temperament and character traits in patients with major depressive disorder and bipolar affective disorder with and without suicide attempt. *Psych. Danub.* 29, 171–178.
- Fried, E. I., and Nesse, R. M. (2015). Depression is not a consistent syndrome : an investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* 172, 96–102. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.010
- Fried, E. I., Nesse, R. M., Zivin, K., Guille, C., and Sen, S. (2014). Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychol. Med.* 44, 2067–2076. doi: 10.1017/S0033291713002900
- Gould, J. (1982). A psychometric investigation of the standard and short form from Beck Depression Inventory. *Psychol. Rep.* 51, 1167–1170.
- Guillemin, F., Bombardier, C., and Beaton, D. (1993). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures : literature review and proposed guidelines. *J. Clin. Epidemiol.* 46, 1417–1432. doi: 10.1016/0895-4356(93)90142-n
- Huprich, S. K. (2019). Personality-driven depression : The case for malignant self-regard (and depressive personalities). *J. Clin. Psychol.* 75, 834–845. doi: 10.1002/jclp.22760
- Jollant, F., Lemogne, C., and Fossati, P. (2017). Self-reference in suicidal behaviour. *Cognitive Neuropsychiatry* 22, 486–494. doi: 10.1080/13546805.2017.1399114
- Judd, L. L. (1997). The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch. Gen Psychiatry* 54, 989–991.
- Kautzky, A., Baldinger-Melich, P., Kranz, G. S., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., et al. (2017). A new prediction model for evaluating treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 78, 215–222. doi: 10.4088/JCP.15m10381
- Kernot, C., Tomlinson, A., Chevance, A., and Cipriani, A. (2019). One step closer to personalised prescribing of antidepressants: using real-world data together with patients and clinicians' preferences. *Evid. Based Ment. Health* 22, 91–92. doi: 10.1136/ebmental-2019-300105
- Kneeland, E. T., Dovidio, J. F., Joormann, J., and Clark, M. S. (2016). Emotion malleability beliefs, emotion regulation, and psychopathology: integrating affective and clinical science. *Clin. Psychol. Rev.* 45, 81–88. doi: 10.1016/j.cpr.2016.03.008 Epub 2016 Apr 1. PMID: 27086086.
- Kolubinski, D. C., Frings, D., Nikčević, A. V., Lawrence, J. A., and Spada, M. M. (2018). A systematic review and meta-analysis of CBT interventions based on the Fennell model of low self-esteem. *Psychiatry Res.* 267, 296–305. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.025
- Laird, K. T., Krause, B., Funes, C., and Lavretsky, H. (2019). Psychobiological factors of resilience and depression in late life. *Transl. Psychiatry* 9:88. doi: 10.1038/s41398-019-0424-7
- Lemogne, C., Gorwood, P., Bergouignan, L., Pélissolo, A., Lehericy, S., and Fossati, P. (2011). Negative affectivity, self-referential processing and the cortical midline structures. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6, 426–433. doi: 10.1093/scan/nsq049
- Malhi, G. S., Das, P., Outhred, T., Bryant, R. A., Calhoun, V., and Mann, J. J. (2020). Default mode dysfunction underpins suicidal activity in mood disorders. *Psychol. Med.* 50, 1214–1223. doi: 10.1017/S0033291719001132
- McAllister-Williams, R. H., Arango, C., Blier, P., Demyttenaere, K., Falkai, P., Gorwood, P., et al. (2020). The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression : An international consensus statement. *J. Affect. Disord.* 267, 264–282. doi: 10.1016/j.jad.2020.02.023
- Merino, H., Senra, C., and Ferreiro, F. (2016). Are worry and rumination specific pathways linking neuroticism and symptoms of anxiety and depression in patients with generalized anxiety disorder, major depressive disorder and mixed anxiety-depressive disorder? *PLoS ONE* 11:e0156169. doi: 10.1371/journal.pone.0156169
- Mor, N., and Winquist, J. (2002). Self-focused attention and negative affect: a meta-analysis. *Psychol. Bull.* 128, 638–662. doi: 10.1037/0033-2909.128.4.638
- Murphy, J. A., Sarris, J., and Byrne, G. J. (2017). A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression. *Depress. Res. Treat.* 2017, 4176825–4176825. doi: 10.1155/2017/4176825
- Neacsiu, A. D., Luber, B. M., Davis, S. W., Bernhardt, E., Strauman, T. J., and Lisanby, S. H. (2018). On the concurrent use of self-system therapy and functional magnetic resonance imaging-guided transcranial magnetic stimulation as treatment for depression. *J. ECT* 34, 266–273. doi: 10.1097/YCT.0000000000000545
- Nejad, A. B., Fossati, P., and Lemogne, C. (2013). Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Front. Hum. Neurosci.* 7:666. doi: 10.3389/fnhum.2013.00666
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., and Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination. *Persp. Psychol. Sci.* 3, 400–424. doi: 10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x
- Núñez, N. A., Comai, S., Dumitrescu, E., Ghabrash, M. F., Tabaka, J., Saint-Laurent, M., et al. (2018). Psychopathological and sociodemographic features in treatment-resistant unipolar depression versus bipolar depression : a comparative study. *BMC Psychiatry* 18:68. doi: 10.1186/s12888-018-1641-y
- Orth, U., Robins, R. W., and Soto, C. J. (2010). Tracking the trajectory of shame, guilt, and pride across the life span. *J. Pers. Soc. Psychol.* 99, 1061–1071. doi: 10.1037/a0021342
- Pandarakalam, J. P. (2018). Challenges of treatment-resistant depression. *Psych. Dan.* 30, 273–284. doi: 10.24869/psyd.2018.273
- Paykel, E. S., Ramana, R., Cooper, Z., Hayhurst, H., Kerr, J., and Barocka, A. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol. Med.* 25, 1171–1180.
- Roselli, V., Tarsitani, L., Mandarelli, G., Maraone, A., Magliocchetti, V., Bersani, F. S., et al. (2020). Relationship between the core features of Tellenbach's Typus Melancholicus and unipolar depressive disorders : a cross-sectional study. *Rivista Di Psichiatria* 55, 191–194. doi: 10.1708/3382.33576
- Rothman, K. J. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1, 43–46.
- Rüsch, N., Oexle, N., Thornicroft, G., Keller, J., Waller, C., Germann, I., et al. (2019). Self-contempt as a predictor of suicidality : a longitudinal study. *J. Nervous Mental Dis.* 207, 1056–1057. doi: 10.1097/NMD.0000000000001079
- Rush, A. J., Aaronson, S. T., and Demyttenaere, K. (2019). Difficult-to-treat depression : A clinical and research roadmap for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry* 53, 109–118. doi: 10.1177/0004867418808585
- Schwartz, C. E., and Sprangers, M. A. (1999). Methodological approaches for assessing resilience in longitudinal health-related quality-of-life research. *Soc. Sci. Med.* 48, 1531–1548.
- Shafer, A. B. (2006). Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J. Clin. Psychol.* 62, 123–146. doi: 10.1002/jclp.20213. PMID:16287149
- Sheehan, D. V. (2016). Importance of restoring function in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 77:e908. doi: 10.4088/JCP.14076tx2c. PMID:27464331
- Solano, P., Aguglia, A., Caprino, M., Conigliaro, C., Giacomini, G., Serafini, G., et al. (2019). The personal experience of severe suicidal behaviour leads to negative attitudes towards self- and other's suicidal thoughts and behaviours : a study of temperaments, coping strategies, and attitudes

- towards suicide among medical students. *Psychiatry Res.* 272, 669–675. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.116
- Wang, Y.-P., and Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II : a comprehensive review. *Rev. Brasil. Psiquiatria* 35, 416–431. doi: 10.1590/1516-4446-2012-1048
- Watkins, E., and Brown, R. G. (2002). Rumination and executive function in depression: an experimental study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 400–402. doi: 10.1136/jnnp.72.3.400
- Whitehead, B. R., and Bergeman, C. S. (2016). Affective health bias in older adults : Considering positive and negative affect in a general health context. *Soc. Sci. & Med.* 165, 28–35. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.07.021
- Wilkinson, S. T., Holtzheimer, P. E., Gao, S., Kirwin, D. S., and Price, R. B. (2019). Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: the potential for synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. *Biol. Psychiatry* 85, 454–465. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.09.004
- Zahn, R., Lythe, K. E., Gethin, J. A., Green, S., Deakin, J. F. W., Young, A. H., et al. (2015). The role of self-blame and worthlessness in the psychopathology of major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 186, 337–341. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.001
- Zaninotto, L., Solmi, M., Toffanin, T., Veronese, N., Cloninger, C. R., and Correll, C. U. (2016). A meta-analysis of temperament and character dimensions in patients with mood disorders : comparison to healthy controls and unaffected siblings. *J. Affect. Disord.* 194, 84–97. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.077
- Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., and Boerescu, D. A. (2012). Why do some depressed outpatients who are not in remission according to the hamilton depression rating scale nonetheless consider themselves to be in remission? *Depress. Anxiety* 29, 891–895. doi: 10.1002/da.21987

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.

Copyright © 2021 Bulteau, Péré, Blanchin, Poulet, Brunelin, Sauvaget and Sébille. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Objectif

Le but de ce travail est de mieux comprendre la façon dont les patients perçoivent l'évolution de leur symptomatologie dépressive et éventuellement s'y adaptent. Nous avons dans l'article 1 donné un rationnel pour la survenue du response shift au cours du traitement des états dépressifs. La littérature suggère en effet que le response shift peut varier en intensité selon les dimensions de l'épisode pathologique, et peut impacter la détection de l'effet réel des interventions médicales dans différentes directions (sur- ou sous-estimation) (Carolyn E. Schwartz et al., 2006). Notre hypothèse est que le changement de perception de la symptomatologie dépressive par les patients pourrait être différente entre différents groupes de traitement (à l'instar de ce que Fokkema et al., ont étudié avec la comparaison antidépresseurs/psychothérapie), soit parce que les antidépresseurs et la rTMS agiraient différemment sur les capacités cognitives de reappraisal du sujet (il n'est en effet pas certain que l'évaluation des schémas cognitifs dysfonctionnels ne concernent que les psychothérapies), soit parce que des événements (externes ou intrapsychiques) survenant en cours de traitement, et donc non contrôlés par la randomisation initiale, pourraient amener les patients à réapprécier autrement leurs symptômes en dehors de l'effet intrinsèque du traitement. Plus précisément, nous supposons que le changement sur la variable latente (la dépression) pourrait être sur- ou sous-estimé dans certains groupes et ainsi complexifier l'interprétation de l'efficacité respective des traitements jugée d'après un auto-questionnaire (biais de mesure). Nous recherchons ce phénomène au niveau des dimensions considérant qu'elles ne reflètent pas les mêmes processus psychopathologiques et n'ont pas le même impact sur la perception du fonctionnement au quotidien ou sur la perception de soi par exemple.

Il est difficile a priori de préjuger de quel type de RS il s'agirait compte tenu du peu d'études menées pour la dépression (bien que la recalibration soit a priori plus fréquente dans la littérature), ni même sur quelle dimension le RS interviendrait (bien que nous supposons que les processus de référence à soi négative puissent être concernés comme souligné dans l'article 2). Déterminer un niveau moyen de response shift par dimension et par groupe de traitement nous a paru intéressant car cette « granularité » pourrait nous aider à éclairer l'impact potentiel des traitements (et la manière dont ils sont délivrés) sur des aspects différents d'une pathologie complexe et hétérogène (biais émotionnels et cognitifs, représentation de soi et de ses propres performances). Dans une optique de personnalisation, une analyse du RS au niveau des items serait évidemment encore plus fine et pourrait être envisagée à l'avenir.

Nous avons retenu l'utilisation des SEM permettant de prendre en compte la non-invariance de la mesure entre les patients traités par rTMS, venlafaxine ou une combinaison des deux, entre deux temps de mesures : avant traitement et après 4 semaines de traitement. Cette méthode permet de détecter tous les types de RS ainsi que leur amplitude au niveau des dimensions. C'est la seule méthode qui permet d'évaluer les 3 types de RS, les autres méthodes pouvant détecter 1 voire 2 types de RS différents (then-test et méthode basée sur le modèle de Rasch (Rasch Measurement Theory ou RMT) : recalibration ; méthodes basée sur la théorie de réponse aux items (Item Response Theory ou IRT) : repriorisation et recalibration). Toutes les méthodes ne permettent pas d'ajuster sur le response shift, c'est-à-dire évaluer les différences de changements entre les groupes sur la variable latente en prenant en compte le response shift détecté. Les méthodes le permettant sont le then-test, les SEM, les modèles d'IRT et de RMT (Sébille et al., 2021).

Présentation de la méthode d'analyse statistique basée sur les modèles à équations structurelles

Les SEM sont des systèmes d'équations permettant de mesurer des associations entre des variables non observées (dites variables latentes) et des variables observées ou manifestes (par exemple les scores des dimensions d'un questionnaire qui sont supposés refléter le niveau d'une variable latente). La formulation du SEM consiste à représenter en équation ou de façon graphique des relations causales hypothétiques entre variable latentes et manifestes comme illustré Figure 10. Dans un modèle SEM complet, il existe deux sous-modèles : le modèle de mesure liant les variables manifestes et les variables latentes (cadre pointillé en orange), et le modèle structurel qui lie les variables latentes entre elles (cadre pointillé en bleu).

Les SEM sont basés sur des relations causales hypothétiques entre ces variables latentes dans le modèle structurel qui pourront par la suite être estimées à partir des données observées. Les paramètres du modèle peuvent être fixés (à une valeur numérique choisie, typiquement zéro ou 1), libres (valeurs initialement inconnues puis estimées par le modèle) ou contraints (valeurs estimées mais contraintes à être équivalentes à un ou plusieurs autres paramètres).

Les modèles SEM permettent ainsi de tester la structure du modèle théorique et de comparer des modèles ayant des relations causales complexes. Le modèle structurel est estimé simultanément avec le modèle de mesure.

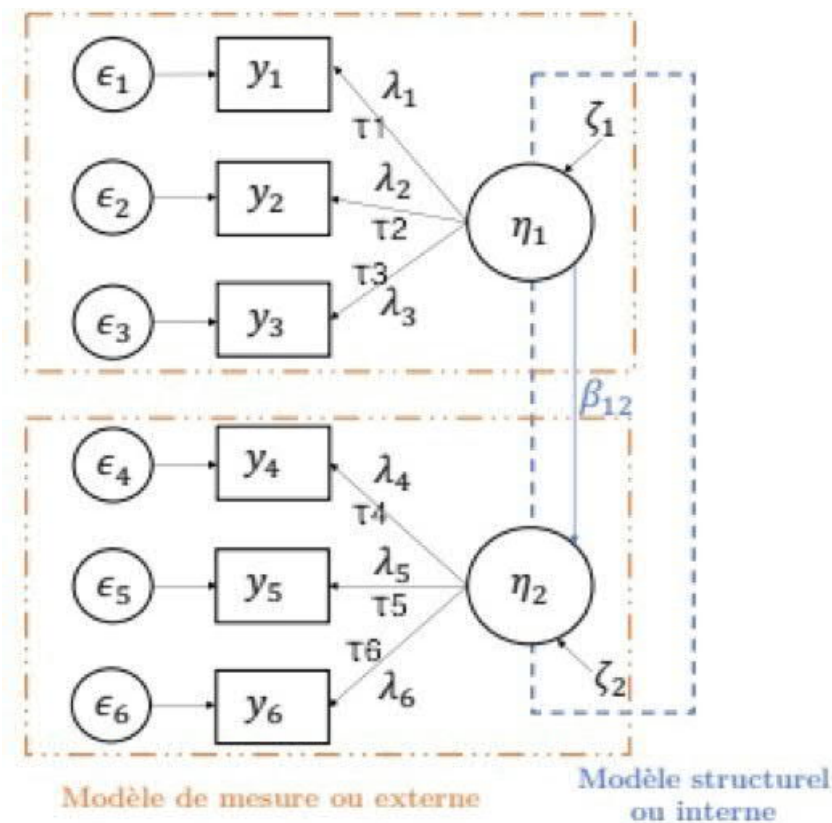


Figure 10. Exemple de représentation graphique du modèle de mesure longitudinal à deux temps de mesure (Auneau-Enjalbert, 2020)

η_i : variables latentes représentées par des cercles

y_i : variables manifestes utilisées pour représenter les variables latentes et représentées par des rectangles. Flèches unidirectionnelles : relation causale hypothétique, avec la pointe de la flèche pointée vers la variable influencée par l'autre variable

β_i : β_{12} est l'effet de la variable latente η_1 sur la variable latente η_2

ϵ_i : le terme correspondant à l'erreur de mesure associée à la variable manifeste y_i

ζ_i : termes d'erreurs associés aux variables latentes, aussi appelés erreurs résiduelles ou résidus des équations structurelles

λ_i : factors loadings correspondant à la pondération du lien entre variable manifeste et variable latente

τ_i : intercepts associés aux variables manifestes y_i représentant le niveau moyen de la variable observée

A partir de la représentation graphique d'un SEM, il est possible d'écrire les équations structurelles associées au modèle.

Ainsi, le modèle de mesure s'écrit $y = \tau_y + \Lambda_y \eta + \varepsilon$ où y est le vecteur des variables manifestes liées aux variables latentes, η le vecteur des variables latentes, τ_y le vecteur des intercepts associés aux variables manifestes, Λ_y la matrice des coefficients reliant y à η appelés factor loadings, ε le vecteur des erreurs de mesure associées à y . Chacune de ces composantes est centrée et distribuée normalement.

Le modèle structurel s'écrit $\eta = \tau_\eta + B\eta + \zeta$, où B est la matrice des coefficients représentant les effets des variables latentes sur d'autres variables latentes, et ζ représente les erreurs de mesure.

- **La reconceptualisation** est évaluée par un changement de *pattern* des factor loadings. Le concept étudié représenté par la variable latente η est défini par un ensemble (*pattern*, en anglais) de factor loadings nuls (i.e. ne représentant pas le concept étudié) et non nuls pour les deux temps de mesure. Si le *pattern* de factor loadings est différent entre les deux temps de mesure, une reconceptualisation a pu se produire.
- **La repriorisation** est évaluée par un changement de valeur des factor loadings. Si la valeur d'un factor loading d'une dimension (le poids de cette dimension pour rendre compte de la variable latente) change entre deux temps de mesure ($\lambda_j(t=1) \neq \lambda_j(t=2)$), cela suggère que l'importance de cette dimension pour mesurer le concept étudié a changé aux yeux du sujet entre les deux temps de mesure.
- **La recalibration** est définie comme un changement dans les normes internes de mesure du répondant (qui se traduit par une modification de l'interprétation des items (intitulés et/ou valeur)). Si la valeur des intercepts se modifie ($\tau_j(t=1) \neq \tau_j(t=2)$), cela signifie que les normes internes du sujet pour interpréter les options de réponse aux items (valeur et/ou intitulé) ont changé, et que ces changements affectent toutes les options de réponse avec la même intensité et dans la même direction. On parle alors de recalibration uniforme. Si le changement porte sur les variances résiduelles ($\varepsilon_j(t=1) \neq \varepsilon_j(t=2)$), cela suggère la présence d'une recalibration non-uniforme : les changements concernant l'évaluation des options de réponse sont devenus plus ou moins hétérogènes au cours du temps.

Etape 1 : spécification (ou formulation)

La première étape consiste à représenter (à l'aide d'une représentation graphique ou sous la forme d'équations) les relations causales hypothétiques entre variables observées et variables latentes, adaptées au questionnaire utilisé. Dans ce modèle longitudinal à deux temps de mesure, aucune contrainte d'invariance sur les paramètres associés au RS n'est appliquée, c'est-à-dire que les paramètres associés i) à la repriorisation (les factor loadings $\lambda(t)$ au temps t), ii) à la recalibration (les intercepts $\tau(t)$ pour la recalibration uniforme et les erreurs de mesure $\varepsilon(t)$ pour la recalibration non-uniforme) de toutes les dimensions sont estimés librement entre les deux temps de mesure. La reconceptualisation, évaluée par un changement de pattern des factor loadings, est détectée à cette étape. Dans cette procédure, Oort décrit que s'il n'est pas possible d'identifier une variable latente qui a la même signification pour le répondant au cours du temps, alors c'est que la reconceptualisation est trop forte, et qu'il n'est pas possible de poursuivre la procédure (Oort, 2005). Cependant, si un modèle avec un bon ajustement est trouvé, sans reconceptualisation, alors il est possible de poursuivre la procédure. L'évaluation de l'ajustement global du modèle doit être réalisée avant l'interprétation des estimations des paramètres. De nombreux indices d'ajustement ont été développés (West et al., 2012). Les principaux sont i) la statistique de test du χ^2 (testant l'hypothèse nulle H_0 : il n'y a pas de différence entre la matrice de covariance estimée du modèle et la matrice de covariance observée de l'échantillon), ii) le Comparative Fit Index (CFI) testant l'ajustement du modèle spécifié avec un modèle ne supposant pas de covariance entre les variables manifestes (plus la valeur est proche de 1 meilleur est l'ajustement), et iii) le Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) qui correspond à l'erreur d'approximation, c'est-à-dire le manque d'ajustement du modèle spécifié à la population (plus la valeur est proche de zéro, meilleur est l'ajustement). Le RMSEA est l'indice d'ajustement le plus courant avec divers seuils de qualité : excellent (RMSEA < 0.05), moyen (RMSEA entre 0.05 et 0.08), et mauvais (RMSEA > 0.08).

Etape 2 : Tester la présence globale de response shift

Pour tester la présence globale de RS, un modèle vérifiant l'hypothèse d'absence de response shift (modèle 2 : sans RS) est estimé. Dans ce modèle, des contraintes d'invariance sont appliquées telles que les paramètres associés au response shift ($\lambda(t)$, $\tau(t)$ et $\varepsilon(t)$) sont contraints à être égaux au cours du temps. L'ajustement du modèle 2 est alors comparé à celui du modèle 1 (modèle avec RS) à l'aide d'un test du rapport de vraisemblance en testant si la différence entre les deux modèles est significative.

- Si le test est significatif, l'ajustement du modèle 1 est meilleur que celui du modèle 2, ce qui suggère la présence de response shift. Dans ce cas, la procédure se poursuit avec l'étape 3, afin d'identifier les dimensions présentant du RS ainsi que les différentes formes de RS associées.
- Au contraire, un test non significatif suggère l'absence de RS et la procédure continue alors avec l'étape 4.

Etape 3 : Détection des formes de RS

Cette troisième étape est une étape itérative. A partir du modèle 2, la recalibration (uniforme et non-uniforme) et la repriorisation, sont détectées en vérifiant si l'ajustement du modèle 2 peut être amélioré, en libérant les contraintes sur les paramètres associés au RS ($\lambda(t)$, $\tau(t)$ et $\varepsilon(t)$), une par une, et dimension par dimension. Les différentes formes de RS sont testées de manière systématique, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de hiérarchie pour le test des paramètres liés au RS. Dans le modèle final obtenu (modèle 3 : avec RS), toutes les formes de RS détectées sont prises en compte. A chaque itération, c'est-à-dire à chaque fois qu'une contrainte est libérée et que le modèle est réestimé, l'amélioration de l'ajustement du modèle est testée par un test du rapport de vraisemblance, comparant le modèle contraint et le modèle avec la contrainte libérée et le modèle mis à jour le cas échéant. Si le modèle est correctement ajusté, les résultats pourront être interprétés (interprétation du modèle). S'il n'est pas suffisamment bien spécifié initialement (mauvais ajustement aux données) les sources d'inadéquation du modèle doivent être évaluées et le modèle testé à nouveau en utilisant les mêmes données. On parle alors de respécification du modèle. Le modèle peut alors être amélioré en contraignant certains paramètres libres ou en libérant certains paramètres fixes (Hu & Bentler, 1998).

Etape 4 : estimation du « changement réel » (true change)

Le modèle final est estimé (modèle 4) en tenant compte des différentes formes de response shift possiblement détectées au préalable. Le changement réel (ou *true change*) correspond à la différence de moyennes des variables latentes entre les deux temps de mesure.

Oort a proposé de calculer la taille d'effet du response shift en calculant la contribution du response shift au changement observé et en le standardisant (Oort et al., 2005). C'est ce que Mathilde Verdam appelle le « standardized response mean » (Verdam et al., 2017). Comme seules la repriorisation et la recalibration uniforme ont un impact sur le changement observé, habituellement on ne calcule des tailles d'effet au sens de Oort que pour ces deux types de response shift.

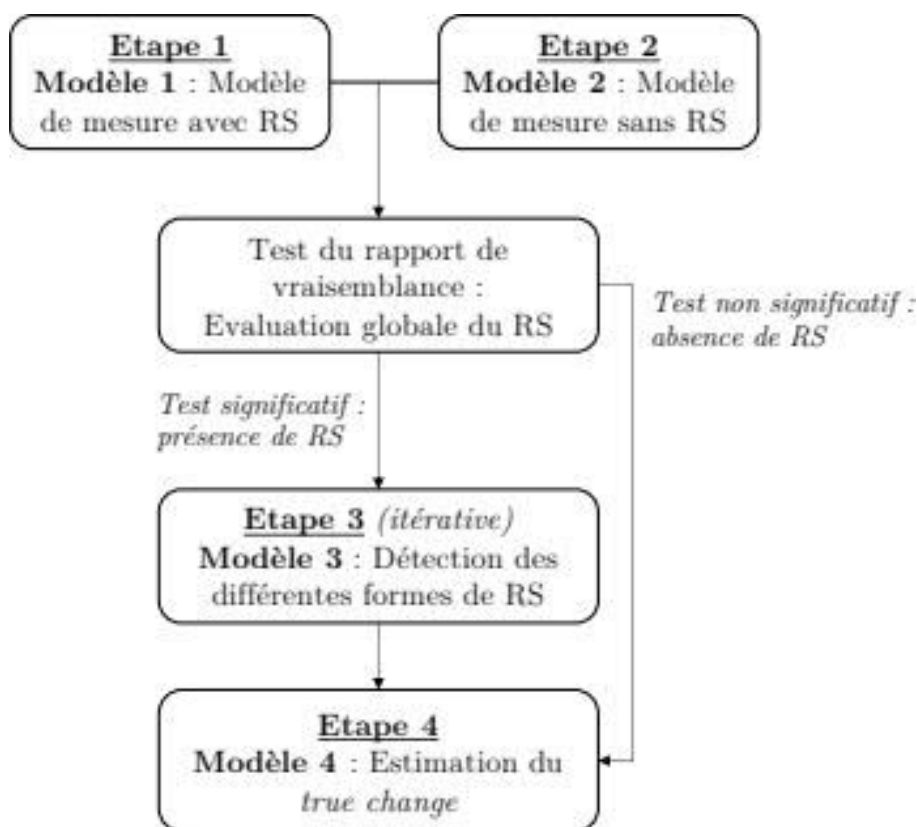


Figure 11. Etapes successive de la mise en œuvre du modèle SEM (Auneau-Enjalbert, 2020)

Résumé article 3

Considérant que la perception de l'évolution de la symptomatologie dépressive varie potentiellement selon le groupe (type de traitement et son effet sur la conscience des symptômes et la capacité de reappraisal) et au cours du temps, nous avons voulu savoir si la prise en compte du response shift pouvait influencer les conclusions lors de comparaisons inter-groupes basées sur les mesures observées sur les dimensions de la BDI-13. Il n'y a pas encore eu à ce jour d'étude portant sur l'impact du RS sur la comparaison entre la rTMS et un antidépresseur. La méthode de Oort a été appliquée. Elle suppose une relation linéaire entre la variable latente (le niveau de dépression) et les scores aux dimensions de la BDI-13 (variables observées). Cette relation est médiée par 3 paramètres : les factor loadings, les intercepts et les variances résiduelles. Les modèles à équation structurelle ont montré un bon ajustement (fit) avec les données de l'études comparant l'évolution de la BDI dans 3 groupes de traitements (rTMS+venlafaxine placebo, venlafaxine +rTMS placebo, ou une combinaison des deux traitements actifs) entre 2 temps de mesure (avant et après 4 semaines de traitement). Un modèle supposant une invariance de tous ces paramètres et donc l'absence de réponse shift est comparé à un modèle laissant tous ces paramètres libres d'évoluer. Lorsque ces deux modèles étaient comparés pour les groupes rTMS + venlafaxine placebo et rTMS + venlafaxine, aucune différence n'était constatée et l'absence de response shift a donc été supposée. Autrement dit, dans ces groupes l'évolution des dimensions de la BDI-13 telles qu'elles ont été cotées reflètent bien l'évolution du niveau moyen de dépression global.

En revanche, du response shift est détecté dans le groupe venlafaxine + rTMS placebo. Pour préciser quels types de RS sont présents, les paramètres du modèle contraint sont relâchés un à un et les modèles s'ajustant le mieux aux données sont retenus. Ainsi une recalibration uniforme (modifications de la valeur des intercepts) est mise en évidence sur la dimension référence à soi négative et une recalibration non-uniforme (modification de la valeur de la variance résiduelle) sur la dimension tristesse de l'humeur. Autrement dit, dans le groupe venlafaxine, à niveau de dépression équi-

valent, les sujets avaient tendance à coter plus sévèrement la dimension de référence à soi négative, et à avoir une façon de répondre plus homogène sur la dimension humeur triste.

Les tests d'interaction inclus dans un SEM multi-groupes montrent que quand le RS est pris en compte, le niveau de dépression est plus bas dans le groupe venlafaxine que dans les autres groupes avec une taille d'effet moyenne de 0.27 lorsque le modèle est appliqué sur l'ensemble de l'échantillon. En d'autres termes, ignorer le response shift aurait conduit ici à une sous-estimation légère de l'amélioration réelle de la dépression dans le bras venlafaxine active + rTMS placebo.

Plusieurs hypothèses sont envisagées pour tenter d'expliquer que les sujets dans ce groupe cotent plus fortement les items de référence à soi négative malgré un niveau de dépression plus bas : caractéristiques des sujets, différences de mécanisme de reappraisal selon le traitement. Concernant la plus grande homogénéité de cotation de la dimension humeur triste, elle pourrait correspondre à une amélioration de l'insight sur cette dimension en moyenne sur ce groupe. Toutefois, il est constaté que les interprétations de ces phénomènes sont encore très spéculatives en l'absence de recensement de facteurs explicatifs potentiels, à savoir les *antécédents et les mécanismes* à l'œuvre pour reprendre la terminologie du modèle théorique du response shift (Schwartz & Sprangers, 1999).

Title: Response shift effects in patient's assessments of their depression during treatment: insight from a rTMS versus Venlafaxine randomized controlled trial.

Authors :

Samuel BULTEAU^{1,2}, Myriam BLANCHIN¹, Morgane PERE³, Emmanuel POULET^{4,5}, Jerome BRUNELIN⁴, Anne SAUVAGET², Véronique SEBILLE^{1,3}

Affiliations

¹ U1246 SPHERE, University of Nantes, University of Tours, INSERM, Nantes, France

² CHU Nantes, Department of Addictology and Psychiatry, Nantes, France

³ CHU Nantes, Department of Methodology and Biostatistics, Nantes, France

⁴ INSERM-U1028, CNRS-UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, PSYR² Team, University of Lyon, CH Le Vinatier, Lyon, France.

⁵ Department of Emergency Psychiatry, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Corresponding author

Samuel Bulteau, CAPPJA Jacques-Prévert, Addiction Medicine and Liaison Psychiatry Department, Hôtel Dieu 3ème Nord, 1 Place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

E-mail: samuel.bulteau@chu-nantes.fr Tel: +33-

2.40.08.47.95 Fax: +33-2.40.08.47.98

Acknowledgments

STEP (Section for Transcranial Neuromodulation in Psychiatry of the French Association for Biological Psychiatry– AFPBN)

The princeps study was supported by the French Ministry of Health, PHRC 2007 (Pr Poulet). The sham venlafaxine was synthesized and delivered by Wyeth (Pfizer) laboratory.

Abstract (197 words)

Objectives: Patient-Reported Outcomes are crucial to assess treatment efficacy in randomized clinical trial (RCT) for Major Depressive Disorder (MDD). MDD self-assessment may vary over time depending on change in the meaning of patients' self-evaluation of depression, i.e. Response Shift (RS). Our aim was to investigate RS in different depression domains between different treatment groups.

Methods: The occurrence and type of RS was determined using Structural Equation Modeling applied to changes over time within 3 domains (Sad Mood, Performance Impairment, Negative Self-Reference) of the short-form Beck Depression Inventory (BDI-13) in a secondary analysis of a RCT on 170 patients with MDD treated by rTMS, venlafaxine or both.

Results: Recalibration RS was evidenced in the venlafaxine group within the Negative Self-Reference (NSR) and Sad Mood domains.

Conclusion: RS was shown to differ between treatment arms and self-reported depression domains in MDD. Ignoring RS would have led to a slight underestimation of self-reported depression improvement and would have masked that it differed between certain groups. Further investigations of

RS and advancing new methods are needed to gain more insights into self-reported change in trials for the treatment of depression.

Keywords (5): Response Shift-Depression-rTMS-venlafaxine-Patient-Reported Outcomes

INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) affects more than 300 million people, is the leading cause of years lost to disability, and has the highest burden of all mental health disorders worldwide ¹. Several treatments (pharmacology, psychotherapy, neurostimulation) have proven to be effective ², but there is still room for improvement before achieving personalized treatment regarding patient's characteristics. Moreover, taking into account Patient-Reported Outcomes (PROs) is crucial since clinician's assessment doesn't always reflect the patients' subjective feeling of recovery which is an essential treatment goal ^{3,4}. In addition, focusing on longitudinal changes in self-reported depressive sum-scores rather than global scores may be more informative concerning underlying psychopathological process and could have some clinical implications ⁵.

The efficacy of treatments for depression is mainly measured by comparing observed total scores on self-report inventories. However, changes in patient's frame of reference, understanding and appraisal of the content of self-rating scales, and awareness of the symptoms may yield confounded interpretation of comparative treatment efficacy. This phenomenon, called response shift, is defined as a change in the meaning of one's self-evaluation of a target construct that results from a change in one's internal standards (recalibration), a change in one's values/priorities (reprioritization), or one's definition of the target construct (reconceptualization) ⁶. Response shift can thus induce measurement bias in trials in which the main judgement criteria is a PRO but may also be considered in some cases as a useful additional information about change in appraisal or coping processes in face of the dynamic changes of the disease. Response shift is increasingly recognized and evidenced in different pathological context such as Alzheimer's disease or cancer ^{7,8}. Some studies focused specifically on response shift in psychiatric patients ⁹⁻¹³ and found some level of RS, notably in depression.

For example, in an influential clinical trial comparing antidepressants and psychotherapy (the sample of the National Institute Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program (n=155)), using scores on the Beck Depression Inventory, patients seemed to get better at assessing their level of depressive symptomatology after treatment than before. This effect was more prominent in the group treated by psychotherapy than the group receiving antidepressants. The authors concluded that RS limits the validity of comparisons between treatment groups ⁹. Adjusting for response shift is however necessary in obtaining unbiased estimations of depression level changes for assessing treatments efficacy measured by self-rated outcomes in MDD and may in addition allows gaining more insight into coping or reappraisal process over time ¹⁴.

To date no study has investigated response shift when comparing pharmacotherapy and rTMS in depression. It is thus unknown yet whether medication or brain stimulation could have a differential impact on symptomatology reappraisal during treatment, and especially the first 4 weeks which corresponds commonly to treatment delay of action at the acute phase. Our hypothesis is that it may exists, from the patient's perspective and over time, some differences between groups in the perception of the level of depression, on several dimensions of the disease (reflected by sum-scores).

The current study aimed at investigating response shift occurrence, type and magnitude during treatment within a secondary analysis of the largest frenchmulticenter randomized controlled clinical trial for treatment-resistant depression (TRD) comparing venlafaxine and rTMS.

METHOD

Study design and participants

In the princeps study, three treatment strategies were compared (active rTMS; active venlafaxine; and a combination of both) (Brunelin et al., 2014). Overall, 170 patients were randomized. All participants presented with a single episode or recurrent unipolar non-psychotic major depressive disorder, according to the DSM IV-TR criteria and confirmed by a psychiatrist during a structural interview using the MINI 5.0. The adult participants had to present a score >20 on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) after the failure of at least one antidepressant treatment delivered at

an efficacious dosage for at least 6 weeks. The exclusion criteria were: other axis I disorders (except for anxiety disorders) including substance use disorder (except nicotine); somatic or neurological disorders; failure to respond to venlafaxine during the current depressive episode; pregnancy; rTMS contraindications.

Patient characteristics

Most of the patients were female (66%) and were less than 65 years old (84%) with a mean age of 54 +/- 11 (SD) years. Patients had severe and difficult to treat depressive episodes. Indeed, the sample was characterized by treatment resistance (> 2 treatment lines on average), long lasting episode duration (mean 19 months), suicidality (41% committed suicide attempt(s)), severe functional impairment (49% had long term illness exemption), frequent family history of mood disorders (59%), and frequent comorbidities, including mainly anxiety (24%) and personality disorders (30%).

Treatment

To evaluate the clinical effect of rTMS or venlafaxine or a combination of both, the patients were randomly allocated to a group receiving either: i/ active rTMS combined with active venlafaxine (n = 55), or ii/ active rTMS combined with placebo venlafaxine (n = 60), or iii/ sham rTMS combined with active venlafaxine (n = 55). Stimulation consisted in 1 Hz low frequency rTMS (LF-rTMS) applied over the right dorsolateral prefrontal cortex at an intensity of 120% of the resting motor threshold. Patients received one session per day for at least 2 and up to 6 weeks until remission (10 to 30 sessions). One session consisted in delivering 6 trains of 1-min duration separated by 30-sec inter-train “off” periods (360 pulses/day). Active venlafaxine was initiated 3 days before the first rTMS session (75 mg/day for 3 days) and maintained for 4 weeks from the first day of the rTMS session (150 mg/day). When necessary, based on the clinical judgment of the blind investigator, the dose could be increased to 225mg/day for the next 2 weeks.

Measures of depression

The depressive symptoms were self-reported by patients each week with the 13-items short form of Beck Depression Inventory (BDI-13)¹⁵. Higher scores on BDI-13 reflect higher levels of depression. The BDI-13 was translated into French¹⁶ and its structural validity¹⁷ and concurrent validity¹⁸ were assessed many years ago on small samples of depressed patients (45 and 50 patients, respectively). No recent studies have comprehensively assessed the validity of the French version of the BDI-13. Hence, the structure of the BDI-13 has been investigated in this sample using a confirmatory factorial analysis (CFA) prior to the RS analysis (details provided in a previous publication⁵).

Response shift analysis

The Oort's procedure based on Structural Equation Models - SEM¹⁹, enabling detecting and quantifying the three types of RS (i.e. recalibration, reprioritization, and reconceptualization) was used. SEM were fitted to the data to detect and quantify RS effects and to estimate longitudinal depression change adjusted, if appropriate, for RS between baseline (randomization) and W4 (4 weeks after randomization), for each sum-score mean successively. To account for missing data, all models were estimated using Maximum Likelihood with Missing Values method (MLMV). SEM models assume a linear relationship between the latent variable of depression and the domain scores of the BDI-13 scale. This relationship is modeled with three parameters: factor loadings, intercepts and residual variances. In case of longitudinal measurement invariance (i.e., no RS), these parameters are invariant over time meaning that observed scores change is fully explained by latent change (change in depression). Changes in these parameters are assumed to be indicative of RS. The longitudinal measurement invariance of these parameters is investigated using the procedure proposed by Oort¹⁹.

This 4-step procedure, based on longitudinal SEM between two times of measurement, is able to detect and account for different types of RS, operationalized as follows: change in patterns of factor loadings (reconceptualization), change in values of factor loadings (reprioritization or RP), intercepts (uniform recalibration or UR), and residual variances (non-uniform recalibration or NUR). Reconceptualization wasn't assessed in this study as it is only possible in multidimensional models (i.e. analysing all sum-scores together).

In step 1, an appropriate measurement model (model 1) is established in which no constraints on parameters related to RS over time are imposed. Namely, the factor loadings, intercepts and residual variances of all BDI-13 domains are non-invariant over time. Good (acceptable) fit was indicated by the following criteria: Root Mean Square Error of Approximation or RMSEA ≤ 0.05 (0.08), and comparative fit index or CFI ≥ 0.97 (0.95) ²⁰.

In step 2, all RS parameters are constrained to be equal over time constituting a model assuming no RS, i.e., longitudinal measurement invariance on all BDI-13 domains (model 2). The fit of model 2 and of model 1 are compared using a Likelihood Ratio Test (LRT). If the LRT is significant, a global occurrence of RS is assumed and the procedure goes on to step 3 to identify the types of RS on the affected BDI-13 domains. Step 3 consists in a step-by-step improvement of model 2 by relaxing one-by-one RS parameters constraints leading to model 3 accounting for all detected RS. In step 4, the final model (last updated model 3 if the LRT was significant, model 2 otherwise) allows assessing differences in latent variable means across time, adjusted for the detected RS if appropriate, to evaluate longitudinal change in depression.

The Oort's procedure was performed separately in each group to identify occurrence and type of response shift. A longitudinal multi-group SEM, including all RS effects previously detected according to group membership was subsequently performed to estimate treatment effects on depression change adjusted for RS. We assumed no difference in RS parameters between groups at baseline in relation to randomization. All analyses were performed with Stata 16.

RESULTS

Structure of the BDI-13

The structure of the BDI-13 in this sample has been investigated previously ⁵ and was composed of 3 domains: Sad Mood (including item 1: sadness, item 2: pessimism), Negative Self-Reference (item 3: sense of failure; item 5: culpability; item 6: self-disgust; item 7: suicidal tendencies; item 10: negative self-image), and Performance Impairment (item 4: dissatisfaction; item 8: social withdrawal; item 9: indecision; item 11: working difficulties; item 12: fatigability). For the RS analysis, the scores of Sad Mood, Negative Self-Reference and Performance Impairment (observed variables represented as squares in Figure 1) were assumed to reflect a unique depression factor (latent variable represented as a circle in Figure 1) at each time of measurement. A longitudinal CFA performed on all groups indicated a good fit ($RMSEA < 0.001$, $CFI = 1.000$). This structure, named the depression SEM model, was used for RS detection in each group separately.

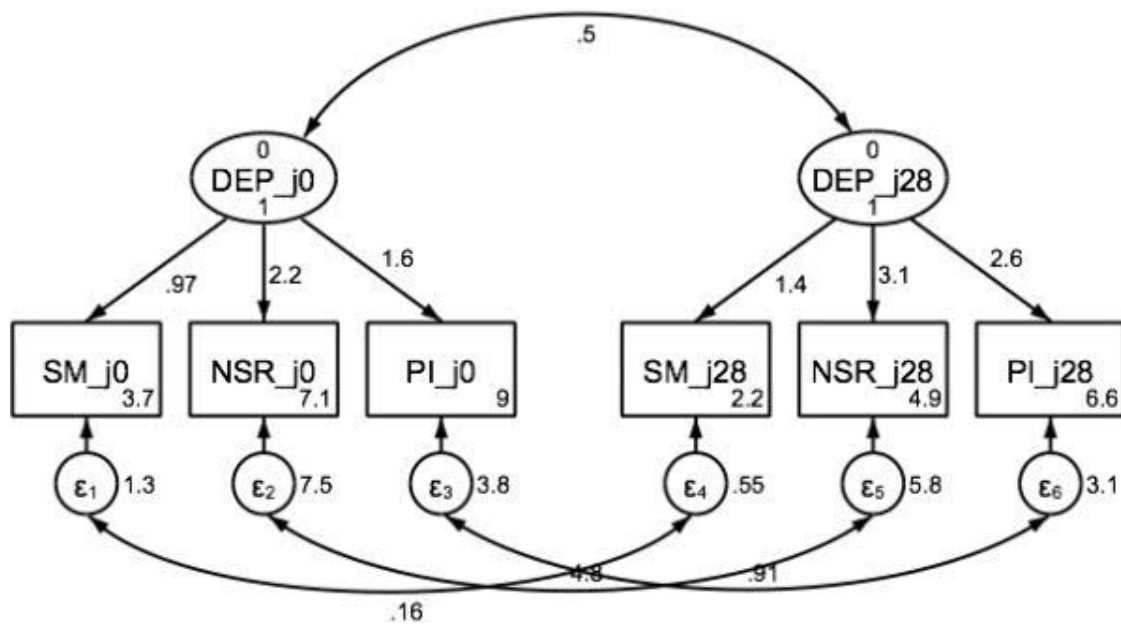


Figure 1: Measurement model: longitudinal SEM, all groups together.

Fit indices: $\chi^2=4.66$, $df=5$, $p=0.000$, $RMSEA=0$, $AIC=3560.33$, $CFI=1.000$, $TLI=1.003$

Circles represent latent variables, squares represent observed variable. Double-sided arrows represents correlations between variables.

_j0: variable at baseline, _j28: variable at week 4, DEP: depression, SM: Sad Mood, NSR: Negative Self-Reference, PI: Performance Impairment

- Group 1 (rTMS + venlafaxine) and group 2 (rTMS + venlafaxine placebo)

The same results were obtained in these two groups regarding the response shift analysis. In step 1, the Group depression SEM model showed a good fit as indicated in Table 1 (RMSEA < 0.001, CFI = 1.000). The LRT of step 2 was not significant. Hence, no overall RS was assumed in these groups. The final model of step 4 was thus model 2, a model assuming no RS.

- Group 3 (rTMS placebo + venlafaxine)

In step 1, the depression SEM model showed a good fit as indicated in Table 1 (RMSEA = 0.026, CFI = 0.998). The LRT of step 2 was significant ($p = 0.0103$). Step 3 was then performed to identify the BDI-13 domains affected by RS and the type of RS. In the first iteration of step 3, model 2 was most improved by relaxing the equality constraint on residual variances of Sad Mood. In the second iteration, the model was improved by relaxing the equality constraint on intercepts of Negative Self-Reference.

The third iteration showed no more possibility of improving the model, hence stopping the detection of RS. Consequently, the final model of step 4 was accounting for non-uniform recalibration on Sad Mood (changes in residual variances) and uniform recalibration on Negative Self-Reference (changes in intercepts) to estimate treatment effects on depression change.

	chi2	df	pvalue	RMSEA	CFI	LRT model 2 vs model 1					
rTMS + venlafaxine (N=54)											
Model 1	1.86	5	0.868	0	1	stat	df	pvalue			
Model 2	14.14	12	0.292	0.058	0.982	12.28	7	0.0918			
Model 4	14.14	12	0.292	0.058	0.982						
rTMS + venlafaxine placebo (N=58)											
Model 1	4.09	5	0.536	0	1	stat	df	pvalue			
Model 2	15.21	12	0.230	0.067	0.963	11.12	7	0.1334			
Model 4	15.21	12	0.230	0.067	0.963						
rTMS placebo + venlafaxine (N=54)											
Model 1	5.19	5	0.393	0.026	0.998	stat	df	pvalue			
Model 2	23.60	12	0.023	0.133	0.887	18.41	7	0.0103			
Model 3	NURC SM			0.092	0.950						
URC NSR									16.14	11	0.136
									11.46	10	0.323
Model 4	11.46	10	0.323	0.052	0.986						
Model 2	23.60	12	0.023	0.133	0.887	18.41	7	0.0103			
Model 3	NURC SM			0.092	0.950						
URC NSR									16.14	11	0.136
									11.46	10	0.323
Model 4	11.46	10	0.323	0.052	0.986						

Table 1: Fit indices for each group and each step of response shift analysis. Likelihood ratio tests (LRT) are also reported.

NURC SM: non-uniform recalibration on sad mood domain, URC NSR: uniform recalibration on negative self-reference domain, df: degrees of freedom, RMSEA: root mean square, RMSEA<0.05. Criteria of good (acceptable) fit: root mean square error of approximation or RMSEA $\leq$ 0.05 (0.08), and comparative fit index or CFI $\geq$ 0.97 (0.95).

Estimates from the multi-group SEM model accounting for non-uniform recalibration on Sad Mood and uniform recalibration on Negative Self-Reference in the rTMS placebo + venlafaxine group are reported in Figure 2. This model showed acceptable fit (RMSEA = 0.054, CFI = 0.971). For the rTMS placebo + venlafaxine group, the intercept of Negative Self-Reference increased over time meaning that these patients tended to report higher scores of Negative Self-Reference on average compared to baseline, given similar depression levels over time. Hence, after 4 weeks of treatment, patients receiving rTMS placebo + venlafaxine tended to report more intense perceived symptoms within the Negative Self-Reference domain. Furthermore the residual variance (i.e. the variance that is not explained by the latent variable) of Sad Mood decreased over time.

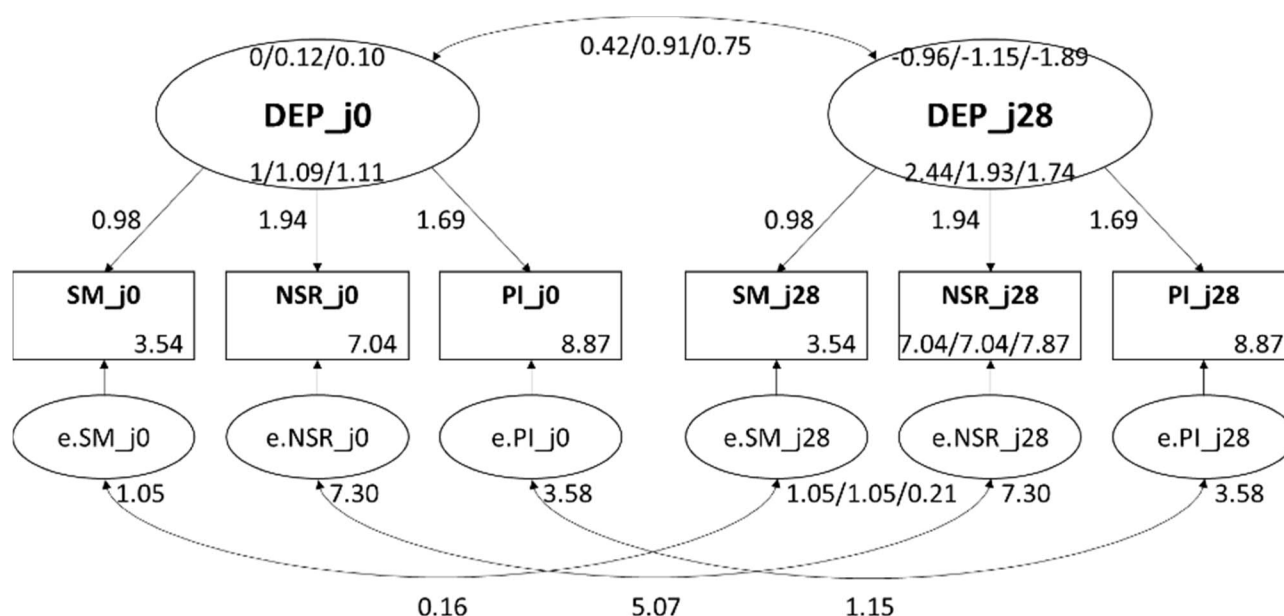


Figure 2: Longitudinal SEM model of the response shift analysis.

Estimates from the final model of the analysis, for each group respectively (rTMS + venlafaxine, rTMS + venlafaxine placebo, rTMS placebo+ venlafaxine) if separated by a slash or equal across groups otherwise. Fit: $\chi^2=62.903$, ddf=54, $p=0.190$, RMSEA=0.054 [0.000,0.104], AIC=3575.089, CFI=0.971, TLI=0.976

Circles represent latent variables, squares represent observed variable. Double-sided arrows represent correlations between variables.

_j0: variable at baseline, _j28: variable at week 4, DEP: depression, SM: Sad Mood, NSR: Negative Self-Reference, PI: Performance Impairment

Effects of group and time on depression change, accounting or not for RS, are presented in Table 2. The following results were similar whether or not RS was adjusted for. For instance, and as expected in a randomized study, adjusted mean estimates of depression showed that all groups started from the same level of depression on average (i.e., test of group effect not significant). The test for time effect was significant in each group showing that depression significantly decreased in all groups. Moreover, decrease in depression was the same (interaction test with time not significant) in Group 1 (rTMS + venlafaxine) and Group 2 (rTMS + venlafaxine placebo). Contrariwise, the interaction test (Group 3 vs Group 1) was significant and indicated that the level of depression had a larger decrease (time-effect), on average, in Group 3 (rTMS placebo + venlafaxine) than in Group 1 (rTMS and venlafaxine). The following results were however different according to RS adjustment.

When RS was accounted for, the interaction test (Group 3 vs Group 2) was significant and indicated that the level of depression had a moderate larger decrease, on average, in Group 3 (rTMS placebo + venlafaxine) than in Group 2 (rTMS + venlafaxine placebo). However, this interaction test was no longer significant when RS was not accounted for (Table 2). The estimates of the change in the mean level of depression appear in Figure 3, when RS was accounted for (Figure 3A) or not (Figure 3B).

	RS-adjusted model*				No response shift assumed			
	estimate	s.e.	chi2	pvalue	estimate	s.e.	chi2	pvalue
Time effect								
Group 1 (rTMS + venlafaxine)	-0.96	0.32	8.94	0.0028	-0.97	0.32	9.33	0.0023
Group 2 (rTMS + venlafaxine placebo)	-1.27	0.27	21.71	0	-1.28	0.27	22.32	<0.0001
Group 3 (rTMS placebo + venlafaxine)	-1.99	0.37	28.95	0	-1.83	0.35	27.28	<0.0001
Overall group effect at baseline			0.30	0.8626			0.21	0.9006
Time*group interaction								
Group 2 vs Group 1	-0.32	0.36	0.78	0.3764	-0.31	0.36	0.74	0.3912
Group 3 vs Group 1	-1.03	0.41	6.46	0.0110	-0.85	0.39	4.7	0.0301
Group 3 vs Group 2	-0.72	0.33	4.61	0.0317	-0.55	0.32	2.87	0.0905

Table 2: Estimates from the multi-group SEM model accounting for RS or not *

model adjusted for non-uniform recalibration on Sad Mood and uniform recalibration on Negative Self-Reference in the rTMS placebo + venlafaxine group

Time effect: depression mean difference over time for a given group,

Group effect: depression mean difference across groups at a given time.

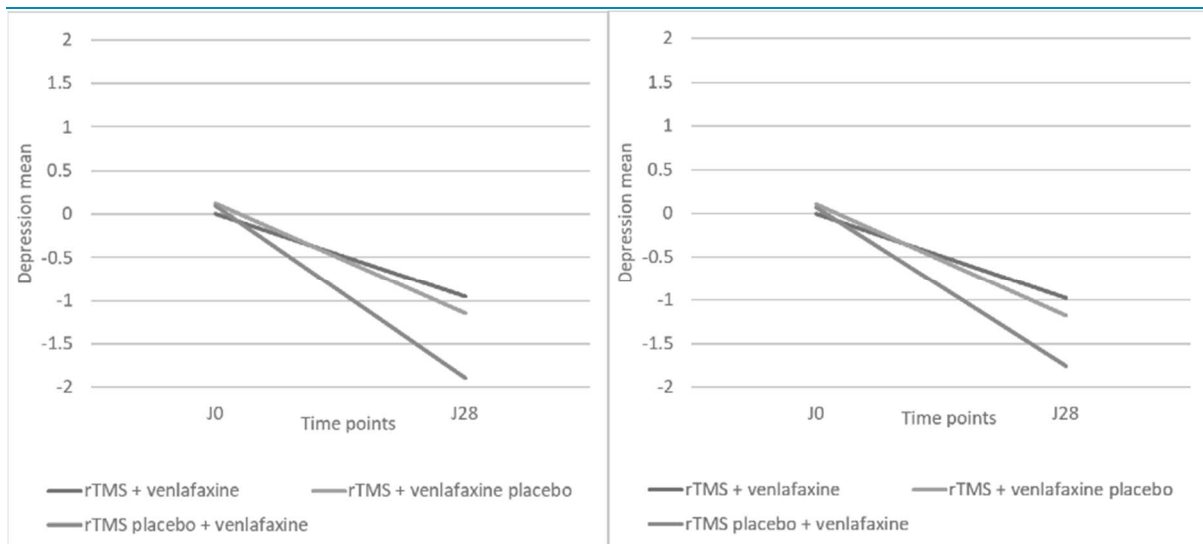


Figure 3: Latent variable (depression) mean change over time by treatment group.

A: Response shift accounted for, B: Response shift not accounted for.

DISCUSSION

We tested the occurrence of response shift between baseline and after four weeks in self-reported depressive symptomatology in adults suffering from difficult-to-treat and long-lasting depression across an acute treatment phase. The main results are that RS was only evidenced in the group of patients who received active venlafaxine combined with placebo rTMS. No RS was found in patients who received active rTMS combined with either active venlafaxine or its placebo. Levels of depression decreased significantly in all groups, regardless of whether RS was accounted for or not. However, ignoring RS in the active venlafaxine + rTMS placebo group, (i.e. ignoring changes in the self-rating of BDI-13 due to changes in disease perception and reappraisal) would have led to a mild underestimation of real depression improvement. Moreover, decrease in depression according to self-reported BDI-13 could have been wrongly assumed to be similar in Group 3 and Group 2.

These results draw the attention on RS potential to interfere with interpretation of changes in PROs during treatment comparisons and suggest that RS analysis should be considered before drawing any definite conclusion on treatment efficacy differences between groups when relying on self-reported data, which is in line with previous published data ^{9–12}. Of note, in our sample, the main

type of RS effect that could be evidenced was uniform and non-uniform recalibration in the active venlafaxine + rTMS placebo group.

The decrease in residual variance, i.e., non-uniform recalibration, could reflect less heterogeneity in individual responses on Sad Mood appraisal at W4 as compared to baseline. It may also be that patients with improvement in depression level get better at assessing their levels of depressive symptoms in a more homogeneous way⁹. Of note, non-uniform recalibration does not impact the estimation of change in depression as other types of RS can.

Interestingly, after 4 weeks of treatment, uniform recalibration was detected for the Negative Self-Reference sum-score (including items such as: feelings of failure, guilt, disappointment, ugliness, auto-aggressive and suicidal thoughts) in the venlafaxine group only. Uniform recalibration corresponds to the change in the respondent's internal standards of measurement. In other words, patients tended to report slightly higher ratings on the BDI-13 Negative Self-Reference domain after 4 weeks as compared to baseline, given a similar mean depression level over time.

Several paths of explanation of such an overrating of self-rated symptoms related to negative self-reference processing in this group may be put forward. First, after 4 weeks of medication, we could hypothesize that the reduction of psychomotor retardation may have improved insight and consecutively their ability to respond to the items²¹. Second, explanations of the difference in RS between groups could be related to the Sprangers and Schwartz theoretical model which posit that RS may be triggered by *mechanisms* (e.g. coping and emotional regulation strategies such as post-traumatic growth, social comparison) in response to a *catalyst* (a salient health event, e.g. initiation of treatment). *Antecedents* (stable or dispositional characteristics, e.g. symptoms duration, resistance to change, age) can also have direct and indirect effects on potentiating RS. In our study, RS could be due to differences in treatments effects on unmeasured coping strategies or unknown environmental/social events during treatment.

We also could hypothesize that reappraisal mechanisms may be impacted differently by rTMS or medications and that there may exist a differential effect of treatments on automatic implicit emotional regulation and explicit controlled emotional regulation, namely reappraisal²². One can hypothesize that venlafaxine could have induced an early improvement in negative affect regulation (bottom-up effect) explaining larger improvement in depression level but with less action, at 4

weeks, on cognitive reappraisal of one's own negative perception explaining overrating of items related to negative self-image ^{23,24}.

Changing the content of automatic thoughts may take more time as observed in cognitive behavioral therapy. Putatively, rTMS targeting cognitive control network and inhibiting ruminations may have had earlier effect on reappraisal in treatment course, explaining that no RS was evidenced on Negative Self-Reference in rTMS + venlafaxine group. Nevertheless, this remains highly speculative.

Perspectives: methodological advances

First, a comprehensive pre-therapeutic evaluation could help the interpretation of RS in subgroups of patients. This evaluation should consider:

-Antecedents : genetic background, traumatic events in early life, temperament and personality traits (attentional, emotional and mnesic negative bias, attitude toward emotion, cognitive (in)flexibility), internalized self-image (stigma, shame...), insight/alexithymia, age of disease onset, resistance to change, episode duration and severity, self-focus intensity, executive functioning, comorbidities, perception of the future and expectations concerning treatment, coping style, resilience capacities. This baseline comprehensive evaluation may allow an adequately search for covariates associated with RS onset and propose patient-centered cognitive reappraisal therapies in addition to medication or brain stimulation to sustain re-association of affects and thoughts.

Mechanisms: degree of disease acceptation, level of concordance between internalized self-image and perceived feed-back from the environment, changes within insight, executive functions, attentional, emotional and mnesic negative bias, self-focus intensity, and coping style.

Indeed our belief is that ipseity (the sense/awareness of subjective identity continuity at the phenomenological level) is endangered by life stress and failures. We hypothesize that in healthy people this ipseity is strengthened by an adequate balance and coherence between positive internalized self-defining memories (internal referential) and actual positive feed-backs resulting from engagement in goal-directed behavior in the environment (external referential). In depression we posit that the update of subjective identity is impaired by negative repeated feed-backs from the environment associated with avoidance. Ipseity (relying on the update of one own's definition/perception) is maintained throughout excessive increased self-focus depending on the internal referential (coun-

terbalancing disengagement from the environment, i.e. the external referential). If internal referential is negative (due to previous negative life experience, and internalized stigma), this leads to increasing negative self-reference that in turn increase withdrawal. This pathological process can worsen until psychotic or suicidal thoughts arise. This model calls for novel methodologies able to track prospectively in real time both engagement in the environment and changes in self-referencing processes.

Second, defining the adequate time frame for RS assessment is unknown in MDD. Whether RS is a continuous process or can appear paroxysmally depending on some mechanisms is still undetermined.

Third, it would be valuable to change the level of analysis from sum-score level (as performed here) to item-level analysis to capture more closely negative self-referencing process (emotional regulation, self-perception reappraisal, and self-definition) and to allow a better discrimination between them. Recent methods coming from Rasch Measurement Theory for item-level RS detection which were validated with simulation studies could be used.

Limitations

Sample size was limited for a SEM analysis but those results remain important since many randomized controlled trials comparing different therapeutic approaches in treatment-resistant depression, and especially medication and rTMS are in this range of number of patients included. This sample was indeed large for a rTMS study. Moreover, determining the adequate number of subjects needed for RS analyses remains unknown to date and our study may not have been powered to detect all RS effects. Sample size also precludes adjusting results on the basis for example of resistance level or other characteristics.

Of note, group-level SEM analyses were performed where RS is assumed to be homogeneous within a treatment arm, which is a restrictive and potentially unrealistic assumption. New methods still need to be advanced to explore inter-individual variation in RS.

CONCLUSION

In summary, our results strengthen the assumption that RS may be occurring in trials for MDD and may differ between treatment arms and self-reported depression domains. Further investigations of RS in MDD and advancing new methods are needed to gain more insights into self-reported changes of depressive symptomatology over time.

Informed Consent

“Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

Ethical approval: “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

References

1. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515(7526):181. doi:10.1038/515180a
2. Patten SB. Updated CANMAT Guidelines for Treatment of Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016; 61 (9): 504-505. doi:10.1177/0706743716660034
3. Zimmerman M, Martinez J, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA. Why do some depressed outpatients who are not in remission according to the hamilton depression rating scale nonetheless consider themselves to be in remission? *Depress Anxiety*. 2012;29(10):891-895. doi:10.1002/da.21987
4. Cohen RM, Greenberg JM, IsHak WW. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression to measure treatment impact and recovery in MDD. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(3):343-350. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.286
5. Bulteau S, Péré M, Blanchin M, et al. Higher Negative Self-Reference Level in Patients With Personality Disorders and Suicide Attempt(s) History During Biological Treatment

- for Major Depressive Disorder: Clinical Implications. *Front Psychol.* 2021;12:631614. doi:10.3389/fpsyg.2021.631614
6. Sprangers MA, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1982. 1999;48(11):1507-1515. doi:10.1016/s0277-9536(99)00045-3
 7. Wang X, Xu X, Han H, et al. Using structural equation modeling to detect response shift in quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2019;31(1):123-132. doi:10.1017/S1041610218000595
 8. Murata T, Suzukamo Y, Shirowa T, et al. Response Shift-Adjusted Treatment Effect on Health-Related Quality of Life in a Randomized Controlled Trial of Taxane Versus S-1 for Metastatic Breast Cancer: Structural Equation Modeling. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2020; 23(6):768-774. doi:10.1016/j.jval.2020.02.003
 9. Fokkema M, Smits N, Kelderman H, Cuijpers P. Response shifts in mental health interventions: an illustration of longitudinal measurement invariance. *Psychol Assess.* 2013;25(2):520-531. doi:10.1037/a0031669
 10. Nolte S, Mierke A, Fischer HF, Rose M. On the validity of measuring change over time in routine clinical assessment: a close examination of item-level response shifts in psychosomatic inpatients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2016;25(6):1339-1347. doi:10.1007/s11136-015-1123-3
 11. Carlier IVE, van Eeden WA, de Jong K, et al. Testing for response shift in treatment evaluation of change in self-reported psychopathology amongst secondary psychiatric care outpatients. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2019;28(3):e1785. doi:10.1002/mpr.1785
 12. Smith D, Woodman R, Harvey P, Battersby M. Self-Perceived Distress and Impairment in Problem Gamblers: A Study of Pre- to Post-treatment Measurement Invariance. *J Gambl Stud.* 2016;32(4):1065-1078. doi:10.1007/s10899-016-9598-6
 13. Wu P-C. Response Shifts in Depression Intervention for Early Adolescents. *J Clin Psychol.* 2016;72(7):663-675. doi:10.1002/jclp.22291
 14. Bulteau S, Sauvaget A, Vanier A, et al. Depression Reappraisal and Treatment Effect: Will Response Shift Help Improve the Estimation of Treatment Efficacy in Trials for Mood Disorders? *Front Psychiatry.* 2019;10:420-420. doi:10.3389/fpsyg.2019.00420

15. Beck, Beamesderfer. Assessment of Depression: The Depression Inventory. Psychological Measurements in Psychopharmacology. Mod. Probl. in Pharmacopsychiatry. Mod Probl Pharmacopsychiatry. 1974;(7):151-159.
16. Delay J, Pichot P, Lempérière T, Mirouze R. [THE NOSOLOGY OF DEPRESSIVE STATES. RELATION BETWEEN ETIOLOGY AND SEMEIOLOGY. 2. RESULTS OF BECK'S QUESTIONNAIRE]. L'Encephale. 1963;52:497-504.
17. J. Cottraux. Depressive Cognitions of obsessive-compulsive patients: A factorial analysis of the shorter form of the Beck depression inventory. In: Cognitive Therapy: An Update. Popu Press. C. Perris & M. Eisemann, eds; 1988.
18. Collet L, Cottraux J. [The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlöcher's retardation scale]. L'Encephale. 1986;12(2):77-79.
19. Oort FJ. Using structural equation modeling to detect response shifts and true change. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2005;14(3):587-598.
20. Schermelleh-Engel K, Moosbrugger H, Müller H. Evaluating the Fit of Structural Equation Models: Tests of Significance and Descriptive Goodness-of-Fit. Measures Methods of Psychological Research. 2003:23-74.
21. Silva R de A da, Mograbi DC, Camelo EVM, Santana CMT, Landeira-Fernandez J, Cheniaux E. Clinical correlates of loss of insight in bipolar depression. Trends Psychiatry Psychother. 2017;39(4):264-269. doi:10.1590/2237-6089-2017-0007.
22. Braunstein LM, Gross JJ, Ochsner KN. Explicit and implicit emotion regulation: a multi level framework. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017;12(10):1545-1557. doi:10.1093/scan/nsx096
23. Philip NS, Carpenter SL, Ridout SJ, et al. 5Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation to left prefrontal cortex for major depression. J Affect Disord. 2015;186:13-17. doi:10.1016/j.jad.2014.12.024
24. Korb AS, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. Rostral anterior cingulate cortex activity and early symptom improvement during treatment for major depressive disorder. Psychiatry Res. 2011;192(3):188-194. doi:10.1016/j.psychres.2010.12.007

Discussion de l'article 3

Nous avons pu mettre en évidence que la façon dont le sujet cote sa symptomatologie dépressive à différents temps peut varier selon la dimension de la pathologie et le groupe de traitement, et être associée à une sur- ou sous-estimation de l'effet thérapeutique. Le response shift semble un outil pertinent pour détecter une péjoration de la vision du malade liée par exemple à une amélioration de sa capacité à évaluer son état, ou la persistance d'un cadre de référence négatif malgré la survenue d'évènements de santé positifs.

Limites

Multidimensionalité

Le concept de response shift repose sur le concept de variable latente qui est l'essence non mesurable directement du phénomène pathologique (ici la dépression comprise comme un ensemble de symptômes). Par exemple, si 10 thermomètres différents donnent des mesures très similaires au fur et à mesure que la fièvre (entité unique) baisse, il n'en va pas exactement de même des scores d'échelles de dépression qui additionnent de façon différente des symptômes interdépendants (par exemple de l'insomnie entraînant de la fatigue puis des troubles de la concentration). Il n'est donc pas sûr que la dépression soit un syndrome consistant et évoluant d'un seul tenant puisqu'il est aussi possible de penser l'évolution du syndrome dépressif comme une covariation systématique des symptômes s'influençant mutuellement dans des systèmes dynamiques complexes (Borsboom & Cramer, 2013; Bringmann et al., 2015; Fried & Nesse, 2015a).

Puissance

L'application des modèles SEM requiert le plus souvent des tailles d'échantillon supérieures à celui que nous avons étudié ici (par exemple >300 sujets versus 170 ici). Bien qu'il n'y ait pas encore de recommandation formelle sur la taille d'échantillon à retenir pour une analyse de détection du response shift, il est tout à fait possible que la puissance de cette analyse n'ait pas permis de détecter tous les types de response shift ayant pu survenir dans cette étude.

Explications alternatives au response shift

Un certain nombre de méthodes, dont les SEM, testent le décalage entre les changements attendus et les changements observés. Mais dans cette opérationnalisation, nécessaire pour mettre en évidence du response shift, il existe une confusion possible sur la manière d'interpréter ces différences, le response shift n'étant pas nécessairement suffisant pour expliquer ce décalage, d'autres explications pouvant être envisagées (Sébille et al., 2021). Les recommandations pour l'étude du response shift mettent l'accent sur la nécessité, avant de conclure à la survenue de response shift (modification des perception, valeurs, référentiel interne, priorités du patient), d'examiner d'éventuelles explications alternatives pour rendre compte des modifications de cotation de l'échelle (Sébille et al., 2021). Par exemple, imaginons qu'un patient cote la composante aigue de sa douleur plus faiblement au cours du suivi bien que son niveau de douleur global ne change pas ou pas autant. Dans une perspective de response shift l'on pourrait supposer que le patient s'est adapté/ habitué à la survenue des pics douloureux mais une autre explication pourrait être des modifications de traitement ayant plus ciblé la dimension aigue de la douleur. Toutes les méthodes sont susceptibles de laisser place à des explications alternatives, mais souvent de nature différente (Sébille et al., 2021). Dans notre travail nous n'avons pas trouvé d'explication alternative mais peut-être par manque d'information sur des événements périphériques par rapport à l'effet du traitement.

Discussion générale

Perspectives concernant la prise en compte du RS dans les essais cliniques pour la dépression

On peut supposer que le response shift n'apparaît pas de manière homogène pour l'ensemble d'un échantillon, sous la même forme, avec la même amplitude et/ou la même direction. Pour toutes ces raisons, il est recommandé d'interpréter avec prudence les résultats concernant le response shift et améliorer si possible les méthodes d'évaluation de ce phénomène (Reeve et al., 2013).

Amélioration des instruments d'auto-évaluation de la dépression

Outre la BDI et ses différentes variantes, il existe une grande diversité d'auto-questionnaires pour évaluer la dépression, comme le Patient Health Questionnaire 9-items (PHQ9), la Geriatric Depression Scale (GDS), le Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) et l'effort de recherche en ce sens se poursuit. Par exemple des outils de screening et de suivi courts comme le PHQ-2 ou une version encore plus courte de la BDI à 7 items (la BDI-FS-Fr) sont maintenant utilisables en pratique (Alsaleh et al., 2019). Au niveau international l'accent est mis sur des questionnaires de dépression tels que le Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ) qui inclut 5 domaines concordants avec les dimensions RDoC et certains symptômes importants mais moins bien représentés par les auto-questionnaires classiques (anxiété, symptômes somatiques, crises de colère, irritabilité, absence de réactivité de l'humeur) (Pedrelli et al., 2014).

Au-delà du caractère pratique et complet de l'échelle il est essentiel de pouvoir travailler à partir d'échelles bien validées (qualité intrinsèque de l'échelle fiable et valide) (Faravelli et al., 1996).

Le choix des méthodes que nous utilisons doivent reposer sur des considérations théoriques liées à l'objectif des PROs et de l'utilité des informations qu'elles apportent (Sawatzky et al., 2017).

Il est donc important de choisir ou à défaut construire une échelle qui permette d'étudier le response shift dans de bonnes conditions. Des guidelines ont été publiées soulignant l'importance des propriétés de PROs utilisées dans les essais contrôlés randomisés (Reeve et al., 2013).

Concernant le response shift, il nous paraît important de soulever un certain nombre de points. Premièrement, les échelles utilisées devraient pouvoir mesurer les dimensions de la maladie qui sont les plus importantes du point de vue du patient (Chevance et al., 2020) puisque cet aspect concerne directement le phénomène de repriorisation par exemple. Idéalement, les dimensions retenues devraient aussi refléter au mieux de réels processus physio- et psychopathologiques connus. Chaque dimension devrait avoir un nombre suffisant et comparable d'items pour détecter au mieux le response shift. Un tel outil devrait pouvoir équilibrer des items à valence positive et négative (et pas seulement négatifs comme dans la BDI) afin de ne pas biaiser la direction des response shifts. Il pourrait aussi équilibrer les items traitant de la référence à soi ou de la référence au monde extérieur, cette bascule étant un phénomène central du processus dépressif.

De même que certaines méthodes seront plus sensibles que d'autre pour révéler du response shift, il n'est pas impossible d'imaginer comparer l'occurrence de response shift sur différentes échelles dans un même échantillon, certaines échelles pouvant se révéler plus propices à sa détection.

L'outil de mesure psychométrique devrait aussi pouvoir permettre de suivre l'action d'une diversité de traitements à différents niveaux (selon les mécanismes d'action et la période de temps considérée) : régulation émotionnelle automatique préréflexive (peur, anhédonie) ; amélioration de la motivation et des fonctions exécutives (contrôle sur le monde extérieur); diminution des processus de référence à soi négatifs; réinterprétation du vécu émotionnel et de la situation personnelle (reappraisal cognitif conscient). De plus, la rédaction des items devrait prendre en compte les mécanismes multiples qui sous-tendent une dimension en particulier. Par exemple dans le processus de perception de soi, on peut inclure des items reflétant le vécu émotionnel, les qualificatifs que l'on s'adjudge consciemment, mais aussi la capacité de reappraisal de la perception de ces états affectifs et de cette image construite de soi. La formulation à la première personne ou à la troisième personne doit également être pensée, ainsi que le point de référence temporel (« actuellement », ou lorsque le sujet considère sa vie passée dans son ensemble). Dans la BDI, il n'est pas sûr que ces éléments aient été explicitement considérés avec des items aussi divers que « je me sens coupable », « je pense que la mort pourrait me libérer », « quand je considère ma vie passée », « je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant ». En effet on peut imaginer que les stratégies de sélection, de comparaison et de synthèse des expériences ne seront pas les mêmes selon la formulation de l'item. Enfin, on sait que le response shift peut survenir différemment selon la complexité sémantique des items (Vanier et al., 2015) ou selon que le sujet va être un évaluateur « faible » (cotation en fonction d'un événement physique trivial momentané) ou « fort » (cotation en fonction de l'impact potentiel de la condition mesurée sur des motivations d'ordre supérieur), ou encore selon que l'item repose sur une comparaison avec un standard interne (ex. une difficulté), une performance (ex. temps pour réaliser une action), ou une perception (Vanier et al., 2017)

Intérêt des méthodes qualitatives

Autant que possible, il est conseillé d'ajouter une méthode qualitative (entretiens qualitatifs) pour mieux appréhender ce qui importe vraiment aux yeux du patient, renforcer le niveau de preuve de la

survenue de response shift ou pour tenter de comprendre les causes du response shift, en supposant que les sujets puissent être conscients d'un possible changement de perception et en capacité de verbaliser une telle réflexion. Toutefois, comme d'autres (ex. then-test, appraisal), ces méthodes sont sujettes plus ou moins aux biais de rappel ou de désirabilité sociale (Sébille et al., 2021).

Response shift au niveau individuel et des items

De nouvelles connaissances sur la façon dont les patients s'adaptent à un évènement de santé pourraient être acquises à travers l'exploration de la présence ou non de RS, de ses types et ses directions d'un sujet à un autre. Ceci aiderait à terme à personnaliser les traitements. Cependant, la majorité des méthodes (sauf utilisation particulière) ne peuvent détecter le response shift qu'au niveau des groupes ou sous-groupes (ex. then-test, SEM, IRT/RMT), et envisagent le response shift comme un phénomène global et homogène dans un groupe qui affecterait la majorité des répondants au score de la dimension (ou aux items) sous la forme d'un effet moyen et dans la même direction. Ces méthodes peuvent ainsi méconnaître l'influence dans l'interprétation des items d'aspects culturels, développementaux, liés à la personnalité, à l'histoire de la maladie, ou aux évènements de vie. Nous n'avons pas la puissance nécessaire dans notre étude pour ajuster le RS sur des caractéristiques plus précises de la population étudiée. Certaines études ont explicitement étudié l'effet de covariables sur le response shift dans des bases de données longitudinales. Par exemple, King-Kallimanis et al., ont démontré avec une méthode SEM, l'effet de l'âge, du sexe, et du taux de cellules CD4 pour rendre compte de la survenue de response shift sur la qualité de vie physique et mentale des patients atteints par le VIH (King-Kallimanis et al., 2010).

Des algorithmes comme ROSALI ambitionnent de prendre en compte le response shift à un niveau plus individuel par l'intégration de covariables et au niveau de chaque item, ce qui permettrait de personnaliser encore plus les traitements (Blanchin et al., 2020). La création de nouveaux algorithmes fait l'objet d'études en simulation qui est un champ de recherche récent et actif, consistant à générer des jeux de données qui miment des conditions d'analyse variées observables dans la réalité pour évaluer les performances des différentes méthodes dans la détection du RS (Blanchin et al., 2020 ; Hinds et al., 2018).

Les méthodes qualitatives sont sans doute à l'heure actuelle les plus à même d'atteindre réellement le vécu subjectif du patient au niveau individuel.

Il reste encore du chemin à parcourir pour établir des correspondances entre méthodes et enjeux de compréhension physiopathologique et clinique des effets des traitements. Ces questions essentielles justifient de collaborations étroites entre psychométriciens et cliniciens.

Amélioration de l'informativité des essais sur les antécédents et les mécanismes

Les études cliniques dans le champ de la dépression devraient idéalement s'inscrire dans une véritable perspective longitudinale (cohorte par exemple), inclure des outcomes à la fois pertinentes pour le sujet et pour le type de traitement étudié, intégrer un groupe contrôle, et prendre en compte des modérateurs pronostics tels que les effets psychologiques des traitements et certaines caractéristiques individuelles dans le cadre d'un traitement personnalisé (Ormel et al., 2020).

Ces critères s'appliquent également parfaitement bien aux enjeux méthodologiques concernant le response shift, en y ajoutant des critères externes de mesure du changement et les caractéristiques du sujet et de la maladie avant et pendant le suivi. En effet, si le phénomène de response shift a le mérite de suggérer des phénomènes modifiant la perception qu'a le sujet de sa pathologie au cours du traitement, il ne permet pas de pouvoir les identifier et les expliquer. Pour cela, des données sur les antécédents et les mécanismes en jeu doivent pouvoir être recueillies en parallèle.

Si l'on prend l'exemple de la recalibration uniforme sur la dimension de référence à soi négative on peut imaginer qu'un nombre conséquent de facteurs entrent en ligne de compte comme proposé sur la Figure 12.

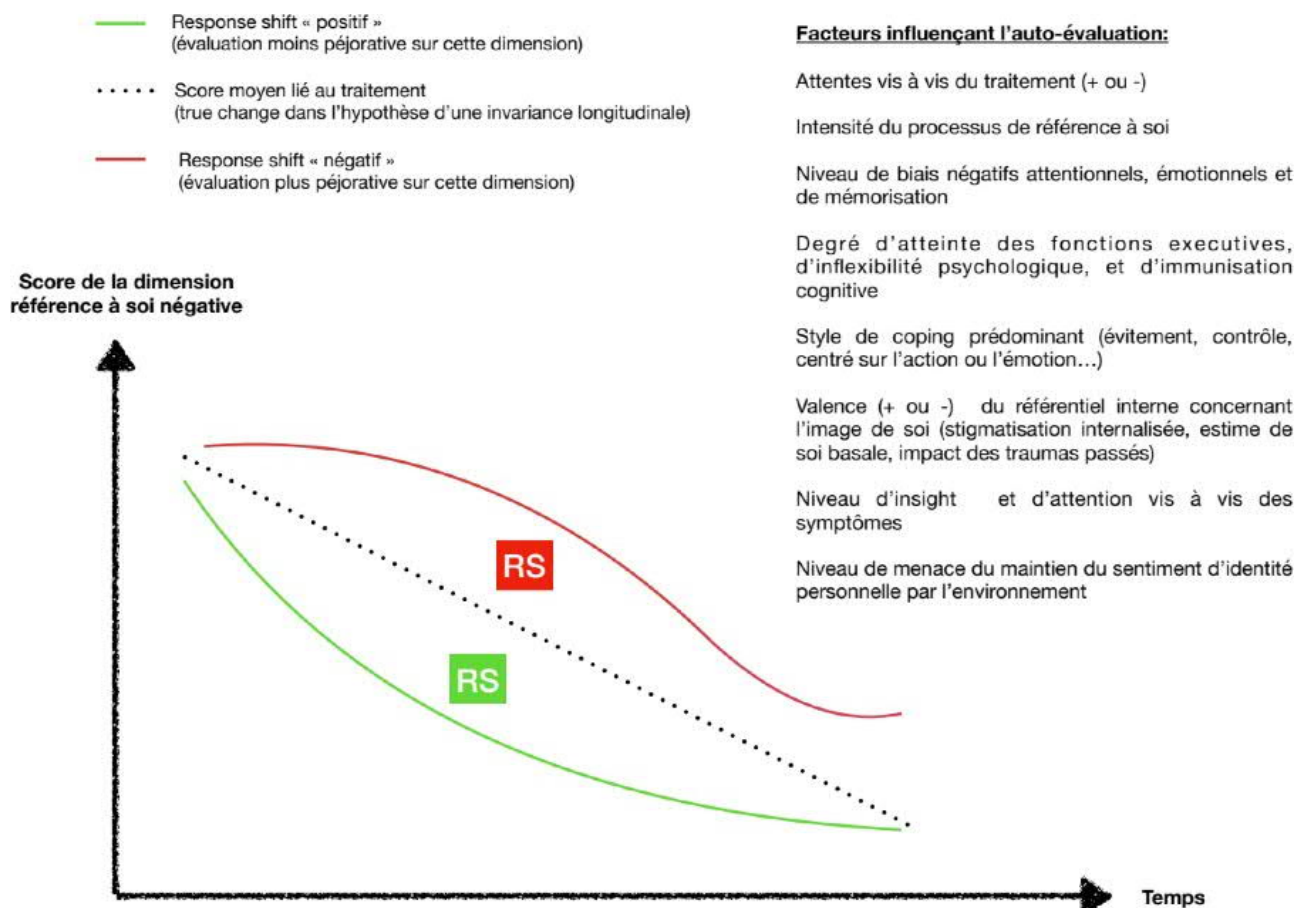


Figure 12. Représentation imagée de l'évolution hypothétique de la symptomatologie dépressive rapportée par le patient sur la dimension perception de soi, selon qu'il existe un response shift allant dans le sens d'une sous-estimation ou sur-estimation par le patient de la symptomatologie ; Facteurs potentiels impliqués dans les changements au cours du temps du processus de référence à soi négatif.

La connaissance des facteurs pronostics de la dépression et liés à sa physiopathologie (exposés plus haut) sont utiles pour le recensement des variables et des mécanismes pouvant influencer l'auto-appréciation de sa maladie dépressive par le sujet.

Ces descriptions nous amènent à penser que le modèle théorique existant peut être approprié à la pathologie dépressive à condition d'adapter les antécédents et les mécanismes aux spécificités de cette maladie comme proposé et résumé sur la Figure 13.

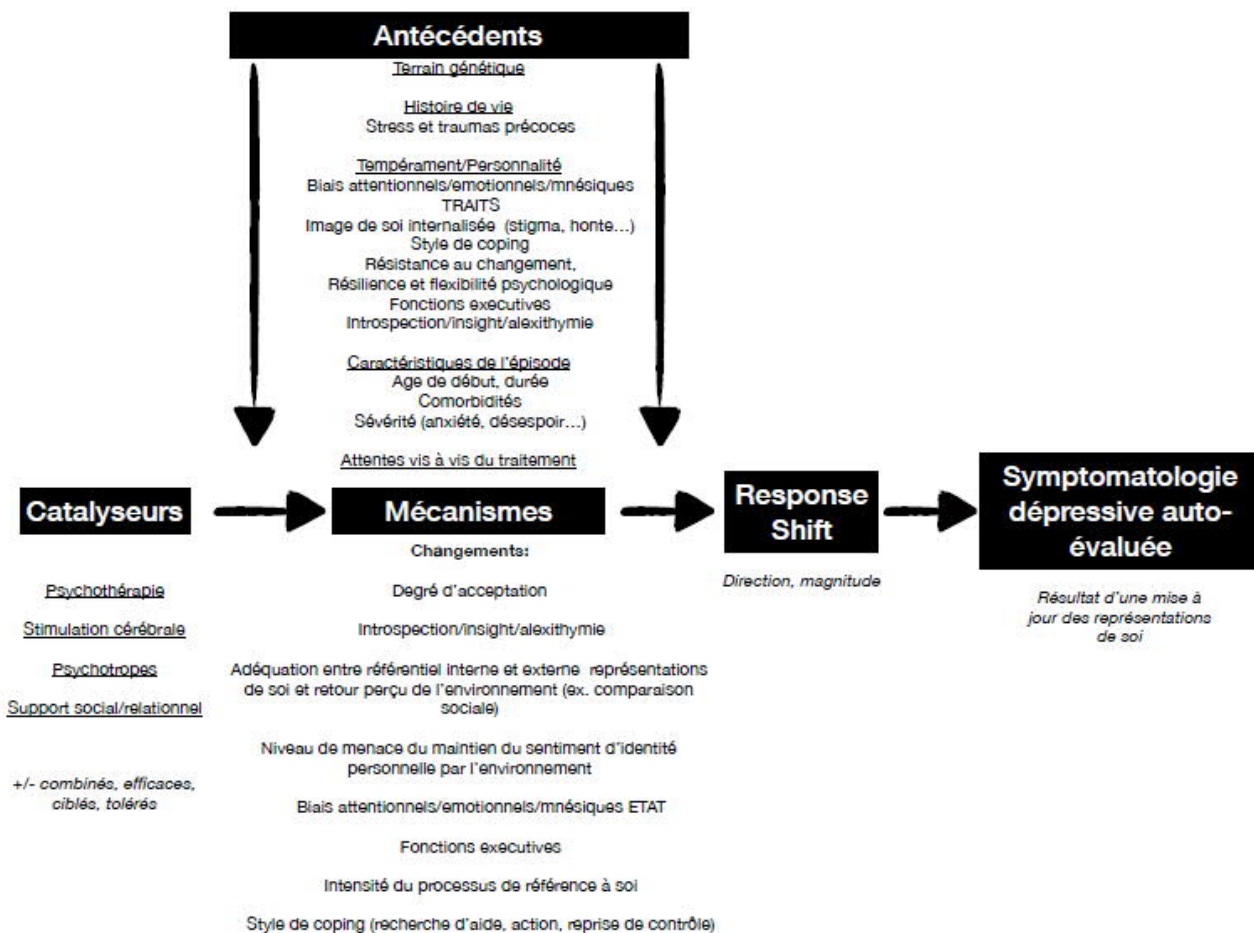


Figure 13. Suggestion d'antécédents et de mécanismes appropriés à la pathologie dépressive pouvant contribuer à expliquer les phénomènes de modification de perception de la maladie

Augmenter le temps d'évaluation et le nombre de points de mesure

Un autre challenge est de définir la fenêtre de temps adéquate pour observer les effets du RS sur l'auto-évaluation des traitements. Compte tenu du cours évolutif de la maladie dépressive, des délais d'action différents des traitements (rapides pour les antidépresseurs, parfois plus différés pour la psychothérapie), il est logique d'envisager que le response shift puisse survenir différemment selon l'intervalle considéré entre de 2 temps de mesure. L'évolution du response shift à long terme dans cette pathologie n'est pas connu. Considérer 2 temps de mesures est peut-être insuffisant pour identifier l'ensemble de la trajectoire du ou des response shift sur des horizons temporels de plusieurs mois voire plusieurs années. On sait que le RS survient sans doute moins fréquemment dans

les périodes de stabilité (Ahmed et al., 2014). La réponse initiale au traitement, ou les moments de rechute, ne sont pas nécessairement prévisibles et donc pas toujours envisageables comme des catalyseurs clairs.

Le response shift peut survenir à plus long terme si le patient traverse suffisamment d'expériences pour modifier son regard sur lui-même et la situation (recalibration), ou s'il change de priorités existentielles (repriorisation). Cependant il n'existe pas de consensus sur la rythmicité d'évaluation du RS dans une cohorte longitudinale par exemple. Certaines méthodes permettent de s'accommoder de cette temporalité, par exemple des approches de type SEM ont pu être étendues à 4 points de mesure mais en soulevant des questions sur le nombre de sujets nécessaires (Barclay-Goddard et al., 2009).

Il n'est pas exclu que le type de RS repéré puisse être un indicateur du type de recadrage (changement d'angle de vue sur la situation) à envisager lors d'une psychothérapie, par exemple travailler sur l'angle de vue s'agissant des priorités de vie (repriorisation), ou les normes internes concernant telle ou telle dimension (recalibration).

La concurrence des analyses en réseau

L'approche dite en réseau promet au clinicien de l'aider à comprendre la dynamique temporelle des symptômes observée en pratique clinique (Borsboom et al., 2013). Elle semble recouper la façon dont les cliniciens pensent habituellement la maladie mentale, un réseau causal de problèmes qui s'influencent les uns les autres, les symptômes étant des indicateurs d'état pathologiques non observables. La dynamique psychopathologique est modélisée comme un système complexe de symptômes représenté par des graphiques figurant les forces d'association (relations) entre des nœuds symptomatiques. D'autres variables, biologiques ou des facteurs environnementaux peuvent aussi être modélisés. Par exemple, si les ruminations émergent comme un nœud central de la dépression chez un sujet donné on est en droit d'espérer qu'une intervention ciblant les ruminations aura un impact indirect significatif sur d'autres symptômes.

Ces approches sont compatibles avec un début de personnalisation du choix des traitements. Une méta-analyse en réseau à partir des données individuelles de 17 essais randomisés (n=1856) a été publiée récemment montrant que 5 symptômes étaient directement améliorés par le traitement

(« humeur dépressive » « culpabilité », « idées suicidaires », « anxiété psychique » « et symptômes somatiques généraux ») avec un effet légèrement plus important du traitement médicamenteux par rapport à la thérapie cognitivo-comportementale (sauf « humeur dépressive ») (Boschloo et al., 2019).

Ces approches se veulent plutôt une alternative aux modèles à variable latente dont elles tentent de s'affranchir.

Discussion clinique

Un autre modèle possible des états dépressifs : implications cliniques

Dans notre étude, un phénomène de recalibration sur la dimension de référence à soi négative a été supposé dans un groupe de traitement. Comme on l'a vu, la recalibration fait appel à un changement du référentiel interne des patients. Comme nous l'avons également souligné, il existe dans les états dépressifs une hyper-référence à soi négative au détriment d'une attention et d'un engagement dans le monde. Nous pensons que pour expliquer le response shift ou préciser la façon de mesurer l'évolution des états dépressifs sur un plan subjectif, il est nécessaire de pouvoir conceptualiser de façon dynamique les processus à l'œuvre dans cette évaluation.

Notre hypothèse centrale est que cette capacité d'auto-évaluation est certes utile à l'adaptation de nos actions quotidiennes mais qu'elle est fondamentalement asservie à la nécessité du sentiment de continuité de la conscience subjective (du sentiment d'être soi), qui serait la résultante d'une mise à jour permanente issue de l'interaction d'un référentiel interne (image internalisée de soi) et d'un référentiel externe (feedbacks du monde environnant suite à nos actions). L'épisode thymique serait associé à un déséquilibre de cette interaction, le sentiment de continuité subjective devenant alors de plus en plus dépendant d'un référentiel interne négatif au détriment du référentiel externe (avec ce qu'il comporte de positif et de négatif), hypothèse que nous proposons de schématiser Figure 14.

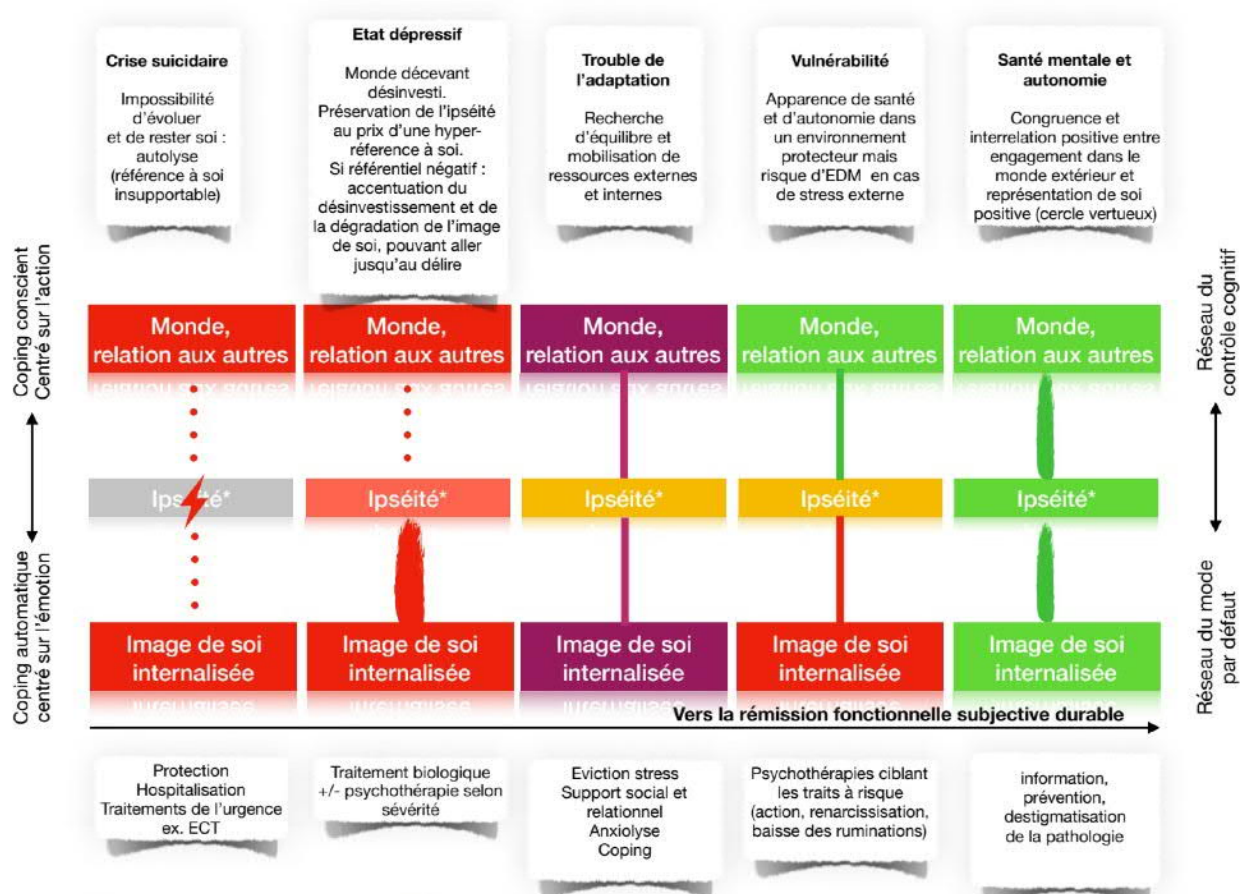


Figure 14. Modèle dynamique du continuum santé-trouble de l'adaptation-dépression basé sur le niveau de recours à un référentiel interne et externe et leur valence émotionnelle positive ou négative dans le processus de mise à jour de la conscience de soi subjective.

EDM : épisode dépressif majeur (caractérisé) ; ECT : Electroconvulsivothérapie ; couleur verte : intégrité et valence positive ; couleur rouge : altération et valence négative ; couleur violette : valence indéterminée ; couleur jaune : vulnérabilité ; couleur grise : risque de destruction ; Ipséité * : sentiment de continuité de son identité personnelle

Pour résumer notre pensée il se peut qu'à une difficulté d'adaptation à un stress (trouble de l'adaptation) s'ajoute une dimension de difficulté de réappréciation, de mise à jour, de sa valeur par le sujet en lien avec l'idée interne qu'il se fait de lui, de sa place, et les perceptions qu'il a de son environnement. En d'autres termes un trouble de la capacité de réinterprétation (reappraisal) de l'image de soi prise dans la nécessité première de conserver un sentiment de continuité de son identité subjective (ou ipséité qui est le nom phénoménologique du self, de l'identité propre) qui soit cohérent avec la représentation interne de qui il pense être (rester, ou devenir). Le sujet se donne une définition selon ses critères propres, mais en fonction de la probabilité que ses expériences confirment ou non l'identité qu'il souhaite acquérir ou maintenir. Ces expériences peuvent avoir une «

valeur subjectivante » (un potentiel d'inscription dans la représentation de soi-même) plus ou moins importante et une connotation émotionnelle plus ou moins positive (narcissisante) ou négative (dévalorisante). Nous faisons l'hypothèse que lorsque l'environnement n'offre plus de « récompenses subjectivantes » et que le système de prédiction de ces feedbacks est mis à mal (car trop rares ou aléatoires ou à cause d'évènement traumatiques ou à charge excessivement négative), le sentiment de continuité subjective est menacé et la priorité devient alors pour la survie du sujet de retrouver un référentiel prévisible et connu qui s'avérera bien souvent être l'image de soi internalisée (agrégée par les expériences passées). Si ce référentiel est par nature négatif (stigma internalisé dû à des traumatismes précoces), le sujet n'aura qu'un sursis car un piège insidieux se referme sur lui : il fera de plus en plus référence à une image négative de lui figée, pour mettre à jour son identité personnelle, s'enfermant malgré lui (par une compensation dysfonctionnelle d'une impossibilité de mettre à jour son identité en fonction d'événements externes positifs) dans des ruminations de plus en plus intenses aboutissant à un sentiment d'impuissance et d'inadéquation totale.

Ce modèle intègre de façon cohérente les réseaux de l'évaluation de la menace et de la récompense, du contrôle cognitif, de la référence à soi, et de la saillance, et les articule dans une perspective dynamique prise dans cet enjeu central de maintien de l'ipséité (comprise comme mise à jour continue de son identité propre), conditionnée par les relations évaluatives avec d'une part le monde et les autres, et d'autre part un référentiel interne de représentation de soi.

Comme on l'a vu, le cours évolutif de la maladie dépressive est très variable dans un continuum entre santé, trouble de l'adaptation, état dépressif aigu, symptomatologie résiduelle avec vulnérabilité vis à vis des rechutes. Le response shift pourrait être quantitativement et qualitativement différent selon ces périodes justement parce que l'interprétation des événements externes et l'évolution du référentiel interne ne seront pas les mêmes. Nous pouvons supposer qu'à l'état de bonne santé il existe une homéostasie permettant de devenir quelqu'un en cohérence avec ses valeurs et les réalités du monde, et un auto-renforcement d'un référentiel interne positif et d'un environnement favorable. Dans le trouble de l'adaptation le sujet doit faire appel à ses ressources internes (s'appuyer sur son référentiel interne) et externes pour dépasser ses difficultés de vie. Chez un sujet asymptotique mais à risque de rechute on peut imaginer que l'ipséité est sous « perfusion », dépendante d'un environnement très protecteur avec des feedbacks positifs mais que le référentiel interne reste très négatif, fragilisant le sujet. Au cours de l'état dépressif caractérisé il y aurait selon cette con-

ception une absence de mise à jour possible d'un soi à la fois menacé par un monde extérieur synonyme de perte et de repli, et une hyper-référence à un soi internalisé négatif devenant le référentiel dominant, conduisant, in fine, à un risque d'auto-destruction (sauvegarde temporaire de l'ipséité au prix d'une image de soi de plus en plus dégradée, voire délirante, au point de devenir insupportable et pouvant aller jusqu'au suicide). Cette conception rejoint celle de Tatossian (1929 - 1995) dans sa *Phénoménologie des psychoses* (Tatossian, 1994), où il avance que les symptômes psychotiques sont « les effets immédiats de cette dislocation ou menaces de dislocation et les tentatives pour réparer, colmater, ou sauvegarder ce qui peut l'être de cette ipséité ». Dans les dépressions très sévères, le soi persiste mais dans une référence à soi (parfois essentiellement intéroceptive) négative extrême (comme dans le syndrome de Cotard). Il y a encore un « je » qui peut dire « je suis déjà mort, damné pour l'éternité ». Une conscience de soi qui n'est plus dans l'interaction avec le monde et la vie (perte de tout mouvement psychique et de mise à jour de soi). Si l'action n'a plus de conscience de soi à servir, elle se tarit, et inversement.

S'il paraît excessivement difficile de mesurer le degré d'atteinte du sentiment subjectif de continuité de soi (en dehors de la présence ou non de symptômes psychotiques), la cinétique et l'intensité de dégradation des processus de référence à soi et la qualité du référentiel interne pourraient être de bons marqueurs longitudinaux de la gravité de l'épisode et de l'efficacité des traitements. Le response shift est intéressant en ce qu'il pourrait constituer un indice de modifications du cadre de référence du sujet pour évaluer ses symptômes (notamment la dimension de référence à soi négative). Est-ce qu'une cotation plus sévère de la dimension référence à soi négative n'est pas le signe d'un contraste entre une amélioration réellement ressentie de l'image de soi et un référentiel interne resté très négatif ? Cette conception rejoint le response shift vu comme un indice de l'inadéquation entre ce qui arrive au sujet et l'idée qu'il s'en fait, dépendante de changements dans le référentiel interne du sujet quant à l'image qu'il a de lui-même.

Ces changements quantitatifs dans la force du lien avec le référentiel interne (son poids pour expliquer l'ipséité du sujet) et la qualité (direction) de ce référentiel (plus ou moins négatif) seraient eux-mêmes dépendant de cet impératif de maintenir une continuité subjective qui se fonde possiblement grâce à des mécanismes de comparaison (infirmatoires ou confirmatoires) :

- d'une représentation de soi mise à jour rapidement et en permanence dans ses liens avec le monde et les autres,

- d’une image de soi internalisée mise à jour plus lentement par agrégation d’expériences.

L’importance (faible ou forte) de la prise en compte des informations extérieures d’une part et de l’image de soi internalisée d’autre part, et la valence (négative ou positive) de ces informations détermineraient la possibilité du maintien de la conscience subjective, parfois au prix de manifestations pathologiques. Elles sont conditionnées à la fois par l’histoire, l’état neuronal et le contexte actuel du sujet. En effet, les symptômes (tristesse, perte de motivation etc.) sont pris dans les enjeux d’une narration autobiographique renouvelée et dépendante des interactions sociale, passées, actuelles et futures potentielles.

Il peut être pertinent pour évaluer dynamiquement cette pathologie, au-delà d’ajouter des symptômes, de mesurer la façon dont la conscience de soi parvient à s’actualiser. Ceci passe premièrement par le suivi des aspects attentionnels, de sélection de l’information ayant un caractère « subjectivant » (pertinente pour la référence à soi), et de son intégration dans une définition de soi stabilisée et acceptée.

Le type de référentiel (interne ou externe) et le type de valence émotionnelle de l’information (positive ou négative) dominants pour alimenter le sentiment de continuité subjective pourraient en effet conditionner l’expression symptomatique, la persistance ou l’aggravation des symptômes.

Ce type de modèle pourrait faire l’objet dans le futur de validation à partir de données prospectives afin d’étudier la force des liens entre les différents facteurs influant sur le reappraisal/response shift mais avec une taille d’échantillon suffisante pour permettre une étude des covariables associées à la survenue du response shift (ce qui n’était pas possible dans cette étude avec une cinquantaine de patients par groupe).

Un autre modèle possible des états dépressifs : implications thérapeutiques

Le champ d’étude du response shift, au-delà des effets (déjà complexes) d’un seul catalyseur (un traitement donné), va devoir s’adapter au développement d’interventions complexes, multimodales, simultanée ou séquencées dans le temps.

Les traitements complexes multimodaux (traitement biologique et intervention comportementale), dits « proportionnés » au stade d’évolution du patient sont particulièrement adaptés aux troubles

mentaux et vont aller en se développant (Candlish et al., 2019). Des approches synergiques et/ou par étapes permettent une synergie entre amélioration de la résilience neuronale, efficacité personnelle perçue, et amélioration cognitive en vue d'une rémission fonctionnelle réellement complète (Laird et al., 2019) (Wilkinson et al., 2019). Les approches synergiques vont se développer car elles donnent de meilleurs résultats. Par exemple l'addition de psychothérapie aux psychotropes ou à la neurostimulation améliore l'issue thérapeutique en contexte de dépression résistante (van Bronswijk et al., 2019). Ce constat est valable en population âgée également. Par exemple, dans l'étude PROSPECT (n=598) associant ISRS et thérapie interpersonnelle 2 fois moins d'IDS étaient observées à 24 mois ainsi qu'une réponse plus précoce et plus de rémissions à 24 mois par rapport à la prise en charge usuelle (Alexopoulos et al., 2009).

Cette approche multimodale répond à un triple besoin : restauration de capacités, compensation (mise en œuvre de stratégies alternatives) et optimisation des fonctions résiduelles (entraînement de ce qui est préservé). Les approches multimodales sont assez prometteuses mais encore relativement peu explorées en psychiatrie. Certains essais cliniques assument d'emblée de combiner des approches biologiques et de psychothérapie, par exemple l'utilisation de rTMS et psychothérapie concomitantes (Donse et al., 2018; Neacsiu et al., 2018; Wilkinson et al., 2019) renforçant la plasticité synaptique et catalysant potentiellement les capacités de flexibilité mentale et de coping. En outre, l'impact de la stimulation dépend du degré d'activation des régions ciblées (Miniussi & Ruzzoli, 2013). Ainsi, la synergie entre une tâche cognitive ou émotionnelle et la stimulation selon le principe Hebbien du mécanisme synaptique « fire together, wire together » laisse entrevoir la possibilité d'une « neuro-réhabilitation dirigée » (Cameirão et al., 2016; Luber & Lisanby, 2014).

Toutefois, pour pouvoir penser et opérationnaliser le response shift dans ce contexte, il nous paraît important de distinguer, au sein d'un modèle global de la dépression, différents types d'interventions ayant des objectifs différents, et pouvant intervenir à différents moments du parcours de soin. Ces niveaux d'interventions devraient idéalement faire l'objet d'évaluation spécifiques au cours des études cliniques pour tenter d'expliquer les modifications de perception de la symptomatologie par le patient.

Interventions portant sur l'engagement du sujet dans son environnement

Il peut s'agir de tout type d'intervention permettant de favoriser les interactions sociales (atténuer la solitude, le sentiment d'abandon), répondre au besoin d'assistance, aider à l'autonomie, identifier et prévenir les stressors exogènes (matériels, relationnels), favoriser la motivation et les investissements dans des activités (renforceurs positifs, guidance, permissivité, résolution de problème).

Interventions portant sur la résilience au stress

Toute combinaison d'interventions à même d'avoir un effet sur les conséquences épigénétiques et psychologiques du stress est souhaitable.

- Sur le plan biologique :
 - o contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire (comme les AVC, le syndrome métabolique (Bulteau et al., 2021), augmentation de l'activité physique, changement de régime alimentaire (méditerranéen), traitement simultané d'une comorbidité (ex. addictive (Pettinati et al., 2010),
 - o mise en place d'un traitement permettant de réguler l'axe hypothalamo-hypophysaire, diminuer l'inflammation, restaurer la transmission sérotoninergique et dopaminergique, rééquilibrer la balance gaba/glutamate, activer des mécanismes de neuroplasticité et de neuroprotection.
- Sur le plan psychologique notamment à l'aide des thérapies cognitivo-comportementales de 3^{ème} génération (Churchill et al., 2013; Southwick et al., 2005; Visted et al., 2018) :
 - o amélioration des capacités de régulation émotionnelles (Berking et al., 2019) (reappraisal émotionnel, attitudes vis à vis des émotions, verbalisation, anxiolyse/relaxation), et de coping (reappraisal cognitif, évitement, résolution de problème, répression émotionnelle, auto-compassion, expression émotionnelle, optimisme, humour, acceptation, spiritualité, recherche de support social, altruisme) et des capacités de résilience après des événements négatifs,
 - o amélioration de la flexibilité psychologique et diminution de l'immunisation cognitive.

Interventions portant sur l'équilibre DMN/CEN

Comme on l'a vu, l'état dépressif est pour partie un trouble cognitif associé à une compétition attentionnelle entre monde interne et externe dans un contexte de référence à soi et de sensibilité au rejet social accrues (Fossati, 2018).

Il convient dès lors de favoriser toute intervention pro-cognitive (remédiation cognitive, traitement pro-dopaminergiques, neurostimulation) améliorant les fonctions exécutives et le désengagement des ruminations via leur effet sur l'activation du CEN (dont dlPFC) et le hub central (rostral, subgenual) ACC /mPFC (à l'interface des réseaux émotionnels ventraux et cognitifs dorsaux) durant des tâches d'évaluation émotionnelle et/ou de référence à soi (Assaf et al., 2018; Wu et al., 2020b).

Un très bon indice de l'importance de cibler au niveau thérapeutique ces capacités de switch de l'excès de référence à soi négative vers une activité dirigée par un but (supportée par une mobilisation attentionnelles et des fonctions exécutives) est l'efficacité remarquable (86 % de rémission pour des formes résistantes de dépression) quoique préliminaire (22 sujets en ouvert) d'un protocole intensif de stimulation thetaburst intermittent (10 séances/j sur 5 jours) ciblant la partie du dlPFC la plus anticorrélée à l'activité du cortex cingulaire subgenual d'après une IRM fonctionnelle de repos avant traitement (Cole et al., 2020).

Interventions portant sur le référentiel internalisé du sujet

La thérapie va permettre au patient de se restaurer narcissiquement/se déstigmatiser (restitue au sujet un référentiel interne s'appuyant sur une meilleure estime de soi), à identifier ses ressources, et se déculpabiliser. Elle peut l'aider à réinterpréter les événements/symptômes en atténuant le lien entre ces événements/symptômes négatifs et sa représentation de lui-même. La psychothérapie pourra lui apprendre à ne pas dépendre totalement des feedbacks externes tout en y restant attentifs, à garder ou se découvrir une valeur propre qui ne passe pas uniquement par des mécanismes de comparaison sociale immédiats.

Au total, il se peut que la détection du phénomène de response shift puisse être particulièrement pertinente pour une certaine catégorie d'interventions visant à remettre en cohérence les affects, les actions, les pensées du sujet avec ses valeurs personnelles et les réalités du contexte. Ces interven-

tions peuvent porter sur l'environnement du sujet, la restauration de l'intégrité fonctionnelle des réseaux neuronaux, le coping et la régulation émotionnelle, la flexibilité cognitive et psychologique, et les représentations qu'a le sujet de lui-même et de son action. Il serait notamment intéressant de pouvoir mesurer plus systématiquement l'effet des traitements sur les capacités de régulation émotionnelle et de reappraisal conscient de sa situation par le sujet en croisant données d'imagerie et échelles de cotation (Braunstein et al., 2017; Gao et al., 2018).

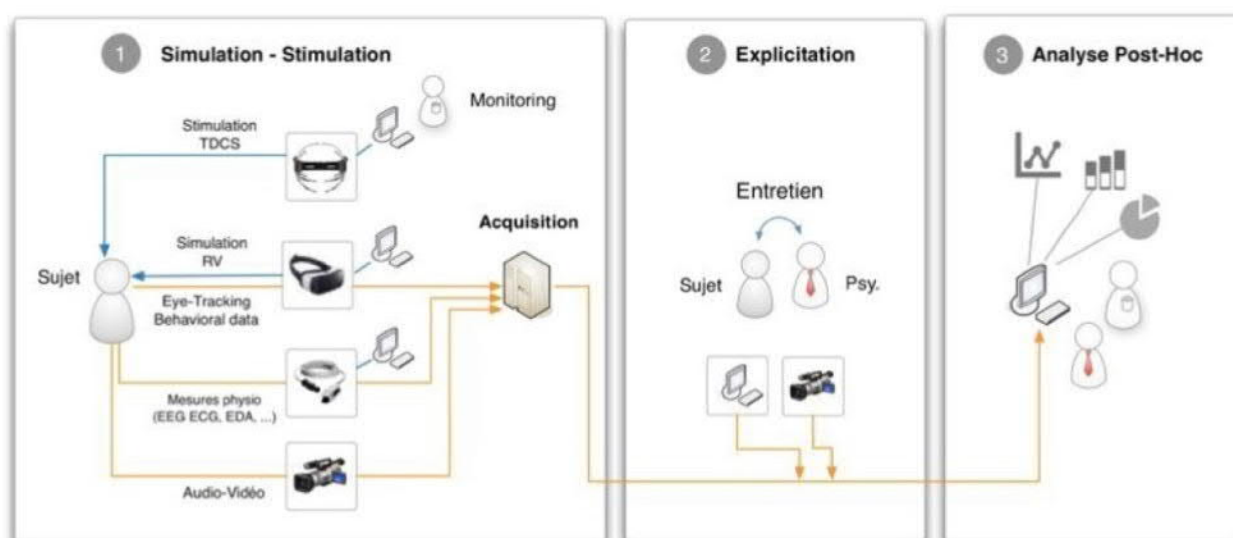
Perspective : vers des méthodes hybrides pour évaluer l'effet des approches multimodales ?

La psychiatrie ne dispose pas d'un biomarqueur unique (utopique) pour prédire la résistance ou planifier le traitement (Fernandes et al., 2017). Elle peut aujourd'hui s'appuyer sur la combinaison de données cliniques, phénoménologiques, neuropsychologiques et d'IRM grâce à des techniques dites d'Intelligence Artificielle (Lee et al., 2021 ; Pigoni et al., 2019; Tai et al., 2019). Le passage d'une approche empirique à une médecine plus personnalisée est associée à un ensemble de défis dont l'émergence de nouvelles technologies (Ronald C. Kessler, 2018; Perlis, 2016). Les supports d'évaluation se diversifient en effet en complément des échelles de cotation avec de nouveaux systèmes (smartphone, réseaux sociaux, réalité virtuelle et augmentée (Freeman et al., 2017)). Il se peut que l'enjeu de la compréhension du response shift passe par le croisement de plusieurs méthodes d'évaluation de nature différentes. Pour rendre compte de la diversité des processus à l'œuvre au cours des états dépressifs il semble important de posséder des outils de mesure qui soient capable de croiser performance objective et description subjective, de rendre compte de l'engagement (attentionnel, émotionnel, comportemental et stratégique/adaptatif) du sujet dans son environnement extérieur, mais capables aussi de donner accès à des phénomènes subjectifs allant du ressenti émotionnel à la définition d'une identité propre, en passant par la réévaluation consciente du vécu expérientiel (pouvant d'ailleurs se centrer sur des items particuliers comme la perte de motivation, les ruminations, la culpabilité etc.). Il faut de plus que ces outils puissent mesurer des processus cognitivo-émotionnels que l'on puisse relier à la fois à des changements cliniques mais aussi de connectivité fonctionnelle modifiée par les traitements (Heller, Johnstone, Light, et al., 2013; Heller, Johnstone, Peterson, et al., 2013; Spielberg et al., 2014)

Pour compléter au mieux les évaluations à l'aide d'échelles standardisées il semble intéressant de cibler une dimension de la pathologie (comme l'attention à des informations de valence émotionnelles variées, le niveau d'engagement dans l'action, les fonctions exécutives ou la référence à soi), et engager le sujet dans une expérience mettant en jeu cette dimension et accéder (pendant ou immédiatement après) au contenu de son vécu subjectif.

En effet, il nous faut partir du principe que la perception, la cognition et la représentation de soi sont indissociables du contrôle de nos actions sur le monde (Gallagher, 2000) et que les processus cognitifs du langage sont incarnés (A. Clark, 2006 ; Locatelli et al., 2012; Rizzolatti & Craighero, 2004). L'expérience qu'a le sujet de lui-même n'est pas dérivé de la cognition mais apparaît dans

l'interaction d'une action avec l'environnement (contexte-dépendance non prédéterminée). Cognition, comportement et environnement ont une interrelation dynamique indissociable (Shapiro, 2014). Par exemple, l'immersion en réalité virtuelle, augmentée ou mixte permet d'offrir un environnement où le sujet peut vivre diverses expériences réalistes avec des capacités expérimentales de mesures dites objectives (physiologiques, comportementales) (Seo et al., 2018; Teo et al., 2016) mais aussi servir de support à une approche neurophénoménologique (Varela et al., 2016) dont l'objectif est d'établir des liens entre mesures objectives et expériences subjectives. Une des méthode d'analyse du vécu expérientiel est l'évocation vivante en première personne de micro-événements vécus (micro-phénoménologie, sciences micro-cognitives), y compris mentaux (Petitmengin & Lachaux, 2013 ; Valenzuela-Moguillansky et al., 2017; Wiese, 2018) permettant peut-être à terme de mieux comprendre les changements de perception des symptômes au cours du temps. Les symptômes ne peuvent être pris en dehors de la subjectivité qui ne peut être mesurée de façon indépendante du contexte (Parnas, 2014). Certains efforts ont été entrepris pour tenter de concilier expérimentalement ces différents niveaux de mesure (objectifs et subjectifs) dans un esprit de précision diagnostique et d'optimisation thérapeutique. Nous avons mené récemment une expérimentation chez des sujets sans trouble psychiatrique caractérisé mais présentant une vulnérabilité au processus de rumination avec induction d'un processus de rumination suivi d'immersion combinant relaxation en réalité virtuelle et tDCS sur le dlPFC gauche. L'effet du traitement sur le niveau de rumination était évalué à la fois par des mesures physiologiques, des auto-questionnaires validés, et des entretiens d'explicitation microphénoménologiques visant à caractériser le vécu subjectif de désengagement de l'état de rumination, comme illustré Figure 15 (ClinicalTrial.gov identifier



NCT 03915041).

Figure 15. Exemple d'évaluation hybride d'une intervention ciblant un aspect ciblé de la symptomatologie dépressive (ex. la rumination).

Il sera toutefois utile de rappeler ici que les activités thérapeutiques en vie réelle donnent des occasions au sujet de se réexpérimenter différemment, et l'opportunité de reprises avec les équipes soignantes, ce qui permet une réinterprétation par le sujet de ses capacités. Les effets des activités thérapeutiques (médiations en vie réelle) sont certes plus complexes à évaluer mais ont le mérite d'intégrer naturellement et simultanément des facteurs multiples de cognition sociale difficilement intégrables dans un paradigme virtuel ou de laboratoire quel qu'il soit. A ce titre la lecture clinique de l'évolution du patient reste, à bien des égards, irremplaçable. C'est un autre sujet, mais la question est posée de l'effet d'interventions de psycho-éducation/psychothérapie par une personne réelle versus interventions numériques (offre qui tend à se multiplier) sur la capacité de changement de perception de la symptomatologie (via à un changement de référentiel interne concernant l'image de soi).

Une perspective éthique et philosophique

Finalement, ce phénomène de response shift ouvre à une réflexion plus large sur le regard que nous portons sur nous-même, et la façon dont ce regard s'adapte au fil du temps. D'un point de vue philosophique l'identité subjective se constitue au travers de la narration des actions et des expériences du sujet. Du point de vue des neurosciences cognitives le sujet se définit au travers des mécanismes neuronaux de référence à soi (Sui & Humphreys, 2015). Nous pensons qu'il est possible de concilier ces deux visions en concevant le sujet comme mettant à jour sans cesse ses modalités d'action et son regard sur lui-même en faisant référence à ses expériences passées, actuelles et potentielles à venir. Le sujet se qualifie en fonction de la valeur qu'il s'attribue d'ordinaire (référentiel interne) et de la perception de ce que l'environnement lui renvoie (référentiel externe). L'ipséité est un processus par lequel, au travers d'un subtil équilibre entre attention portée à l'environnement et référence à soi, nous intégrons dans une même conscience de soi nos souvenirs, nos ressentis actuels, nos projets et nos valeurs. Il s'agit d'un phénomène d'allure évidente issu de l'expérience immédiate. Il dépend toutefois de l'intégrité d'un substratum neurofonctionnel susceptibles d'évoluer au cours du temps, ainsi que de paramètres biographiques, sociaux, culturels eux-mêmes mouvants. La prouesse de notre cerveau consiste à donner une impression de continuité à une succession perpétuelle d'états internes, et de perception d'évènements externes dans un effort continu de distinction du soi et du non-soi. Cette construction psychique, artefact de l'évolution a permis l'émergence de

l'individualité permettant de sophistiquer les capacités de transmission, imitation, collaboration, comparaison, compétition, et au-delà, les processus de distinction, d'identification d'un agent avec son savoir-faire et son savoir-être. Cette mise en avant de l'individualité -de l'invention d'un soi- dans notre espèce est un avantage évolutif mais peut, poussée à l'extrême, fragiliser le sujet (par un excès de compétition par exemple). Il ne faut pas méconnaître la force des processus de comparaison sociale dans l'appréhension de l'environnement mais aussi pour la réappréciation de l'image de soi.

Nous sommes collectivement interdépendants dans les possibilités de reconnaissance mutuelles que nous nous offrons. Les soins (qu'ils soient biologiques ou psychologiques ou sociaux) doivent aller dans le sens de redonner au sujet la possibilité d'avoir une identité à (re)construire et à partager. Un sujet qui va bien peut entretenir du plaisir dans son rapport à lui-même *et* une sécurité d'être (respect de son identité) dans une relation à l'autre équilibrée. Un sujet qui va bien possède, après l'avoir exercée, une capacité d'attention à ses propres actions, de réflexivité qui lui permet une mise à jour de soi sans éloigner trop pour autant de ce qu'il est, ou voudrait devenir. L'objectif est le maintien d'une concordance entre l'idée que l'on a de soi (qui rejoint le projet que l'on a pour soi, nourri de notre mémoire autobiographique, elle-même évolutive...), et la planification d'une action concrète et contrôlée qui coïnciderait avec cette projection de soi (plus ou moins confirmée ou démentie par les effets de cette action en temps réel). L'action est tout à la fois une finalité de la conscience de soi mais un moyen et une expression de cette conscience de soi qui s'actualise dans son accomplissement. L'attention soutenue à soi en train de réaliser une action positive est donc un moyen de réassocier, renforcer la conscience de soi et le sentiment d'efficacité personnelle. En effet, l'idée de soi (le rôle, le personnage construit) et le ressenti de soi comme conscience subjective peuvent avoir une existence intégrée, avec de bonnes interrelations réciproques, ou devenir indépendants, dissociés. Tout le monde ne s'attribue pas la même valeur mais il y a, quoiqu'il en soit, une équité universelle dans le besoin de reconnaissance, et une interdépendance subjective à prendre en compte socialement dans la prévention des états dépressifs. Le processus de subjectivation est à son apogée lorsque le sujet se perçoit comme exécutant une action motivante, valorisante qui peut le définir (cohérente avec ses aspirations et l'image qu'il a de lui-même), et qu'il contrôle, devenant de plus en plus lui-même au travers de cette action qui le confirme dans son être et le fait évoluer en même temps.

La conscience de soi est comme une symphonie nous dit Damasio (Damasio, 2010). Il n'y a pas de chef d'orchestre : c'est l'émergence d'un processus complexe de synchronisation de fonctions. Lionel Naccache dirait un cinéma intérieur recréant de la continuité à partir d'états de conscience discrets juxtaposés et influencés par notre état interne autant que par nos perceptions (Naccache, 2020).

L'art et singulièrement le théâtre et la littérature sont des lieux où le sujet est libre de se départir de son identité, changer un temps donné de référentiel interne en étant quelqu'un d'autre, sans risque de se perdre complètement (à la différence du délire), mais aussi de référentiel externe au gré des mises en scènes, pouvant un temps servir de référentiel de substitution, quand la vie réelle est trop menaçante, favorisant une réflexivité et une flexibilité de la vision de soi parfois salvatrices.

Conclusion générale

Le nombre de variables influençant les trajectoires évolutives, la diversité des mécanismes d'action des traitements, et les biais intervenants dans la conscience de soi propres à la dépression, font de l'analyse des auto-évaluations longitudinales de cette pathologie un véritable challenge.

Le concept de response shift semble tout particulièrement utile à cet égard puisqu'il permet, comme nous l'avons illustré dans ce travail, de détecter des modifications de perception subjective de la symptomatologie au cours du temps, variables en fonction des traitements et des dimensions étudiées (par exemple la référence à soi négative).

Les travaux relatifs au phénomène du response shift sont toujours d'actualité, tant en ce qui concerne les travaux applicatifs ou de nature plus conceptuelle (Séville et al., 2021). A ce titre, un effort de recherche international (Sprangers et al., 2021) s'est efforcé de questionner plusieurs aspects tels que sa ou ses définitions (Vanier et al., 2021), les méthodes actuelles ou restant à développer (Séville et al., 2021), et ses implications cliniques à différents niveaux, micro, meso et macro (Swatzky et al. 2021). En effet, le champ d'étude du response shift est encore assez récent et il reste encore un travail de recherche conséquent pour notamment déterminer a priori quelle serait la meilleure méthodologie à adopter pour mesurer ces changements de représentation et de signification d'un construit donné aux yeux du patient.

Au-delà de la *détection* du phénomène de réponse shift, le deuxième enjeu méthodologique est la *compréhension* du phénomène qui fait appel à des échanges interdisciplinaires entre méthodologistes et spécialistes des disciplines concernées. Nous espérons avoir souligné l'importance d'intégrer les spécificités de la symptomatologie dépressive (par ailleurs associée de façon non négligeable à la qualité de vie dans d'autres contextes de maladies chroniques) dans les modifications au cours du temps des capacités d'auto-évaluation du sujet de son état de santé, selon l'évolution des rapports qu'il a à son environnement (référentiel externe) et à lui-même (référentiel interne), pris dans la dynamique du sentiment de continuité subjective. Comprendre le response shift dans une pathologie aussi complexe que la dépression implique de pouvoir recueillir, dans de futures études longitudinales, un certain nombre de variables reflétant les biais d'autoévaluation et les capacités de reappraisal du sujet à différents niveaux (physiologique, (neuro)psychologique, phénoménologique). Ces questions de recherche sont cruciales si on considère qu'un des critères d'évaluation de l'efficacité des traitements qui compte aux yeux des patients est la réappropriation d'une meilleure perception de soi et de ses capacités au quotidien. Les traitements des états dépressifs ayant, entre autres, pour but de redonner au sujet une flexibilité d'interprétation de ce qui lui arrive, et une possibilité de changer la qualité de ses processus de référence au monde et à soi, l'analyse du response shift a toute sa place dans l'analyse et l'interprétation des mesures rapportées par les patients au cours des essais cliniques évaluant l'efficacité des interventions thérapeutiques au cours des états dépressifs.

Références

- Ahmed, S., Mayo, N. E., Wood-Dauphinee, S., Hanley, J. A., & Cohen, S. R. (2005). The structural equation modeling technique did not show a response shift, contrary to the results of the then test and the individualized approaches. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(11), 1125-1133. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.03.003>.
- Ahmed, S., Sawatzky, R., Levesque, J.-F., Ehrmann-Feldman, D., & Schwartz, C. E. (2014). Minimal evidence of response shift in the absence of a catalyst. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 23(9), 2421-2430. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0699-3>.
- Alexopoulos, G. S., Reynolds, C. F., Bruce, M. L., Katz, I. R., Raue, P. J., Mulsant, B. H., Oslin, D. W., Ten Have, T., & PROSPECT Group. (2009). Reducing suicidal ideation and depression in older primary care patients: 24-month outcomes of the PROSPECT study. *The American Journal of Psychiatry*, 166(8), 882-890. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121779>.
- Alsaleh, M., Videloup, L., Lobbedez, T., Lebreuilly, J., Morello, R., & Thuillier Lecouf, A. (2019). Improved Detection and Evaluation of Depression in Patients with Chronic Kidney Disease: Validity and Reliability of Screening (PHQ-2) and Diagnostic (BDI-FS-Fr) Tests of Depression in Chronic Kidney Disease. *Kidney Diseases (Basel, Switzerland)*, 5(4), 228-238. <https://doi.org/10.1159/000497352>.
- American Psychiatric Association. (2010). *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder* (3rd ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- Anderson, R. J., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression: Re-establishing connections. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(11), 3394-3405. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.08.015>
- Arditte Hall, K. A., Quinn, M. E., Vanderlind, W. M., & Joormann, J. (2019). Comparing cognitive styles in social anxiety and major depressive disorders: An examination of rumination, worry, and reappraisal. *The British Journal of Clinical Psychology*, 58(2), 231-244. <https://doi.org/10.1111/bjc.12210>.

- Assaf, M., Rabany, L., Zertuche, L., Bragdon, L., Tolin, D., Goethe, J., & Diefenbach, G. (2018). Neural functional architecture and modulation during decision making under uncertainty in individuals with generalized anxiety disorder. *Brain and Behavior*, 8(8), e01015. <https://doi.org/10.1002/brb3.1015>.
- Auneau-Enjalbert, L. (2020). Evaluation de l'évolution de la qualité de vie des patients dialysés et préemptifs avant et après une transplantation rénale [Diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Nantes.
- Baeken, C., Remue, J., Vanderhasselt, M.-A., Brunoni, A. R., De Witte, S., Duprat, R., Koster, E. H. W., De Raedt, R., & Wu, G.-R. (2017). Increased left prefrontal brain perfusion after MRI compatible tDCS attenuates momentary ruminative self-referential thoughts. *Brain Stimulation*, 10(6), 1088-1095. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.005>.
- Barclay-Goddard, R., Lix, L. M., Tate, R., Weinberg, L., & Mayo, N. E. (2009). Response shift was identified over multiple occasions with a structural equation modeling framework. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(11), 1181-1188. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.03.014>.
- Barry, M. J., & Edgman-Levitan, S. (2012). Shared decision making—Pinnacle of patient-centered care. *The New England Journal of Medicine*, 366(9), 780-781. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1109283>.
- Bartova, L., Dold, M., Kautzky, A., Fabbri, C., Spies, M., Serretti, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Zohar, J., Montgomery, S., Schosser, A., & Kasper, S. (2019). Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—Basis for further research and clinical practice. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 20(6), 427-448. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>.
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H.-J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(5), 334-385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>.
- Bauer, M., Rush, A. J., Ricken, R., Pilhatsch, M., & Adli, M. (2019). Algorithms For Treatment of Major Depressive Disorder: Efficacy and Cost-Effectiveness. *Pharmacopsychiatry*, 52(3), 117-125. <https://doi.org/10.1055/a-0643-4830>.
- Beaumont, J. L., Lix, L. M., Yost, K. J., & Hahn, E. A. (2006). Application of robust statistical methods for sensitivity analysis of health-related quality of life outcomes. *Quality of Life Research: An International*

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1998). BDI-II. Inventaire de dépression de Beck. (Manuel 2e édition, version française). Éditions du Centre de psychologie appliquée.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
- Beck, Aaron T. (2005). The current state of cognitive therapy: A 40-year retrospective. *Archives of General Psychiatry*, 62(9), 953-959. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.953>.
- Beck, & Beamesderfer. (1974). Assessment of Depression: The Depression Inventory. Psychological Measurements in Psychopharmacology. Mod. Probl. In Pharmacopsychiatry, *Mod. Probl. in Pharmacopsychiatry*, 7, 151-159.
- Begum, M., Lewison, G., Wölbert, E., Berg Brigham, K., Darlington, M., Durand-Zaleski, I., & Sullivan, R. (2020). Mental health disorders research in Europe, 2001-2018. *Evidence-Based Mental Health*, 23(1), 15-20. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300130>.
- Belleau, E. L., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2019). The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biological Psychiatry*, 85(6), 443-453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031>.
- Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., Doumy, O., Moliere, F., Courtet, P., Nieto, I., Bellivier, F., Bubrovsky, M., Vaiva, G., Holtzmann, J., Bougerol, T., Richieri, R., Lancon, C., Camus, V., Saba, G., Haesebaert, F., d'Amato, T., Charpeaud, T., ... Haffen, E. (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 171, 137-141. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.020>.
- Bennabi, D., Charpeaud, T., Yrondi, A., Genty, J.-B., Destouches, S., Lancrenon, S., Alaïli, N., Bellivier, F., Bougerol, T., Camus, V., Dorey, J.-M., Doumy, O., Haesebaert, F., Holtzmann, J., Lançon, C., Lefebvre, M., Moliere, F., Nieto, I., Rabu, C., ... Haffen, E. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*, 19(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>.
- Berking, M., Eichler, E., Luhmann, M., Diedrich, A., Hiller, W., & Rief, W. (2019). Affect regulation training reduces symptom severity in depression—A randomized controlled trial. *PLoS One*, 14(8), e0220436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220436>.

- Blanchin, M., Guilleux, A., Hardouin, J.-B., & Sébille, V. (2020). Comparison of structural equation modeling, item response theory and Rasch measurement theory-based methods for response shift detection at item level: A simulation study. *Statistical Methods in Medical Research*, 29(4), 1015-1029. <https://doi.org/10.1177/0962280219884574>.
- Bland, A. R., Roiser, J. P., Mehta, M. A., Schei, T., Boland, H., Campbell-Meiklejohn, D. K., Emsley, R. A., Munafo, M. R., Penton-Voak, I. S., Seara-Cardoso, A., Viding, E., Voon, V., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Elliott, R. (2016). EMOTICOM: A Neuropsychological Test Battery to Evaluate Emotion, Motivation, Impulsivity, and Social Cognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00025>.
- Boeker, H., & Kraehenmann, R. (2018). Neuropsychodynamic Approach to Depression: Integrating Resting State Dysfunctions of the Brain and Disturbed Self-Related Processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 247. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00247>.
- Bornstein, M. H. (1995). Form and Function: Implications for Studies of Culture and Human Development. *Culture & Psychology*, 1 (1, 123-137. <https://doi.org/10.1177/1354067X9511009>.
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: An integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>.
- Boschloo, L., Bekhuis, E., Weitz, E. S., Reijnders, M., DeRubeis, R. J., Dimidjian, S., Dunner, D. L., Dunlop, B. W., Hegerl, U., Hollon, S. D., Jarrett, R. B., Kennedy, S. H., Miranda, J., Mohr, D. C., Simons, A. D., Parker, G., Petrak, F., Herpertz, S., Quilty, L. C., Cuijpers, P. (2019). The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: Results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(2), 183-191. <https://doi.org/10.1002/wps.20630>.
- Bosworth, H. B., Hays, J. C., George, L. K., & Steffens, D. C. (2002). Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(3), 238-246. <https://doi.org/10.1002/gps.590>.
- Bottomley, A., Jones, D., & Claassens, L. (2009). Patient-reported outcomes: Assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 45(3), 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.032>

- Boucekine, M., Boyer, L., Baumstarck, K., Millier, A., Ghattas, B., Auquier, P., & Toumi, M. (2015). Exploring the Response Shift Effect on the Quality of Life of Patients with Schizophrenia: An Application of the Random Forest Method. *Medical Decision Making*, 35(3), 388-397. <https://doi.org/10.1177/0272989X14559273>
- Braunstein, L. M., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2017). Explicit and implicit emotion regulation: A multi-level framework. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(10), 1545-1557. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx096>
- Breetvelt, I. S., & Van Dam, F. S. (1991). Underreporting by cancer patients: The case of response-shift. *Social Science & Medicine* (1982), 32(9), 981-987. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90156-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90156-7)
- Bringmann, L. F., Lemmens, L. H. J. M., Huibers, M. J. H., Borsboom, D., & Tuerlinckx, F. (2015). Revealing the dynamic network structure of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Medicine*, 45(4), 747-757. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001809>
- Brown, P. J., Rutherford, B. R., Yaffe, K., Tandler, J. M., Ray, J. L., Pott, E., Chung, S., & Roose, S. P. (2016). The Depressed Frail Phenotype: The Clinical Manifestation of Increased Biological Aging. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(11), 1084-1094. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.06.005>
- 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: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 29(1), 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1102>
- Bruder, G. E., Alvarenga, J. E., Alschuler, D., Abraham, K., Keilp, J. G., Hellerstein, D. J., Stewart, J. W., & McGrath, P. J. (2014). Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. *Journal of Affective Disorders*, 166, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.057>
- Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., Januel, D., Haffen, E., Schott-Pethelaz, A.-M., Brault, C., STEP Group, & Poulet, E. (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. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040/>
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 24(11), 2981-2990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>

- Bulteau, S., Doligez, N., Victorri-Vigneau, C., Laforgue, E., Guitteny, M., Sauvaget, A., & Vanelle, J.-M. (2016). Les antidépresseurs ont-ils encore un intérêt dans la dépression bipolaire ? *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 174(1), 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2015.12.010>.
- Bulteau, S., Laurin, A., Volteau, C., Dert, C., Lagalice, L., Schirr-Bonnans, S., Bukowski, N., Guitteny, M., Simons, L., Cabelguen, C., Pichot, A., Tessier, F., Bonnin, A., Lepage, A., ACOUSTIM Investigators Group, HUGOPSY Network, Vanelle, J.-M., Sauvaget, A., & Riche, V.-P. (2020). Cost-utility analysis of curative and maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant unipolar depression: A randomized controlled trial protocol. *Trials*, 21(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04255-9>.
- Bulteau, S., Le Pierres, M., Artarit, P., Forestier, B., Michaud, E., Chaslerie, A., Bonnot, O., & Victorri-Vigneau, C. (2021). Advocacy for better metabolic monitoring after antipsychotic initiation: Based on data from a French health insurance database. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(2), 225-233. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1851678>.
- Bzdok, D., & Meyer-Lindenberg, A. (2018). Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(3), 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.007>.
- Cameirão, M. S., Faria, A. L., Paulino, T., Alves, J., & Bermúdez i Badia, S. (2016). The impact of positive, negative and neutral stimuli in a virtual reality cognitive-motor rehabilitation task: A pilot study with stroke patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0175-0>.
- Cândeia, D.-M., & Szentagotai-Tătar, A. (2018). Shame-proneness, guilt-proneness and anxiety symptoms: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 58, 78-106. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.07.005>.
- Candlish, J., Teare, M. D., Cohen, J., & Bywater, T. (2019). Statistical design and analysis in trials of proportionate interventions: A systematic review. *Trials*, 20(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3206-x>.
- Canguilhem, G. (1943). *Le normal et le pathologique «Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique»* (2013^e éd.). PUF.
- Caraci, F., Calabrese, F., Molteni, R., Bartova, L., Dold, M., Leggio, G. M., Fabbri, C., Mendlewicz, J., Racagni, G., Kasper, S., Riva, M. A., & Drago, F. (2018). International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIV: The Neurobiology of Treatment-resistant Depression: From Antidepressant Classifications to Novel Pharmacological Targets. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 475-504. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014977>.
- Chan, L. F., Eu, C. L., Soh, S. Y., Maniam, T., Shahidii Kadir, Z., Chong, B. T. W., Loo, J. L., Sharip, S., Wong, V. C. W., Loo, T. H., Ng, Y. P., & Kahn, D. A. (2018). Is Ketamine the Future Clozapine for Depression?

A Case Series and Literature Review on Maintenance Ketamine in Treatment-resistant Depression With Suicidal Behavior. *Journal of Psychiatric Practice*, 24(4), 279-291.

<https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000316>.

Charpeaud, T., Moliere, F., Bubrowszky, M., Haesebaert, F., Allaïli, N., Bation, R., Nieto, I., Richieri, R., Saba, G., Bellivier, F., Bennabi, D., Holtzmann, J., Camus, V., Courtet, P., Courvoisier, P., d'Amato, T., Doumy, O., Garnier, M., Bougerol, T., ... Aouizerate, B. (2016). [Switching and combining strategies of antidepressant medications]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 45(3), 329-337.

<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.003>.

Chekroud, A. M., Gueorguieva, R., Krumholz, H. M., Trivedi, M. H., Krystal, J. H., & McCarthy, G. (2017). Reevaluating the Efficacy and Predictability of Antidepressant Treatments: A Symptom Clustering Approach. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 370-378. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0025>.

Chevance, A., Ravaud, P., Tomlinson, A., Le Berre, C., Teufer, B., Touboul, S., Fried, E. I., Gartlehner, G., Cipriani, A., & Tran, V. T. (2020). Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: Qualitative content analysis of a large international online survey. *The Lancet. Psychiatry*, 7(8), 692-702. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30191-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30191-7).

Chrysikou, E. G., Wing, E. K., & van Dam, W. O. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Depression Modulates Cortical Excitability in Emotion Regulation Regions as Measured by Concurrent Functional Magnetic Resonance Imaging: An Exploratory Study. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.004>.

Churchill, R., Moore, T. H. M., Furukawa, T. A., Caldwell, D. M., Davies, P., Jones, H., Shinohara, K., Imai, H., Lewis, G., & Hunot, V. (2013). « Third wave » cognitive and behavioural therapies versus treatment as usual for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD008705. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008705.pub2>.

Clark, A. (2006). Language, embodiment, and the cognitive niche. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(8), 370-374. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.06.012>.

Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernández, R., Narrow, W. E., & Reed, G. M. (2017). Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest: A Journal of the American Psychological Society*, 18(2), 72-145. <https://doi.org/10.1177/1529100617727266>.

- Cleare, A., Pariente, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., Cowen, P. J., Dickens, C., Ferrier, I. N., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P. M., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R. H., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., Uher, R., & Members of the Consensus Meeting. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(5), 459-525. <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>.
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., Pannu, J., Xiao, X., Duvio, D., Solvason, H. B., Hawkins, J., Guerra, A., Jo, B., Raj, K. S., ... Williams, N. R. (2020). Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716-726. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>.
- Collet, L., & Cottraux, J. (1986). [The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlöcher's retardation scale]. *L'Encephale*, 12(2), 77-79.
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., Daar, A. S., Scientific Advisory Board and the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health, Anderson, W., Dhansay, M. A., Phillips, A., Shurin, S., Walport, M., Ewart, W., Savill, S. J., Bordin, I. A., Costello, E. J., Durkin, M., Fairburn, C., Glass, R. I., ... Stein, D. J. (2011). Grand challenges in global mental health. *Nature*, 475(7354), 27-30. <https://doi.org/10.1038/475027a>.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107(2), 261-288. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.107.2.261>.
- Cosci, F., & Fava, G. A. (2013). Staging of mental disorders: Systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(1), 20-34. <https://doi.org/10.1159/000342243>.
- Cottraux. (1988). Depressive Cognitions of obsessive-compulsive patients: A factorial analysis of the shorter form of the Beck depression inventory. In *Cognitive Therapy: An update* (Popuu Press). C. Perris & M. Eisemann, eds.
- Cox, D. W., Kealy, D., Kahn, J. H., Wojcik, K. D., Joyce, A. S., & Ogrodniczuk, J. S. (2019). The attenuating effect of depression symptoms on negative-affect expression: Individual and group effects in group psychotherapy for personality disorders. *Journal of Counseling Psychology*, 66(3), 351-361. <https://doi.org/10.1037/cou0000335>.

- Crane, N. A., Jenkins, L. M., Bhaumik, R., Dion, C., Gowins, J. R., Mickey, B. J., Zubieta, J.-K., & Langenecker, S. A. (2017). Multidimensional prediction of treatment response to antidepressants with cognitive control and functional MRI. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(2), 472-486. <https://doi.org/10.1093/brain/aww326>.
- Cuijpers, P. (2019). Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: An overview. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(3), 276-285. <https://doi.org/10.1002/wps.20661>.
- Cuthbert, B. N. (2020). The role of RDoC in future classification of mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(1), 81-85. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/bcuthbert>
- Dagar, S., Chowdhury, S. R., Bapi, R. S., Dutta, A., & Roy, D. (2016). Near-Infrared Spectroscopy - Electroencephalography-Based Brain-State-Dependent Electrotherapy: A Computational Approach Based on Excitation-Inhibition Balance Hypothesis. *Frontiers in Neurology*, 7, 123. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00123>.
- Damasio, A. (2010). *Self Comes to Mind: Constructing the Conscious Brain* (Pantheon Books). Danner, M., Hummel, J. M., Volz, F., van Manen, J. G., Wiegand, B., Dintsios, C.-M., Bastian, H., Gerber, A., & Ijzerman, M. J. (2011). Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 27(4), 369-375. <https://doi.org/10.1017/S0266462311000523>.
- Dantchev, N., Tcherny-Lessenot, S., Picard, H., Baraille, L., & Quail, D. (2013). [Results of the French cohort of the European observational study FINDER: Quality of life of patients treated with antidepressants]. *L'Encephale*, 39(2), 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.06.006>.
- Davey, C. G., Breakspear, M., Pujol, J., & Harrison, B. J. (2017). A Brain Model of Disturbed Self-Appraisal in Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 174(9), 895-903. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16080883>.
- De Houwer, J., Teige-Mocigemba, S., Spruyt, A., & Moors, A. (2009). Implicit measures: A normative analysis and review. *Psychological Bulletin*, 135(3), 347-368. <https://doi.org/10.1037/a0014211>.
- Delay, J., Pichot, P., Lemperiere, T., & Mirouze, R. (1963). [THE NOSOLOGY OF DEPRESSIVE STATES. RELATION BETWEEN ETIOLOGY AND SEMEIOLOGY. 2. RESULTS OF BECK'S QUESTIONNAIRE]. *L'Encephale*, 52, 497-504.
- Demyttenaere, K., Donneau, A.-F., Albert, A., Ansseau, M., Constant, E., & van Heeringen, K. (2015). What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients (1). *Journal of Affective Disorders*, 174, 390-396. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.004>.

- Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2013). Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression. *Psychiatry Research*, 212(2), 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.001>.
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine*, 160(14), 2101-2107. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>.
- Donse, L., Padberg, F., Sack, A. T., Rush, A. J., & Arns, M. (2018). Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimulation*, 11(2), 337-345. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>.
- Downar, J., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2016). The Neural Crossroads of Psychiatric Illness: An Emerging Target for Brain Stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(2), 107-120. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.007>.
- Downar, J., & Daskalakis, Z. J. (2013). New targets for rTMS in depression: A review of convergent evidence. *Brain Stimulation*, 6(3), 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.006>.
- Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R. N., Zebley, B., Oathes, D. J., Etkin, A., Schatzberg, A. F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H. S., Gunning, F. M., Alexopoulos, G. S., Fox, M. D., Pascual-Leone, A., Voss, H. U., ... Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, 23(1), 28-38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>.
- Du, L., Liu, H., Du, W., Chao, F., Zhang, L., Wang, K., Huang, C., Gao, Y., & Tang, Y. (2018). Stimulated left DLPFC-nucleus accumbens functional connectivity predicts the anti-depression and anti-anxiety effects of rTMS for depression. *Translational Psychiatry*, 7(11), 3. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0005-6>.
- Dumas, R., Padovani, R., Richieri, R., & Lançon, C. (2012). [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: Response factor]. *L'Encéphale*, 38(4), 360-368. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.08.004>.
- Dunlop, K., Hanlon, C. A., & Downar, J. (2016). Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.12985>.
- Ehring, T., Tuschen-Caffier, B., Schnülle, J., Fischer, S., & Gross, J. J. (2010). Emotion regulation and vulnerability to depression: Spontaneous versus instructed use of emotion suppression and reappraisal. *Emotion (Washington, D.C.)*, 10(4), 563-572. <https://doi.org/10.1037/a0019010>.

- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>.
- Faravelli, C., Servi, P., Arends, J. A., & Strik, W. K. (1996). Number of symptoms, quantification, and qualification of depression. *Comprehensive Psychiatry*, 37(5), 307-315. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(96\)90011-5](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(96)90011-5).
- Faria, V., Gingnell, M., Hoppe, J. M., Hjorth, O., Alaie, I., Frick, A., Hultberg, S., Wahlstedt, K., Engman, J., Månsson, K. N. T., Carlbring, P., Andersson, G., Reis, M., Larsson, E.-M., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2017). Do You Believe It? Verbal Suggestions Influence the Clinical and Neural Effects of Escitalopram in Social Anxiety Disorder: A Randomized Trial. *EBioMedicine*, 24, 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.031>.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649-659. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00231-2).
- Feffer, K., Lee, H. H., Mansouri, F., Giacobbe, P., Vila-Rodriguez, F., Kennedy, S. H., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., & Downar, J. (2018). Early symptom improvement at 10 sessions as a predictor of rTMS treatment outcome in major depression. *Brain Stimulation*, 11(1), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.010>.
- Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., Markopoulou, K., Masterson, B., Poon, L., & Cleare, A. J. (2009). A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: The Maudsley staging method. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2), 177-184.
- Fernandes, B. S., Williams, L. M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2017). The new field of 'precision psychiatry'. *BMC Medicine*, 15. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0849-x>.
- Fernandez, K. C., Jazaieri, H., & Gross, J. J. (2016). Emotion Regulation: A Transdiagnostic Perspective on a New RDoC Domain. *Cognitive Therapy and Research*, 40(3), 426-440. <https://doi.org/10.1007/s10608-016-9772-2>.
- Fokkema, M., Smits, N., Kelderman, H., & Cuijpers, P. (2013). Response shifts in mental health interventions: An illustration of longitudinal measurement invariance. *Psychological Assessment*, 25(2), 520-531. <https://doi.org/10.1037/a0031669>.
- Fond, G., Lancon, C., Auquier, P., & Boyer, L. (2019). [Prevalence of major depression in France in the general population and in specific populations from 2000 to 2018: A systematic review of the literature]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 48(4), 365-375. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.004>.

- Fossati, P. (2018). Is major depression a cognitive disorder? *Revue Neurologique*, 174(4), 212-215.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.365>.
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., Rush, A. J., & Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48(9), 851-855.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>.
- Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S003329171700040X>.
- Fried, E. I., Nesse, R. M., Zivin, K., Guille, C., & Sen, S. (2014). Depression is more than the sum score of its parts: Individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychological Medicine*, 44(10), 2067-2076. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002900>.
- Fried, Eiko I. (2015). Problematic assumptions have slowed down depression research: Why symptoms, not syndromes are the way forward. *Frontiers in Psychology*, 6, 309.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00309>.
- Fried, Eiko I. (2017). What are psychological constructs? On the nature and statistical modelling of emotions, intelligence, personality traits and mental disorders. *Health Psychology Review*, 11(2), 130-134.
<https://doi.org/10.1080/17437199.2017.1306718>.
- Fried, Eiko I., Epskamp, S., Nesse, R. M., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). What are « good » depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *Journal of Affective Disorders*, 189, 314-320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.005>.
- Fried, Eiko I., & Nesse, R. M. (2014). The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PloS One*, 9(2), e90311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090311>.
- Fried, Eiko I., & Nesse, R. M. (2015a). Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 172, 96-102.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.010>.
- Fried, Eiko I., & Nesse, R. M. (2015b). Depression sum-scores don't add up: Why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Medicine*, 13, 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0325-4>.
- Fried, Eiko I., van Borkulo, C. D., Epskamp, S., Schoevers, R. A., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). Measuring depression over time . . . Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychological Assessment*, 28(11), 1354-1367.
<https://doi.org/10.1037/pas0000275>.

- Gallagher, null. (2000). Philosophical conceptions of the self: Implications for cognitive science. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(1), 14-21. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(99\)01417-5](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(99)01417-5)
- Gao, W., Chen, S., Biswal, B., Lei, X., & Yuan, J. (2018). Temporal dynamics of spontaneous default-mode network activity mediate the association between reappraisal and depression. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 13(12), 1235-1247. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy092>.
- Garcia-Toro, M., Montes, J. M., & Talavera, J. A. (2001). Functional cerebral asymmetry in affective disorders: New facts contributed by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders*, 66(2-3), 103-109. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00276-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00276-7).
- Gerlich, C., Schuler, M., Jelitte, M., Neuderth, S., Flentje, M., Graefen, M., Krüger, A., Mehnert, A., & Faller, H. (2016). Prostate cancer patients' quality of life assessments across the primary treatment trajectory: 'True' change or response shift? *Acta Oncologica*, 55(7), 814-820. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1136749>.
- Giacobbe, P., Mithani, K., Meng, Y., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z. J., Downar, J., & Blumberger, D. M. (2020). Evaluation of the effects of rTMS on self-reported quality of life and disability in treatment-resistant depression: A THREE-D study. *Journal of Affective Disorders*, 268, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.002>.
- Gibson, T. B., Jing, Y., Smith Carls, G., Kim, E., Bagalman, J. E., Burton, W. N., Tran, Q.-V., Pikalov, A., & Goetzl, R. Z. (2010). Cost burden of treatment resistance in patients with depression. *The American Journal of Managed Care*, 16(5), 370-377.
- Godlewska, B. R., Norbury, R., Selvaraj, S., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2012). Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychological Medicine*, 42(12), 2609. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000591>.
- Godlewska, Beata R., Browning, M., Norbury, R., Igoumenou, A., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2018). Predicting Treatment Response in Depression: The Role of Anterior Cingulate Cortex. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(11), 988-996. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy069>.
- Golembiewski, R. T., Billingsley, K., & Yeager, S. (1976). Measuring Change and Persistence in Human Affairs: Types of Change Generated by OD Designs. *The Journal of Applied Behavioral Science*, 12(2), 133-157. <https://doi.org/10.1177/002188637601200201>.
- Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(1), 121-135. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.1.121>.

- Greening, S. G., Osuch, E. A., Williamson, P. C., & Mitchell, D. G. V. (2014). The neural correlates of regulating positive and negative emotions in medication-free major depression. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(5), 628-637. <https://doi.org/10.1093/scan/nst027>.
- Gudayol-Ferré, E., Però-Cebollero, M., González-Garrido, A. A., & Guàrdia-Olmos, J. (2015). Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: A systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 582. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00582>.
- Guelfi, J. D. (2008). *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie (CD)* (2e édition remaniée et augmentée) [Computer software]. Pierre Fabre HC.
- Guilleux, A., Blanchin, M., Vanier, A., Guillemin, F., Falissard, B., Schwartz, C., Hardouin, J., & Sébille, V. (2015). RespOnSe Shift ALgorithm in Item response theory (ROSALI) for response shift detection with missing data in longitudinal patient-reported outcome studies. *Qual Life Res*, 24, 553-564. Pubmed. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0876-4>.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jenum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., ... CDBE2010Study Group. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718-779. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>.
- Hahn, E. A., Cella, D., Chassany, O., Fairclough, D. L., Wong, G. Y., Hays, R. D., & Clinical Significance Consensus Meeting Group. (2007). Precision of health-related quality-of-life data compared with other clinical measures. *Mayo Clinic Proceedings*, 82(10), 1244-1254. <https://doi.org/10.4065/82.10.1244>.
- Haroz, E. E., Ritchey, M., Bass, J. K., Kohrt, B. A., Augustinavicius, J., Michalopoulos, L., Burkey, M. D., & Bolton, P. (2017). How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Social Science & Medicine (1982)*, 183, 151-162. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.12.030>.
- Hasler, G., & Northoff, G. (2011). Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Molecular Psychiatry*, 16(6), 604-619. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.23>.

- Haute Autorité de Santé, H. A. S. (2012). *ALD n° 23—Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte* [Guide maladie chronique]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_767572/fr/ald-n-23- troubles-depressifs-recurrents-ou-persistants-de-l-adulte.
- Haute Autorité de Santé, H. A. S. (2017). *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: Prise en charge en premier recours* [Récommandation de bonne pratique]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours.
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44(1), 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>.
- Hayes, S. C., Strosahl, K. D., Bunting, K., Twohig, M., & Wilson, K. G. (2004). What Is Acceptance and Commitment Therapy? In S. C. Hayes & K. D. Strosahl (Éds.), *A Practical Guide to Acceptance and Commitment Therapy* (p. 3-29). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-23369-7_1.
- He, C., Gong, L., Yin, Y., Yuan, Y., Zhang, H., Lv, L., Zhang, X., Soares, J. C., Zhang, H., Xie, C., & Zhang, Z. (2018). Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9923-z>.
- Heller, A. S., Johnstone, T., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2013). Relationships between changes in sustained fronto-striatal connectivity and positive affect in major depression resulting from antidepressant treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 170(2), 197-206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010014>.
- Heller, A. S., Johnstone, T., Peterson, M. J., Kolden, G. G., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2013). Increased prefrontal cortex activity during negative emotion regulation as a predictor of depression symptom severity trajectory over 6 months. *JAMA Psychiatry*, 70(11), 1181-1189. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2430>.
- Hinds, A. M., Sajobi, T. T., Seville, V., Sawatzky, R., & Lix, L. M. (2018). A systematic review of the quality of reporting of simulation studies about methods for the analysis of complex longitudinal patient-reported outcomes data. *Quality of Life Research*, 27(10), 2507-2516. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1861-0>.

- Holma, K. M., Holma, I. A. K., Melartin, T. K., Rytsälä, H. J., & Isometsä, E. T. (2008). Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 196-205. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0205>.
- Hooley, J. M., Gruber, S. A., Parker, H. A., Guillaumot, J., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D. A. (2009). Cortico-limbic response to personally challenging emotional stimuli after complete recovery from depression. *Psychiatry Research*, 172(1), 83-91.
- Howard, G. S., Ralph, K. M., Gulanick, N. A., Maxwell, S. E., Nance, D. W., & Gerber, S. K. (1979). Internal Invalidity in Pretest-Posttest Self-Report Evaluations and a Re-evaluation of Retrospective Pretests. *Applied Psychological Measurement*, 3(1), 1-23.
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1998). Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychological Methods*, 3(4), 424-453. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.3.4.424>.
- IsHak, W. W., Mirocha, J., James, D., Tobia, G., Vilhauer, J., Fakhry, H., Pi, S., Hanson, E., Nashawati, R., Peselow, E. D., & Cohen, R. M. (2015). Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(1), 51-60. <https://doi.org/10.1111/acps.12301>.
- Junghofer, M., Winker, C., Rehbein, M. A., & Sabatinelli, D. (2017). Noninvasive Stimulation of the Ventromedial Prefrontal Cortex Enhances Pleasant Scene Processing. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(6), 3449-3456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx073>.
- Kashdan, T. B., & Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical Psychology Review*, 30(7), 865-878. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.03.001>.
- Kautzky, A., Baldinger-Melich, P., Kranz, G. S., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Serretti, A., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2017). A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(2), 215-222. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10381>.
- Kellner, C. H., Husain, M. M., Knapp, R. G., McCall, W. V., Petrides, G., Rudorfer, M. V., Young, R. C., Sampson, S., McClintock, S. M., Mueller, M., Prudic, J., Greenberg, R. M., Weiner, R. D., Bailine, S. H., Rosenquist, P. B., Raza, A., Kaliora, S., Latoussakis, V., Tobias, K. G., ... CORE/PRIDE Work Group. (2016). A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *The American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1110-1118. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010118>.

- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the « kindling » hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1243-1251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1243>.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McNerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 61(9), 540-560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>.
- Kernot, C., Tomlinson, A., Chevance, A., & Cipriani, A. (2019). One step closer to personalised prescribing of antidepressants: Using real-world data together with patients and clinicians' preferences. *Evidence-Based Mental Health*, 22(3), 91-92. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300105>.
- Kessler, R. C., van Loo, H. M., Wardenaar, K. J., Bossarte, R. M., Brenner, L. A., Ebert, D. D., de Jonge, P., Nierenberg, A. A., Rosellini, A. J., Sampson, N. A., Schoevers, R. A., Wilcox, M. A., & Zaslavsky, A. M. (2017). Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(1), 22-36. <https://doi.org/10.1017/S2045796016000020>.
- Kessler, Ronald C. (2018). The potential of predictive analytics to provide clinical decision support in depression treatment planning. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(1), 32-39. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000377>.
- King-Kallimanis, B. L., Oort, F. J., & Garst, G. J. A. (2010). Using structural equation modelling to detect measurement bias and response shift in longitudinal data. *ASTA Advances in Statistical Analysis*, 94(2), 139-156. <https://doi.org/10.1007/s10182-010-0129-y>.
- Kingslake, J., Dias, R., Dawson, G. R., Simon, J., Goodwin, G. M., Harmer, C. J., Morriss, R., Brown, S., Guo, B., Dourish, C. T., Ruhé, H. G., Lever, A. G., Veltman, D. J., van Schaik, A., Deckert, J., Reif, A., Stäblein, M., Menke, A., Gorwood, P., ... Browning, M. (2017). The effects of using the PReDicT Test to guide the antidepressant treatment of depressed patients: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), 558. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2247-2>.
- Kneeland, E. T., Dovidio, J. F., Joormann, J., & Clark, M. S. (2016). Emotion malleability beliefs, emotion regulation, and psychopathology: Integrating affective and clinical science. *Clinical Psychology Review*, 45, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.03.008>.
- Knez, I., & Nordhall, O. (2017). Guilt as a Motivator for Moral Judgment: An Autobiographical Memory Study. *Frontiers in Psychology*, 8, 750. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00750>.

- Kok, R. M., & Reynolds, C. F. (2017). Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*, 317(20), 2114-2122. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706>.
- Komulainen, E., Heikkilä, R., Meskanen, K., Raij, T. T., Nummenmaa, L., Lahti, J., Jylhä, P., Melartin, T., Harmer, C. J., Isometsä, E., & Ekelund, J. (2016). A single dose of mirtazapine attenuates neural responses to self-referential processing. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(1), 23-32. <https://doi.org/10.1177/0269881115616384>.
- Komulainen, E., Heikkilä, R., Nummenmaa, L., Raij, T. T., Harmer, C. J., Isometsä, E., & Ekelund, J. (2018). Short-term escitalopram treatment normalizes aberrant self-referential processing in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 236, 222-229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.096>.
- Korb, A. S., Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2011). Rostral anterior cingulate cortex activity and early symptom improvement during treatment for major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 192(3), 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.007>.
- Kraemer, H. C. (2013). Discovering, comparing, and combining moderators of treatment on outcome after randomized clinical trials: A parametric approach. *Statistics in Medicine*, 32(11), 1964-1973. <https://doi.org/10.1002/sim.5734>.
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: A review. *Translational Psychiatry*, 9(1), 127. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>.
- Kube, T., Glombiewski, J. A., Gall, J., Touissant, L., Gärtner, T., & Rief, W. (2019). How to modify persisting negative expectations in major depression? An experimental study comparing three strategies to inhibit cognitive immunization against novel positive experiences. *Journal of Affective Disorders*, 250, 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.027>.
- Kube, T., Rief, W., Gollwitzer, M., Gärtner, T., & Glombiewski, J. A. (2019). Why dysfunctional expectations in depression persist—Results from two experimental studies investigating cognitive immunization. *Psychological Medicine*, 49(9), 1532-1544. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002106>.
- Kudinova, A. Y., James, K., & Gibb, B. E. (2018). Cognitive Reappraisal and Depression in Children with a Parent History of Depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(4), 849-856. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0333-2>.
- Lai, C.-H. (2021). Fronto-limbic neuroimaging biomarkers for diagnosis and prediction of treatment responses in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 107, 110234. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110234>.
- Laird, K. T., Krause, B., Funes, C., & Lavretsky, H. (2019). Psychobiological factors of resilience and depression in late life. *Translational Psychiatry*, 9(1), 88. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0424-7>.

- Langenecker, S. A., Crane, N. A., Jenkins, L. M., Phan, K. L., & Klumpp, H. (2018). Pathways to Neuroprediction: Opportunities and challenges to prediction of treatment response in depression. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 5(1), 48-60.
- Lee, E. E., Torous, J., De Choudhury, M., Depp, C. A., Graham, S. A., Kim, H.-C., Paulus, M. P., Krystal, J. H., & Jeste, D. V. (2021). Artificial Intelligence for Mental Healthcare: Clinical Applications, Barriers, Facilitators, and Artificial Wisdom. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.02.001>.
- Li, W., Wang, Y., Ward, B. D., Antuono, P. G., Li, S.-J., & Goveas, J. S. (2017). Intrinsic inter-network brain dysfunction correlates with symptom dimensions in late-life depression. *Journal of Psychiatric Research*, 87, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.12.011>.
- Li, Y., & Rapkin, B. (2009). Classification and regression tree uncovered hierarchy of psychosocial determinants underlying quality-of-life response shift in HIV/AIDS. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(11), 1138-1147. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.03.021>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.07.004>.
- Lix, L. M., Chan, E. K. H., Sawatzky, R., Sajobi, T. T., Liu, J., Hopman, W., & Mayo, N. (2016). Response shift and disease activity in inflammatory bowel disease. *Quality of Life Research*, 25(7), 1751-1760. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1188-z>.
- Lix, L. M., Sajobi, T. T., Sawatzky, R., Liu, J., Mayo, N. E., Huang, Y., Graff, L. A., Walker, J. R., Ediger, J., Clara, I., Sexton, K., Carr, R., & Bernstein, C. N. (2013). Relative importance measures for reprioritization response shift. *Quality of Life Research*, 22(4), 695-703. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0198-3>.
- Locatelli, M., Gatti, R., & Tettamanti, M. (2012). Training of manual actions improves language understanding of semantically related action sentences. *Frontiers in Psychology*, 3, 547. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00547>.
- Luber, B., & Lisanby, and S. H. (2014). Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, 85(0 3), 961-970. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.007>.
- Machmutow, K., Meister, R., Jansen, A., Kriston, L., Watzke, B., Härter, M. C., & Liebherz, S. (2019). Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in

adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD012855.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012855.pub2>.

- Maes, M., Moraes, J. B., Congio, A., Bonifacio, K. L., Barbosa, D. S., Vargas, H. O., Michelin, A. P., Carvalho, A. F., & Nunes, S. O. V. (2019). Development of a Novel Staging Model for Affective Disorders Using Partial Least Squares Bootstrapping: Effects of Lipid-Associated Antioxidant Defenses and Neuro-Oxidative Stress. *Molecular Neurobiology*, 56(9), 6626-6644. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1552-z>.
- Maj, M., Stein, D. J., Parker, G., Zimmerman, M., Fava, G. A., De Hert, M., Demyttenaere, K., McIntyre, R. S., Widiger, T., & Wittchen, H.-U. (2020). The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(3), 269-293. <https://doi.org/10.1002/wps.20771>.
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087-1206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>.
- Masuda, A., Mandavia, A., & Tully, E. C. (2014). The role of psychological inflexibility and mindfulness in somatization, depression, and anxiety among Asian Americans in the United States. *Asian American Journal of Psychology*, 5(3), 230-236. <https://doi.org/10.1037/a0034437>.
- Mayo, N. E., Scott, S. C., Dendukuri, N., Ahmed, S., & Wood-Dauphinee, S. (2008). Identifying response shift statistically at the individual level. *Quality of Life Research*, 17(4), 627-639. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9329-2>.
- McAllister-Williams, R. H., Arango, C., Blier, P., Demyttenaere, K., Falkai, P., Gorwood, P., Hopwood, M., Javed, A., Kasper, S., Malhi, G. S., Soares, J. C., Vieta, E., Young, A. H., Papadopoulos, A., & Rush, A. J. (2020). The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *Journal of Affective Disorders*, 267, 264-282. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.023>.
- McCall, W. V., Lisanby, S. H., Rosenquist, P. B., Dooley, M., Husain, M. M., Knapp, R. G., Petrides, G., Rudorfer, M. V., Young, R. C., McClintock, S. M., Mueller, M., Prudic, J., Greenberg, R. M., Weiner, R. D., Bailine, S. H., Youssef, N. A., McCloud, L., Kellner, C. H., & CORE/PRIDE Work Group. (2018). Effects of continuation electroconvulsive therapy on quality of life in elderly depressed patients: A randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 97, 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.11.001>.

- McCartney, M., Nevitt, S., Lloyd, A., Hill, R., White, R., & Duarte, R. (2021). Mindfulness-based cognitive therapy for prevention and time to depressive relapse: Systematic review and network meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(1), 6-21. <https://doi.org/10.1111/acps.13242>.
- McGlinchey, J. B., Zimmerman, M., Young, D., & Chelminski, I. (2006). Diagnosing major depressive disorder VIII: Are some symptoms better than others? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(10), 785-790. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000240222.75201.aa>.
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., & Yung, A. R. (2010). Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 55(8), 486-497. <https://doi.org/10.1177/070674371005500803>.
- McKenna, S. P. (2011). Measuring patient-reported outcomes: Moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Medicine*, 9, 86. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-86>.
- Millgram, Y., Joormann, J., Huppert, J. D., & Tamir, M. (2015). Sad as a Matter of Choice? Emotion-Regulation Goals in Depression. *Psychological Science*, 26(8), 1216-1228. <https://doi.org/10.1177/0956797615583295>.
- Miniussi, C., & Ruzzoli, M. (2013). Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of Clinical Neurology*, 116, 739-750. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00056-5>
- Mondino, M., Szekely, D., Bubrovsky, M., Bulteau, S., Downar, J., Poulet, E., & Brunelin, J. (2020). Predicting treatment response to 1Hz rTMS using early self-rated clinical changes in major depression. *Brain Stimulation*, 13(6), 1603-1605. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.10.004>.
- Moutoussis, M., Fearon, P., El-Deredy, W., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (2014). Bayesian inferences about the self (and others): A review. *Consciousness and Cognition*, 25, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2014.01.009>.
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M., & Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1000-1006. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000>.
- Murphy, E. R., Barch, D. M., Pagliaccio, D., Luby, J. L., & Belden, A. C. (2016). Functional connectivity of the amygdala and subgenual cingulate during cognitive reappraisal of emotions in children with MDD history is associated with rumination. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 18, 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.11.003>.

- Murphy, J. A., Sarris, J., & Byrne, G. J. (2017). A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depression Research and Treatment*, 2017, 4176825-4176825. PubMed. <https://doi.org/10.1155/2017/4176825>.
- Naccache, L. (2020). *Le cinéma intérieur*. Odile Jacob.
- Naragon-Gainey, K. (2018). Affective models of depression and anxiety: Extension to within person processes in daily life. *Journal of Affective Disorders*, 243, 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.061>.
- Narushima, K., McCormick, L. M., Yamada, T., Thatcher, R. W., & Robinson, R. G. (2010). Subgenual cingulate theta activity predicts treatment response of repetitive transcranial magnetic stimulation in participants with vascular depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(1), 75-84 . <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.1.75>.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Depression in adults: Recognition and management*. National Institute for Health and Care Excellence.
- Naudet, F., Maria, A. S., & Falissard, B. (2011). Antidepressant response in major depressive disorder: A meta-regression comparison of randomized controlled trials and observational studies. *PloS One*, 6(6), e20811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020811>.
- Naudet, F., Millet, B., Charlier, P., Reymann, J. M., Maria, A. S., & Falissard, B. (2013). Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis. *BMC Medicine*, 11, 230. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-230>.
- Naudet, F., Millet, B., Michel Reymann, J., & Falissard, B. (2014). The fallacy of thresholds used in defining response and remission in depression rating scales. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 23(4), 469-473. <https://doi.org/10.1002/mpr.1393>.
- Neacsiu, A. D., Lubner, B. M., Davis, S. W., Bernhardt, E., Strauman, T. J., & Lisanby, S. H. (2018). On the Concurrent Use of Self-System Therapy and Functional Magnetic Resonance Imaging- Guided Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment for Depression. *The Journal of ECT*, 34(4), 266-273. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000545>.
- Nejad, A. B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 666. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00666>.
- Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 569-582. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.100.4.569>.

- Nolen-Hoeksema, Susan, Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 3(5), 400-424. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>.
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain—A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, 31(1), 440-457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.002>.
- Notebaert, L., Grafton, B., Clarke, P. J., Rudaizky, D., Chen, N. T., & MacLeod, C. (2018). Emotion-in-Motion, a Novel Approach for the Modification of Attentional Bias: An Experimental Proof-of-Concept Study. *JMIR Serious Games*, 6(4). <https://doi.org/10.2196/10993>.
- Nuevo, R., Dunn, G., Dowrick, C., Vázquez-Barquero, J. L., Casey, P., Dalgard, O. S., Lehtinen, V., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Cross-cultural equivalence of the Beck Depression Inventory: A five-country analysis from the ODIN study. *Journal of Affective Disorders*, 114(1-3), 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.021>.
- O’Leary, D., Costello, F., Gormley, N., & Webb, M. (2000). Remission onset and relapse in depression. An 18-month prospective study of course for 100 first admission patients. *Journal of Affective Disorders*, 57(1-3), 159-171. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00086-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00086-5).
- Omori, W., Itagaki, K., Kajitani, N., Abe, H., Okada-Tsuchioka, M., Okamoto, Y., & Takebayashi, M. (2019). Shared preventive factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in four major psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(8), 494-500. <https://doi.org/10.1111/pcn.12859>.
- Oort, F. J. (2005a). Using structural equation modeling to detect response shifts and true change. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 14(3), 587-598.
- Oort, F. J. (2005b). Towards a Formal Definition of Response Shift (In Reply to G.W. Donaldson). *Quality of Life Research*, 14(10), 2353-2355. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3978-1>.
- Oort, F. J., Visser, M. R. M., & Sprangers, M. A. G. (2005). An application of structural equation modeling to detect response shifts and true change in quality of life data from cancer patients undergoing invasive surgery. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 14(3), 599-609. <https://doi.org/10.1007/s11136-004-0831-x>.

- Oort, F. J., Visser, M. R. M., & Sprangers, M. A. G. (2009). Formal definitions of measurement bias and explanation bias clarify measurement and conceptual perspectives on response shift. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(11), 1126-1137. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.03.013>.
- Ormel, J., Spinhoven, P., de Vries, Y. A., Cramer, A. O. J., Siegle, G. J., Bockting, C. L. H., & Hollon, S. D. (2020). The antidepressant standoff: Why it continues and how to resolve it. *Psychological Medicine*, 50(2), 177-186. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003295>.
- Østergaard, S. D., Straszek, S., Petrides, G., Skadhede, S., Jensen, S. O. W., Munk-Jørgensen, P., & Nielsen, J. (2014). Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(2), 180-189. <https://doi.org/10.1111/bdi.12152>.
- Otto, B., Misra, S., Prasad, A., & McRae, K. (2014). Functional overlap of top-down emotion regulation and generation: An fMRI study identifying common neural substrates between cognitive reappraisal and cognitively generated emotions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 14(3), 923-938. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0240-0>.
- Pakhomov, S. V., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., & Roger, V. L. (2008). Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *The American Journal of Managed Care*, 14(8), 530-539.
- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B., & Munizza, C. (2002). Patient adherence in the treatment of depression. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 180, 104-109.
- Parnas, J. (2014). The RDoC program: Psychiatry without psyche? *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(1), 46-47. <https://doi.org/10.1002/wps.20101>.
- Paykel, E. S., Ramana, R., Cooper, Z., Hayhurst, H., Kerr, J., & Barocka, A. (1995). Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25(6), 1171-1180. <https://doi.org/10.1017/s0033291700033146>.
- Pedrelli, P., Blais, M. A., Alpert, J. E., Shelton, R. C., Walker, R. S. W., & Fava, M. (2014). Reliability and validity of the Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ). *CNS Spectrums*, 19(6), 535-546. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000406>.
- Penninx, B. W. J. H., Beekman, A. T. F., Smit, J. H., Zitman, F. G., Nolen, W. A., Spinhoven, P., Cuijpers, P., De Jong, P. J., Van Marwijk, H. W. J., Assendelft, W. J. J., Van Der Meer, K., Verhaak, P., Wensing, M., De Graaf, R., Hoogendijk, W. J., Ormel, J., Van Dyck, R., & NESDA Research Consortium. (2008).

The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): Rationale, objectives and methods. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 17(3), 121-140. <https://doi.org/10.1002/mpr.256>.

Perlis, R. H. (2016). Abandoning personalization to get to precision in the pharmacotherapy of depression. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(3), 228-235. <https://doi.org/10.1002/wps.20345>.

Perris & Eisemann, eds. Judd, L. L. (1997). The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), 989-991. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230015002>.

Peters, S. K., Dunlop, K., & Downar, J. (2016). Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 104. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00104>.

Petitmengin, C., & Lachaux, J.-P. (2013). Microcognitive science: Bridging experiential and neuronal micro-dynamics. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 617. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00617>.

Pettinati, H. M., Oslin, D. W., Kampman, K. M., Dundon, W. D., Xie, H., Gallis, T. L., Dackis, C. A., & O'Brien, C. P. (2010). A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 167(6), 668-675. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08060852>.

Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 829, 833-857. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.65>.

Phillips, Mary L., Chase, H. W., Sheline, Y. I., Etkin, A., Almeida, J. R. C., Deckersbach, T., & Trivedi, M. H. (2015). Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: Neuroimaging approaches. *The American Journal of Psychiatry*, 172(2), 124-138. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010076>.

Pichot, P., & Lempérière, Th. (1964). Analyse factorielle d'un questionnaire d'auto-évaluation des syndromes dépressifs. *Rev Psychol Appl*, 1964, 14: 15-29. *Rev Psychol Appl*, 14, 15-29.

Pigoni, A., Delvecchio, G., Madonna, D., Bressi, C., Soares, J., & Brambilla, P. (2019). Can Machine Learning help us in dealing with treatment resistant depression? A review. *Journal of Affective Disorders*, 259, 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.009>.

- Pimontel, M. A., Rindskopf, D., Rutherford, B. R., Brown, P. J., Roose, S. P., & Sneed, J. R. (2016). A Meta-Analysis of Executive Dysfunction and Antidepressant Treatment Response in Late- Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(1), 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.05.010>.
- Prien, R. F., Carpenter, L. L., & Kupfer, D. J. (1991). The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. A review of the current research literature. *Archives of General Psychiatry*, 48(9), 796-800. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330020003>.
- Putnick, D. L., & Bornstein, M. H. (2016). Measurement Invariance Conventions and Reporting: The State of the Art and Future Directions for Psychological Research. *Developmental Review: DR*, 41, 71-90. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2016.06.004>.
- Quigley, L., & Dobson, K. S. (2014). An examination of trait, spontaneous and instructed emotion regulation in dysphoria. *Cognition & Emotion*, 28(4), 622-635. <https://doi.org/10.1080/02699931.2013.848786>.
- Quilty, L. C., Robinson, J. J., Rolland, J.-P., Fruyt, F. D., Rouillon, F., & Bagby, R. M. (2013). The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22(3), 175-184. <https://doi.org/10.1002/mpr.1388>.
- Rapkin, B. D., & Schwartz, C. E. (2004). Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-14>.
- Reed, G. M., First, M. B., Kogan, C. S., Hyman, S. E., Gureje, O., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Maercker, A., Tyrer, P., Claudino, A., Garralda, E., Salvador-Carulla, L., Ray, R., Saunders, J. B., Dua, T., Poznyak, V., Medina-Mora, M. E., Pike, K. M., ... Saxena, S. (2019). Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(1), 3-19. <https://doi.org/10.1002/wps.20611>.
- Reeve, B. B., Wyrwich, K. W., Wu, A. W., Velikova, G., Terwee, C. B., Snyder, C. F., Schwartz, C., Revicki, D. A., Moinpour, C. M., McLeod, L. D., Lyons, J. C., Lenderking, W. R., Hinds, P. S., Hays, R. D., Greenhalgh, J., Gershon, R., Feeny, D., Fayers, P. M., Cella, D., Butt, Z. (2013). ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 22(8), 1889-1905. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0344-y>.

- Remue, J., Hughes, S., De Houwer, J., & De Raedt, R. (2014). To be or want to be: Disentangling the role of actual versus ideal self in implicit self-esteem. *PloS One*, 9(9), e108837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108837>.
- Rice, S. M., Kealy, D., Oliffe, J. L., Treeby, M. S., & Ogrodniczuk, J. S. (2020). Shame and guilt mediate the effects of alexithymia on distress and suicide-related behaviours among men. *Psychology, Health & Medicine*, 25 (1) , 17-24. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1601747>.
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31(3), 160-168. <https://doi.org/10.1159/000066239>.
- Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre* (Seuil).
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>.
- Ruhé, H. G., van Rooijen, G., Spijker, J., Peeters, F. P. M. L., & Schene, A. H. (2012). Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 137(1-3), 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.020>.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>.
- Sajobi, T. T., Brahmabatt, R., Lix, L. M., Zumbo, B. D., & Sawatzky, R. (2018). Scoping review of response shift methods: Current reporting practices and recommendations. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 27(5), 1133-1146. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1751-x>.
- Salmon, M., Blanchin, M., Rotonda, C., Guillemin, F., & Sébille, V. (2017). Identifying patterns of adaptation in breast cancer patients with cancer-related fatigue using response shift analyses at subgroup level. *Cancer Medicine*, 6(11), 2562-2575. <https://doi.org/10.1002/cam4.1219>.
- Sawatzky, R., Chan, E. K. H., Zumbo, B. D., Ahmed, S., Bartlett, S. J., Bingham, C. O., Gardner, W., Jutai, J., Kuspinar, A., Sajobi, T., & Lix, L. M. (2017). Montreal Accord on Patient- Reported Outcomes (PROs) use series-Paper 7: Modern perspectives of measurement validation emphasize justification of infer-

ences based on patient reported outcome scores. *Journal of Clinical Epidemiology*, 89, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.12.002>.

Schwartz, C. E., & Sprangers, M. A. (1999). Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Social Science & Medicine* (1982), 48(11), 1531-1548.

Schwartz, Carolyn E., Bode, R., Repucci, N., Becker, J., Sprangers, M. A. G., & Fayers, P. M. (2006). The clinical significance of adaptation to changing health: A meta-analysis of response shift. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 15(9), 1533-1550. <https://doi.org/10.1007/s11136-006-0025-9>.

Schwartz, Carolyn E., & Rapkin, B. D. (2004). Reconsidering the psychometrics of quality of life assessment in light of response shift and appraisal. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 16. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-16>.

Sébille, V., Lix, L. M., Ayilara, O. F., Sajobi, T. T., Janssens, A. C. J. W., Sawatzky, R., Sprangers, M. A. G., Verdam, M. G. E., & Response Shift – in Sync Working Group. (2021). Critical examination of current response shift methods and proposal for advancing new methods. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02755-4>.

Sendi, M. S. E., Zendehtrouh, E., Sui, J., Fu, Z., Zhi, D., Lv, L., Ma, X., Ke, Q., Li, X., Wang, C., Abbott, C., Turner, J. A., Miller, R. L., & Calhoun, V. (2021). Aberrant dynamic functional connectivity of default mode network predicts symptom severity in major depressive disorder. *Brain Connectivity*. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0748>.

Şenormancı, Ö., Yılmaz, A. E., Saraçlı, Ö., Atasoy, N., Şenormancı, G., & Atik, L. (2014). The mediator role of ruminative thinking style in the relationship between dysfunctional attitudes and depression. *Comprehensive Psychiatry*, 55(7), 1556-1560. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.05.017>.

Seo, K., Lee, A., Kim, J., Ryu, H., & Choi, H. (2018). Measuring the Kinematics of Daily Living Movements with Motion Capture Systems in Virtual Reality. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 134. <https://doi.org/10.3791/57284>.

Serafini, G., Santi, F., Gonda, X., Aguglia, A., Fiorillo, A., Pompili, M., Carvalho, A. F., & Amore, M. (2019). Predictors of recurrence in a sample of 508 outpatients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 114, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.015>.

Shafer, A. B. (2006). Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *Journal of Clinical Psychology*, 62(1), 123-146. <https://doi.org/10.1002/jclp.20213>.

- Shapiro, L. (2014). *The Routledge handbook of embodied cognition*. (Routledge).
- Sheehan, D. V. (2016). Importance of Restoring Function in Patients With Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(7), e908. <https://doi.org/10.4088/JCP.14076tx2c>.
- Sheehy, K., Noureen, A., Khaliq, A., Dhingra, K., Husain, N., Pontin, E. E., Cawley, R., & Taylor, P. J. (2019). An examination of the relationship between shame, guilt and self-harm: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 73, 101779. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2019.101779>.
- Simon, G. E., & Perlis, R. H. (2010). Personalized medicine for depression: Can we match patients with treatments? *The American Journal of Psychiatry*, 167(12), 1445-1455. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09111680>.
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E. J., & Drevets, W. C. (2020). Relapse prevention in treatment-resistant major depressive disorder with rapid-acting antidepressants. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 89, 237-259. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2020.05.002>.
- Sloan, J. A., Halyard, M. Y., Frost, M. H., Dueck, A. C., Teschendorf, B., Rothman, M. L., & Mayo/ FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. (2007). The Mayo Clinic manuscript series relative to the discussion, dissemination, and operationalization of the Food and Drug Administration guidance on patient-reported outcomes. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 10 Suppl 2, S59-63. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00267.x>.
- Sörbom, D. (1989). Model modification. *Psychometrika*, 54(3), 371-384. <https://doi.org/10.1007/BF02294623>.
- Souery, D., Amsterdam, J., de Montigny, C., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Lipp, O., Racagni, G., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (1999). Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 9(1-2), 83-91. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(98\)00004-2](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(98)00004-2).
- Southwick, S. M., Vythilingam, M., & Charney, D. S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 255-291. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948>.

- Spielberg, J. M., Miller, G. A., Warren, S. L., Sutton, B. P., Banich, M., & Heller, W. (2014). Transdiagnostic dimensions of anxiety and depression moderate motivation-related brain networks during goal maintenance. *Depression and Anxiety*, 31(10), 805-813. <https://doi.org/10.1002/da.22271>.
- Spinhoven, P., Klein, N., Kennis, M., Cramer, A. O. J., Siegle, G., Cuijpers, P., Ormel, J., Hollon, S. D., & Bockting, C. L. (2018). The effects of cognitive-behavior therapy for depression on repetitive negative thinking: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 106, 71-85. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.04.002>.
- Sprangers, M. A., & Schwartz, C. E. (1999). Integrating response shift into health-related quality of life research: A theoretical model. *Social Science & Medicine* (1982), 48(11), 1507-1515. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00045-3](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00045-3).
- Sprangers, M. A. G., Sajobi, T., Vanier, A., Mayo, N. E., Sawatzky, R., Lix, L. M., Oort, F. J., & Sébille, V. (2021). Response shift in results of patient-reported outcome measures: A commentary to The Response Shift—in Sync Working Group initiative. *Quality of Life Research*. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02747-4>
- Steward, B., Bakir, A. A., Martin, D., Dokos, S., & Loo, C. K. (2020). The left anterior right temporal (LART) placement for electroconvulsive therapy: A computational modelling study. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 304, 111157. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111157>.
- Stringaris, A., Vidal-Ribas Belil, P., Artiges, E., Lemaitre, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttilä, J., Struve, M., Fadai, T., Kappel, V., Grimmer, Y., Goodman, R., Poustka, L., Conrod, P., Cattrell, A., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., ... IMAGEN Consortium. (2015). The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *The American Journal of Psychiatry*, 172(12), 1215-1223. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101298>.
- Struening, E. L., & Cohen, J. (1963). Factorial Invariance and Other Psychometric Characteristics of Five Opinions About Mental Illness Factors. *Educational and Psychological Measurement*, 23(2), 289-298. <https://doi.org/10.1177/001316446302300206>.
- Sui, J., & Humphreys, G. W. (2015). The Integrative Self: How Self-Reference Integrates Perception and Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(12), 719-728. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.08.015>.
- Swainson, J., McGirr, A., Blier, P., Brietzke, E., Richard-Devantoy, S., Ravindran, N., Blier, J., Beaulieu, S., Frey, B. N., Kennedy, S. H., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Parikh, S. V., Schaffer, A., Taylor, V. H., Tourjman, V., van Ameringen, M., Yatham, L. N., Ravindran, A. V., & Lam, R. W. (2021). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommandations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant

L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*, 66 (2), 113-125.
<https://doi.org/10.1177/0706743720970860>.

Tai, A. M. Y., Albuquerque, A., Carmona, N. E., Subramanieapillai, M., Cha, D. S., Sheko, M., Lee, Y., Mansur, R., & McIntyre, R. S. (2019). Machine learning and big data: Implications for disease modeling and therapeutic discovery in psychiatry. *Artificial Intelligence in Medicine*, 99, 101704.
<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.101704>.

Tatossian, A. (1994). L'identité humaine selon Ricœur et le problème des psychoses. *L'art du comprendre*, 1, 99-106.

Teo, W.-P., Muthalib, M., Yamin, S., Hendy, A. M., Bramstedt, K., Kotsopoulos, E., Perrey, S., & Ayaz, H. (2016). Does a Combination of Virtual Reality, Neuromodulation and Neuroimaging Provide a Comprehensive Platform for Neurorehabilitation? - A Narrative Review of the Literature. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 284. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00284>.

Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58 Suppl 13, 23-29. The Response Shift – in Sync Working Group, Sawatzky, R., Kwon, J.-Y., Barclay, R., Chauhan, C., Frank, L., van den Hout, W. B., Nielsen, L. K., Nolte, S., & Sprangers, M. A. G. (2021). Implications of response shift for micro-, meso-, and macro-level healthcare decision-making using results of patient-reported outcome measures. *Quality of Life Research*. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02766-9>.

Tignor, S. M., & Colvin, C. R. (2017). The Interpersonal Adaptiveness of Dispositional Guilt and Shame: A Meta-Analytic Investigation. *Journal of Personality*, 85(3), 341-363.
<https://doi.org/10.1111/jopy.12244>.

Tsujimoto, E., Tsujii, N., Mikawa, W., Ono, H., & Shirakawa, O. (2018). Discrepancies between self- and observer-rated depression severities in patients with major depressive disorder associated with frequent emotion-oriented coping responses and hopelessness. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 2331-2336. <https://doi.org/10.2147/NDT.S175973>.

Ubel, P. A., Peeters, Y., & Smith, D. (2010). Abandoning the language of « response shift »: A plea for conceptual clarity in distinguishing scale recalibration from true changes in quality of life. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 19(4), 465-471.
<https://doi.org/10.1007/s11136-010-9592-x>.

- Valenzuela-Moguillansky, C., Reyes-Reyes, A., & Gaete, M. I. (2017). Exteroceptive and Interoceptive Body-Self Awareness in Fibromyalgia Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 117. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00117>.
- Van Bronswijk, S., Moopen, N., Beijers, L., Ruhe, H. G., & Peeters, F. (2019). Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: A meta-analysis and meta-regression. *Psychological Medicine*, 49(3), 366-379. <https://doi.org/10.1017/S003329171800199X>.
- Vandenberg, R. J., & Lance, C. E. (2000). A Review and Synthesis of the Measurement Invariance Literature: Suggestions, Practices, and Recommendations for Organizational Research. *Organizational Research Methods*, 3(1), 4-70. <https://doi.org/10.1177/109442810031002>.
- Vanderhasselt, M.-A., Kühn, S., & De Raedt, R. (2011). Healthy brooders employ more attentional resources when disengaging from the negative: An event-related fMRI study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 11(2), 207-216. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0022-5>.
- Vanier, A., Falissard, B., Sébille, V., & Hardouin, J.-B. (2017). The complexity of interpreting changes observed over time in Health-Related Quality of Life: A short overview of 15 years of research on response shift theory. In *Perceived health and adaptation in chronic disease*.
- Vanier, A., Leplège, A., Hardouin, J.-B., Sébille, V., & Falissard, B. (2015). Semantic primes theory may be helpful in designing questionnaires such as to prevent response shift. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(6), 646-654. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.01.023>.
- Vanier, A., Oort, F., & the Response Shift - in Sync Working Group. (2021) Response shift in patient-reported outcomes: definition, theory, and a revised model. *Quality of Life Research*, in press.
- Varela, F. J., Thompson, E., & Rosch, E. (2016). The embodied mind: Cognitive science and human experience (MIT Press (revised edition)).
- Verdam, M. G. E., Oort, F. J., & Sprangers, M. A. G. (2017). Structural equation modeling-based effect-size indices were used to evaluate and interpret the impact of response shift effects. *Journal of Clinical Epidemiology*, 85, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.02.012>.
- Visser, M. R. M., Oort, F. J., & Sprangers, M. A. G. (2005). Methods to detect response shift in quality of life data: A convergent validity study. *Quality of Life Research*, 14(3), 629-639. <https://doi.org/10.1007/s11136-004-2577-x>.
- Visser, M. R. M., Oort, F. J., van Lanschot, J. J. B., van der Velden, J., Kloek, J. J., Gouma, D. J., Schwartz, C. E., & Sprangers, M. A. G. (2013). The role of recalibration response shift in explaining bodily pain in cancer patients undergoing invasive surgery: An empirical investigation of the Sprangers and Schwartz model. *Psycho-Oncology*, 22(3), 515-522. <https://doi.org/10.1002/pon.2114>.

- Visted, E., Vøllestad, J., Nielsen, M. B., & Schanche, E. (2018). Emotion Regulation in Current and Remitted Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 9, 756. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00756>.
- Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., & Bär, K.-J. (2015). The neural basis of the abnormal self-referential processing and its impact on cognitive control in depressed patients. *Human Brain Mapping*, 36(7), 2781-2794. <https://doi.org/10.1002/hbm.22807>.
- Wagner, S., Helmreich, I., Wollschläger, D., Meyer, K., Kaaden, S., Reiff, J., Roll, S. C., Braus, D., Tüscher, O., Müller-Dahlhaus, F., Tadić, A., & Lieb, K. (2018). Early improvement of executive test performance during antidepressant treatment predicts treatment outcome in patients with Major Depressive Disorder. *PloS One*, 13(4), e0194574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194574>.
- Wang, H.-N., Wang, X.-X., Zhang, R.-G., Wang, Y., Cai, M., Zhang, Y.-H., Sun, R.-Z., Guo, L., Qiao, Y.-T., Liu, J.-C., He, H., Wang, Z.-H., Wan, Y.-C., Tan, Q.-R., & Zhang, Z.-J. (2017). Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/ recurrence: A randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, 7(12), 1292. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0001-x>.
- Wang, X., Zhou, X., Dai, Q., Ji, B., & Feng, Z. (2017). The Role of Motivation in Cognitive Reappraisal for Depressed Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 516. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00516>.
- Wang, Y.-P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory- II: A comprehensive review. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 35(4), 416-431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>.
- Webb, C. A., Kertz, S. J., Bigda-Peyton, J. S., & Björgvinsson, T. (2013). The role of pretreatment outcome expectancies and cognitive-behavioral skills in symptom improvement in an acute psychiatric setting. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 375-382. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.016>.
- West, S. G., Taylor, A. B. et Wu, W. (2012). Model fit and model selection in structural equation modeling. In *Handbook of Structural Equation Modeling*, pages 209–231. The Guilford Press, New York, NY, US.
- Whitfield-Gabrieli, S., Wendelken, C., Nieto-Castañón, A., Bailey, S. K., Anteraper, S. A., Lee, Y. J., Chai, X.-Q., Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Cutting, L. E., & Bunge, S. A. (2020). Association of Intrinsic Brain Architecture With Changes in Attentional and Mood Symptoms During Development. *JAMA Psychiatry*, 77(4), 378-386. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4208>.
- Wiese, W. (2018). Toward a Mature Science of Consciousness. *Frontiers in Psychology*, 9, 693. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00693>.
- Wilkinson, S. T., Holtzheimer, P. E., Gao, S., Kirwin, D. S., & Price, R. B. (2018). Leveraging Neuroplasticity to Enhance Adaptive Learning: The Potential for Synergistic Somatic- Behavioral Treatment Combina-

tions to Improve Clinical Outcomes in Depression. *Biological Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.004>.

Wilkinson, S. T., Holtzheimer, P. E., Gao, S., Kirwin, D. S., & Price, R. B. (2019). Leveraging Neuroplasticity to Enhance Adaptive Learning: The Potential for Synergistic Somatic- Behavioral Treatment Combinations to Improve Clinical Outcomes in Depression. *Biological Psychiatry*, 85(6), 454-465.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.004>.

Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, 120(1), 3-24.

Williams, L. M. (2017a). Getting Personalized: Brain Scan Biomarkers for Guiding Depression Interventions. *The American Journal of Psychiatry*, 174(6), 503-505. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030314>.

Williams, L. M. (2017b). Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: A theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depression and Anxiety*, 34(1), 9-24. <https://doi.org/10.1002/da.22556>.

Williams, L. M., Korgaonkar, M. S., Song, Y. C., Paton, R., Eagles, S., Goldstein-Piekarski, A., Grieve, S. M., Harris, A. W. F., Usherwood, T., & Etkin, A. (2015). Amygdala Reactivity to Emotional Faces in the Prediction of General and Medication-Specific Responses to Antidepressant Treatment in the Randomized iSPOT-D Trial. *Neuropsychopharmacology*, 40(10), 2398. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.89>.

Wongpakaran, N., Wongpakaran, T., Wannarit, K., Saisavoey, N., Pinyopornpanish, M., Lueboonthavatchai, P., Apisiridej, N., Srichan, T., Ruktrakul, R., Satthapisit, S., Nakawiro, D., Hiranyatheeb, T., Temboonkiat, A., Tubtimtong, N., Rakkhajeeikul, S., Wongtanoi, B., Tanchakvaranont, S., Bookkamana, P., Srisutasanavong, U., ... Petchsuwan, D. (2014). Level of agreement between self-rated and clinician-rated instruments when measuring major depressive disorder in the Thai elderly: A 1-year assessment as part of the THAISAD study. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 377-382.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S56683>.

World Health Organization. (2021). *ICD-11 guidelines*. <https://gcp.network/en>.

Wu, G.-R., Wang, X., & Baeken, C. (2020a). Baseline functional connectivity may predict placebo responses to accelerated rTMS treatment in major depression. *Human Brain Mapping*, 41(3), 632-639.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24828>.

Wu, G.-R., Wang, X., & Baeken, C. (2020b). Baseline functional connectivity may predict placebo responses to accelerated rTMS treatment in major depression. *Human Brain Mapping*, 41(3), 632-639.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24828>.

Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organiza-

- tion of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>.
- Yoon, S., Dang, V., Mertz, J., & Rottenberg, J. (2018). Are attitudes towards emotions associated with depression? A Conceptual and meta-analytic review. *Journal of Affective Disorders*, 232, 329-340. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.009>.
- Yron-di, A., Bennabi, D., Haffen, E., Quelard, D., Samalin, L., Maruani, J., Allauze, E., Pierre, D., Bougerol, T., Camus, V., D'Amato, T., Doumy, O., Holtzmann, J., Lançon, C., Moliere, F., Moirand, R., Nieto, I., Richieri, R. M., Horn, M., ... Aouizerate, B. (2020). Treatment- Resistant Depression in a Real-World Setting: First Interim Analysis of Characteristics, Healthcare Resource Use, and Utility Values of the FondaMental Cohort. *Brain Sciences*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/brainsci10120962>.
- Yron-di, A., Sporer, M., Schmitt, L., & Arbus, C. (2018). Major depressive disorder: An organic disorder! *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 47(2), 113-115. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.12.005>.
- Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., & Boerescu, D. A. (2012a). Why do some depressed outpatients who are not in remission according to the hamilton depression rating scale nonetheless consider themselves to be in remission? *Depression and Anxiety*, 29(10), 891-895. PubMed. <https://doi.org/10.1002/da.21987>.
- Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., & Boerescu, D. A. (2012b). Symptom differences between depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale who do and do not consider themselves to be in remission. *Journal of Affective Disorders*, 142(1-3), 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.044>
- Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Posternak, M. A., Friedman, M., Attiullah, N., & Boerescu, D. (2006). How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 148-150. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.148>.
- Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Young, D., & Chelminski, I. (2006). Diagnosing major depressive disorder I: A psychometric evaluation of the DSM-IV symptom criteria. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(3), 158-163. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000202239.20315.16>.
- Zimmerman, M., Morgan, T. A., & Stanton, K. (2018). The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(3), 258-275. <https://doi.org/10.1002/wps.20569>.
- Zimmerman, M., Walsh, E., Friedman, M., Boerescu, D. A., & Attiullah, N. (2018). Are self-report scales as effective as clinician rating scales in measuring treatment response in routine clinical practice? *Journal of Affective Disorders*, 225, 449-452. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.024>.

Annexe 1. Résumé des principaux traitements actuels et à venir de l'état dépressif caractérisé en 2020 (non exhaustif)

Mode de vie	Indications/hors AMM (en France)	Cadre et contexte de prescription	Précisions/Remarques
Hygiène du sommeil	Tout patient dépressif	Médecine générale, spécialisée (dont psychiatrie)	Sommeil : établir un rythme de sommeil et de réveil régulier Eviter les excès de nourriture, de tabac et d'alcool avant de s'endormir Créer un environnement propre à favoriser le sommeil
Alimentation	Tout patient dépressif	Médecine générale, spécialisée (dont psychiatrie)	Prendre ses repas à des heures régulières Suivre une alimentation équilibrée Possible intérêt des probiotiques dans les formes sévères Supplémentation vitamine D, B9, B12, fer, zinc, Mg le cas échéant
Consommation de substances	Tout patient dépressif	Médecine générale, spécialisée (dont psychiatrie)	Avoir une consommation d'alcool et de caféine modérée Arrêter le tabac Si possible, aucun usage de drogue illicite
Gestion du stress	Tout patient dépressif	Médecine générale, spécialisée (dont psychiatrie)	Disposer de stratégies pour gérer le stress
Activités et liens sociaux	Tout patient dépressif	Médecine générale, spécialisée (dont psychiatrie)	Avoir, autant que possible, une activité sociale régulière, et notamment une activité sociale collective Maintenir des liens sociaux et des activités personnelles enrichissantes
Activité physique	Indications/hors AMM (en France)	Cadre et contexte de prescription	Remarques
Traitements par activité physiques	EDC légers à modérés comme traitement d'appoint aux traitements par psychothérapie ou par antidépresseur ou monothérapie	Remboursé sur ordonnance depuis 2016	Nécessite un engagement personnel Nécessité d'un programme structuré 3 séances par semaine pendant au moins 12 semaines L'exercice structuré est un exercice de 30 à 40 minutes qui se déroule trois fois ou plus par semaine et qui dépense une énergie de 70 % à 80 % de la fréquence cardiaque de réserve

Traitements Psycho- logiques	Indications/hors AMM (en France)	Cadre et contexte de pres- cription	Remarques
Thérapies cognitivo- comportementales	En 1 ^{ère} intention en EDC d'intensité légère et moyenne	Ambulatoire, médecine générale	Intégrant relaxation, imagination, visuali- sation, confrontation cognitive
Psychothérapies psychodynamiques de court terme	- De court terme en deuxième intention dans le traitement de la phase aiguë de l'EDC léger à modéré - de long terme • en troisième intention en phase aiguë de traitement des épisodes dépressifs • pour les sujets déprimés avec des troubles de la personnalité	Ambulatoire, médecine générale Durée de 16 à 20 séances sur 4 à 6 mois	Alternative aux antidépresseurs
Psychothérapie in- terpersonnelle	En première intention dans le traitement de phase aiguë de l'EDC léger à modéré En seconde ligne de traitement en phase de maintien (prévention des récurrences)	Ambulatoire, médecine générale Durée entre 12 et 20 séances réparties sur 3 ou 4 mois	Recommandée en association avec un antidépresseur dans l'EDC modéré à sévère ; EDC sévère et chronique ; réponse partielle aux antidépresseurs ; problèmes d'adhésion aux antidépresseurs Dépression durant la grossesse et en post-partum et chez le sujet âgé Permet de traiter les conflits (exploration, expression, clarification, changement)
Thérapie de résolu- tion de problèmes	Recommandé en cas d'EDC léger	6 à 8 séances	Recommandée en association avec un antidépresseur dans l'EDC sévère et chronique Recommandée pour les patients -gestes auto-agressifs au cours de l'année écoulée -âgés, quand la dépression est associée à une dysfonction majeure des fonctions exécutives Vise à identifier et résoudre des problèmes
Activation compor- tementale	En première intention dans le traitement de la phase aiguë de l'EDC En deuxième intention dans le traitement de maintien de l'EDC (prévention des récurrences)	Entre 16 et 20 séances répar- ties sur une période de 3 ou 4 mois pour la phase aiguë	Recommandée en association avec un antidépresseur dans l'EDC modéré à sévère

Thérapie de pleine conscience	En traitement d'ajonction de deuxième intention dans le traitement de la phase aiguë de l'EDC Traitement de maintien de l'EDC (prévention des récurrences)		exercices, attention acceptation, auto-compassion
Psycho-éducation			information, éducation aux soins, « counselling » restauration d'un sentiment de contrôle sur les événements, faire face aux implications psychosociales de la maladie
Hypnose/EMDR			Se développe pour l'indication EDC
Thérapie institutionnelle (hôpital de jour, médiation thérapeutiques)			Toujours utile en complément des traitements biologiques pour les formes sévères persistantes
Remédiation cognitive	recommandée	Séances individuelles ou groupales	Importance pour le pronostic fonctionnel et la rechute
Traitements médicamenteux	Indications/hors AMM (en France)	Cadre et contexte de prescription	Remarques
Antidépresseurs ISRS citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline	Recommandés en 1 ^{ère} intention en EDC d'intensité sévère (ou moyenne, selon l'appréciation globale) Non recommandés devant des symptômes dépressifs subsyndromiques et les EDC d'intensité légère	Ambulatoire, médecine générale, hospitalisation	Fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine sont associées à un risque accru d'interactions médicamenteuses. Inhibiteurs du CYP : fluvoxamine, paroxétine, citalopram, fluoxétine
Antidépresseurs ISRN milnacipran, venlafaxine, duloxétine	Recommandés en 1 ^{ère} intention	Ambulatoire, médecine générale, hospitalisation	
Autres ATD miansérine, mirtazapine, tianeptine, agomélatine, vortioxétine	Recommandés en 1 ^{ère} intention (sauf tianeptine et agomélatine)	Ambulatoire, médecine générale, hospitalisation	La tianeptine et l'agomélatine sont recommandées en troisième intention

Antidépresseurs Tricycliques clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipra-mine, imipramine	Recommandés en deuxième intention	Ambulatoire, médecine générale, hospitalisation	Risque de létalité plus grande en cas de risque suicidaire
Antidépresseurs IMAO non sélectifs : iproniazide (indisponible), phénelzine ou tranylcypromine (en ATU nominatives) ; IMAO sélectifs A : moclobémide	Recommandés en 3 ^{ème} voire 4 ^{ème} intention	Psychiatrie	Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait des leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.
Thymorégulateur Lithium	Prévention des rechutes des troubles bipolaires (dont les EDC) (AMM) Hors AMM : 1 ^{ère} intention dans les dépressions bipolaires Potentialisateur des antidépresseurs dans les dépressions unipolaires	Ambulatoire, médecine générale Psychiatrie	Propriétés prophylactiques anti-suicidaires au long cours
Thymorégulateur type anticonvulsivant Lamotrigine	Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs Dépressions sévères et résistantes, en stratégie de potentialisation pour les dépressions unipolaires (hors AMM)	Ambulatoire, médecine générale Psychiatrie	
Thymorégulateur type anticonvulsivant Divalproate de sodium	Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.	Ambulatoire, médecine générale Psychiatrie	Intérêt possible dans certaines formes de dépression, notamment celles caractérisées par une agitation, voire de l'hostilité se rapprochant cliniquement de la dépression mixte, telle que définie dans le DSM-5.

Thymorégulateur type antipsychotique atypique Olanzapine Quétiapine Risperidone Aripiprazole	Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire Prévention des rechutes thymiques du trouble bipolaire Potentialisation d'un ATD dans les dépressions unipolaires résistantes		La quétiapine est validée en monothérapie dans la dépression bipolaire
Hormones thyroïdiennes	Dépressions résistantes En potentialisation des antidépresseurs Après changement et association d'antidépresseurs	3 ^{ème} recours	Triiodothyronine (T3) Particulièrement recommandé en cas d'hypothyroïdie infra-clinique (TSH élevée, hormones thyroïdiennes périphériques normales)
Kétamine	Dépressions résistantes uni et bipolaires Hors AMM	IV Classé stupéfiants 3 ^{ème} recours, hospitalier	Action antidépressive rapide (quelques jours) Action anti-suicidaire
Eskétamine	Dépressions résistantes, en association à un traitement antidépresseur (IRS, IRSN) En traitement d'attaque et de maintien AMM européenne (AMM en France attendue fin 2020)	Inhalation Nasale Classé stupéfiants 3 ^{ème} recours, Administration et surveillance en milieu hospitalier	Action antidépressive rapide (quelques jours) Aurait une action anti-suicidaire
Psychostimulants (modafinil, méthylphénidate)	Dépressions résistantes uni et bipolaires Hors AMM	3 ^{ème} recours, hospitalier	-Habituellement prescrit dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité -Appartient aux stupéfiants et relèvent de règles de prescription strictes - En association avec des antidépresseurs (TU) et thymorégulateurs (TB)
Agonistes dopaminergiques (pramipexole)	Dépressions résistantes uni et bipolaires Hors AMM	3 ^{ème} recours, hospitalier	-Habituellement prescrit dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos.

Traitements par dispositif médical	Indications/hors AMM (en France)	Cadre et contexte de prescription	Remarques
ECT	Dépressions sévères/résistantes/avec risque vital engagé/avec symptômes psychotiques En phase d'attaque et de maintenance	3 ^{ème} recours, hospitalier Nécessite une anesthésie générale avec curarisation	Niveau de preuve de grade A 80% de réponse y compris formes sévères A privilégier chez les sujets âgés Action anti-suicidaire
rTMS	Dépressions d'intensité moyenne à sévère En deuxième ligne En adjonction aux psychotropes En phase d'attaque	3 ^{ème} recours, hospitalier	Niveau de preuve de grade A Pas d'acte officiel encore en France Non indiquée en cas de résistance très élevée, de dépression chronique > 2 ans, en présence de symptômes psychotiques, et de risque suicidaire élevé Bonne tolérance et observance
tDCS	Dépressions d'intensité moyenne à sévère/non résistante En phase d'attaque	3 ^{ème} recours, hospitalier	Niveau de preuve de grade B, pas d'acte officiel encore Bonne tolérance et observance
Luminothérapie	Dépressions saisonnières Dépressions sévères ou résistantes (en association à la privation de sommeil)	Ambulatoire, médecine générale Psychiatrie	Traitement basé sur les anomalies des rythmes circadiens et les théories chronobiologiques Appartient aux chronothérapies
Cures thermales	Troubles anxiodépessifs	3 ^{ème} recours, hospitalier	Thérapies physiques corporelles aidant à la régulation de l'anxiété
Applications Traitements numériques	Encore à l'étude		

Abréviations : ATD : Antidépresseurs ; ECT : électroconvulsivothérapie; EDC : Episode Dépressif Caractérisé ; IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée ; TB : Trouble Bipolaire ; TCC : thérapies cognitivo-comportementales ; tCDS : transcranial current direct ion ; TDR : troubles dépressifs récurrents (ou unipolaires) ;

Annexe 2. Dimensions selon la nomenclature Research Domain Criteria (RDoC)

NEGATIVE VALENCE	POSITIVE VALENCE	COGNITIVE	SOCIAL	AROUSAL & REGULATION
Acute Threat "Fear"	Approach Motivation - Reward Valuation - Effort Valuation - Expectancy - Action Selection	Attention	Affiliation & Attachment	Arousal
Potential Threat "Anxiety"		Perception - Visual - Auditory - Olfactory	Social Communication - Reception of Facial Communication - Production of Facial Communication - Reception of Non-Facial Communication - Production of Non-Facial Communication	Circadian Rhythms
Sustained Threat	Initial Responsiveness to Reward	Declarative Memory		Sleep & Wakefulness
Loss	Sustained Responsiveness to Reward	Language Behaviour		
Frustrative Non-Reward	Reward Learning	Cognitive Control - Goal Selection, Updating, Representation & Maintenance - Response Selection - Inhibition - Performance Monitoring	Perception & Self - Agency - Self-Knowledge	
	Habit	Working Memory - Active Maintenance - Flexible Updating - Limited Capacity - Interference Control	Perception & Others - Animacy Perception - Action Perception - Understanding of Mental States	

Le RDoC (<https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc>) permet de décrire les dimensions d'une pathologie en plusieurs strates interdépendantes et cohérentes allant du fonctionnement cellulaire au comportement social en passant par les niveaux anatomiques, fonctionnels, cognitifs et psychologiques. Les colonnes forment des « unités d'analyse » permettant une analyse stratifiée depuis l'analyse génétique, moléculaire, de circuits, physiologiques, comportementales jusqu'au auto-évaluation (Patient-Reported Outcomes). Les lignes de la matrice forment cinq grands domaines du fonctionnement : système d'éveil (« arousal »), système cognitif, système de valence positive et négative, système des processus sociaux.

A l'intérieur de chacun de ces grands domaines, ont été identifiés différents construits (comme la sélection des buts pour la dimension cognitive ou la connaissance de soi pour le domaine de social...). Chaque domaine et chaque construit ont été identifiés grâce à leur validité à la fois sur le plan cognitif et comportemental (c'est-à-dire, au niveau des données des sciences de la cognition) et sur le plan cérébral (c'est-à-dire au niveau des données des neurosciences et des structures et circuits neuronaux sous-tendant la cognition et les comportements). Cependant le RDoC comporte une limite : il n'y a pas de colonne pour la sémiologie clinique, les symptômes proprement dits et elle ne permet pas de différencier un état normal d'un état pathologique.

Troubles affectifs : « peur de tout, envie de rien »

Affects négatifs exacerbés

On assiste dans la dépression à une hyperactivité des structures limbiques, typiquement l'hyperactivité amygdalienne associée à une peur excessive. Cette tonalité émotionnelle négative intense va induire (processus *bottom-up*) des biais traduisant un « intérêt », une attention accrue pour les informations négatives sous-tendue par une hyperactivité du vmPFC devant des stimuli négatifs. Les sujets souffrant de dépression présentent aussi des biais mnésiques, c'est à dire un meilleur rappel des événements de vie anciens négatifs que des souvenirs positifs (favorisé par la proximité fonctionnelle étroite de l'amygdale et de l'hippocampe). On sait depuis longtemps que la dépression est associée avec une régulation et un traitement émotionnel négatif de façon inconsciente (Williams et al., 1996), mais le traitement conscient de cet état émotionnel et les attitudes négatives vis à vis de ces affects négatifs amplifient le phénomène (Yoon et al., 2018). La connectivité fonctionnelle de l'amygdale avec d'autres régions clés comme l'hippocampe, l'insula ou le cortex préfrontal dorsolatéral est différente chez les sujets déprimés par rapport aux sujets sains.

Les antidépresseurs permettent une décroissance de l'hyperréactivité de l'amygdale et du rACC coïncidant avec une amélioration précoce de la symptomatologie (Korb et al., 2011). Il semble que la famille des ISRS notamment soit concernée, puisque l'hyperactivité amygdalienne à des stimuli menaçants est un marqueur de réponse de cette classe (Godlewska et al., 2012). L'absence de régulation d'hyperréactivité émotionnelle (irritabilité excessive par exemple) est aussi un bon marqueur de la prédiction de l'effet des traitements (Langenecker et al., 2018). La stimulation magnétique transcrânienne est un bon paradigme expérimental puisqu'une inhibition du dlPFC droit a des effets inhibiteurs de l'activité amygdalienne via l'ACC. Certaines approches thérapeutiques non médicamenteuses visent aujourd'hui à entraîner le sujet à se défaire de ces biais attentionnels par exemple à l'aide de tâches ludiques informatisées (Notebaert et al., 2018).

Absence d'affects positifs

Une des dimensions clinique centrale de la dépression après la présence d'affects négatifs est la perte d'intérêt ou l'anhédonie. Ici, c'est la connectivité et les voies de signalisation dopaminergiques entre régions corticales (vmPFC, dlPFC) et le striatum ventral qui sont principalement en cause, se traduisant par une perte des effets de la récompense avec impact sur l'anticipation, l'apprentissage, et les

stratégies d'actions dirigées vers un but. Des tests existent pour mesurer cette cognition « chaude » (Bland et al., 2016), par exemple le go no-go affectif pour le traitement émotionnel, et la Monetary Incentive Delay Task (MIDT) pour la motivation et la récompense (e.g. Stringaris et al., 2015).

Ces symptômes répondraient mieux aux thérapeutiques ayant une valence pro-dopaminergiques (ECT, rTMS, tDCS, agonistes dopaminergiques ou molécules noradrénergique qui ont un effet dopaminergique-like dans une certaine mesure) (Peters et al., 2016) (Junghöfer et al., 2017).

A titre d'exemple, la rTMS à haute fréquence sur le CPFDL gauche stimule la sécrétion dopaminergique striatale, et favorise l'activité préfrontale gauche favorisant l'engagement dans l'action dirigée vers un but. La qualité de la connectivité fonctionnelle entre les zones corticales et striatale (notamment noyau accumbens) est prédictive de l'effet de la rTMS haute fréquence à gauche (Du et al., 2017).

Au total, les modifications précoces de connectivité entre les structure cortico-limbiques impliquées dans le traitement émotionnel positif et négatif sont corrélées avec l'amélioration des symptômes du noyau dépressif (affectivité négative et anhédonie) (Gudayol-Ferré et al., 2015). Ces découvertes ont abouti à la mise en place d'études internationales d'envergure visant à tenter de prédire l'effet des traitements grâce à des changements précoces dans la reconnaissance d'émotions comme, entre autres, le projet européen Predicting Response to Depression Treatment (PReDicT) (Kingslake et al., 2017).

Troubles cognitifs : « je n'arrive plus à me concentrer ou prendre une décision »

On observe au cours de la dépression une hypoactivité préfrontale notamment dorsomédiale (dmPFC), ventrolatérale (vlPFC) et dorsolatérale (dlPFC) prédominant à gauche, en accord avec l'hypothèse d'hypofrontalité de Mayberg (1999) et de latéralisation du traitement émotionnel. Cette hypoactivité dans les cortex préfrontaux altère les capacités de régulation inhibitrice de l'amygdale et du cortex cingulaire et ventromédial. Le fonctionnement du dlPFC est essentiel pour la vitesse de traitement de l'information, la flexibilité mentale, la fluence verbale, l'inhibition des informations ou interférences inutiles, la résolution de problème, la mémoire de travail et la planification. L'atteinte de ces capacités (syndrome dysexécutif), est fréquent, par exemple présent dans 60 % des EDC du sujet âgé (Wagner et al., 2018). De façon intéressante, l'altération des fonctions exécutives prédit une moindre réponse aux antidépresseurs et notamment les domaines de la planification et de l'organisation (Pimontel et al., 2016). Ces atteintes s'expliquent par des facteurs généraux comme l'âge, le QI, une baisse de la motivation, de l'attention, un ralentissement, et une atteinte directe neurotoxique

(liée au temps passé en dépression). Le niveau d'atteinte des fonctions exécutives est corrélée à la sévérité de la dépression. L'occupation de la réserve cognitive et notamment la mémoire de travail par le processus de rumination normalement inhibé par le dlPFC gauche dont l'activité et la connectivité fonctionnelle sont affaiblis. Les traitements (psychothérapie, médicaments, stimulation cérébrale) peuvent améliorer ces difficultés cognitives. Les traitements pro-dopaminergiques en corrigeant les problèmes de motivation améliorent la cognition. L'activation de ce réseau (objectivée en IRMf au cours de tests cognitifs) peut également être un marqueur prédictif de réponse aux antidépresseurs (Crane et al., 2017).

Référence à soi négative : « je rumine sans arrêt »

Les processus de référence à soi agissent comme un système intégrateur d'éléments mnésiques, perceptifs, attentionnels, décisionnels (Sui et al., 2015), qui sont tantôt rapportés plutôt à l'environnement ou plutôt au sujet, et sont ainsi intégrés dans la distinction du soi et du non-soi (Northoff et al., 2006). Les processus de référence à soi sont donc ainsi au service du développement d'un sentiment d'identité subjective (soi phénoménologique en tant que sujet d'expérience) (Damasio 2010). Ce phénomène est sous-tendu par le réseau du mode par défaut impliquant les structures corticales médiales incluant : le vmPFC, le rACC, le cingulum postérieur (pCC) et le precuneus (Northoff et al., 2006). Ces régions s'activent également lors de processus de décision guidée par un référentiel interne (préférences subjectives, croyances).

Les ruminations correspondent à la difficulté pour un sujet de se désengager de pensées négatives, abstraites, centrées sur lui-même au détriment d'une capacité cognitive à résoudre concrètement les problèmes et à se concentrer sur les événements extérieurs. Ce phénomène est délétère lorsqu'il dépasse la simple introspection nécessaire pour apprendre de ses erreurs. Sur le plan physiologique les ruminations sont associées à une hyperactivité du réseau par défaut, une régulation aberrante du carrefour neuronal composé par le rACC et le vmPFC, et une hypoactivité du dlPFC correspondant à un défaut de contrôle cognitif des émotions empêchant le sujet de se désengager de cette hyper-référence à soi négative (Vanderhasselt et al., 2011 ; Wagner et al., 2015). L'hyperactivation de ce réseau est associée à un biais attentionnel et mnésiques portant les informations ayant un rapport avec soi (Nejad et al., 2013) générant une autocritique croissante et persistante. Ces biais d'hyper-référence à soi ne sont pas nécessairement corrélés chez le sujet sain aux biais émotionnels classiques. Il se peut cependant que dans la dépression les biais émotionnels négatifs et les biais de référence à soi excessive se potentialisent et s'aggravent mutuellement (Sendi et al., 2021).

La normalisation de cette référence à soi aberrante (via une baisse de l'hyperactivité des structures corticales médiales) semble être un des mécanismes d'action des traitements antidépresseurs (Komu-

lainen et al., 2016), ou de la stimulation cérébrale (Baeken et al., 2017) faisant de l'activité de ce réseau un prédicteur potentiel de la rémission aux antidépresseurs.

Mots clés : Dépression ; auto-évaluation ; response-shift ; méthodes ; essais cliniques ; données longitudinales.

Résumé : Les états dépressifs constituent un problème majeur de santé publique et un challenge thérapeutique. Pour optimiser et personnaliser les soins dans une optique de rémission complète et durable du point de vue du sujet, il est essentiel d'étudier la façon dont les patients eux-mêmes rapportent leur symptomatologie au cours du temps. La méthode la plus répandue consiste à répéter des évaluations par auto-questionnaires et analyser l'évolution des scores totaux au cours du temps. La pathologie dépressive étant une entité complexe et hétérogène il est intéressant, au-delà de l'addition globale des items, de s'intéresser aux scores de dimensions reflétant des processus physio- et psychopathologiques différents.

La façon dont le sujet cote les items de l'échelle peut varier, au-delà de l'effet propre et réellement ressenti du traitement, du fait d'un changement de perception de la symptomatologie qui peut se traduire lors de la cotation par le phénomène de response shift correspondant à des changements du cadre de référence (recalibration) et des priorités (repriorisation) du patient, ou dans la compréhension de ce à quoi se rapportent les items (reconceptualisation). Le response shift est susceptible de modifier l'interprétation des résultats dans un essai contrôlé comparant plusieurs modalités de traitement (sur ou sous-estimation de l'effet intrinsèque du traitement dans un groupe par exemple) et ainsi constituer un biais de mesure. Ce phénomène peut dans certains cas être expliqué par des mécanismes d'adaptation psychique (*reappraisal*) à l'œuvre dans la réappréciation au cours du temps des symptômes dépressifs qui incluent des altérations de la perception de soi. L'objectif de ce travail était d'essayer de détecter la présence de response shift au cours de la phase de traitement initial dans un essai contrôlé randomisé.

Les données d'une étude (n=170) comparant venlafaxine et stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) et utilisant la version courte de la BDI (BDI-13) ont été réanaly-

sées. Premièrement, une analyse factorielle a montré dans cette population que cette échelle pouvait évaluer 3 dimensions : tristesse de l'humeur, référence à soi négative et altération des performances. Deuxièmement, les sujets ayant des antécédents de tentative de suicide ou de trouble de la personnalité ont des niveaux moyens sur la dimension de référence à soi négative plus élevés tout au long du traitement soulignant l'importance des processus de référence à soi dans le pronostic de la maladie. Enfin, le phénomène de response shift a pu être détecté dans le groupe antidépresseur seul grâce à la méthode dite de Oort, basée sur des modèles à équations structurelles (SEM), principalement sous la forme recalibration uniforme sur la dimension référence à soi négative : les sujets cotaient en moyenne plus sévèrement cette dimension à niveau de dépression globale équivalent au cours du temps. Une recalibration non-uniforme sur la dimension de tristesse de l'humeur a également été détectée : les réponses devenaient plus homogènes au cours du temps sur cette dimension.

La mise en évidence de response shift confirme l'importance d'étudier ce phénomène dans les troubles de l'humeur. Les limites et perspectives méthodologiques sont discutées au regard des spécificités de la pathologie dépressive et de l'état actuel de l'évolution des techniques d'analyses. Au-delà de la détection, l'enjeu de la compréhension du response shift nécessite de recenser les variables susceptibles d'entrer dans les modèles théoriques explicatifs et pertinentes pour le design de futures études. Penser ces évolutions méthodologiques amène à repenser les mesures de la dépression en tenant compte des modifications de capacités de reappraisal (cognitif, émotionnel et dans la perception de soi) au cours du temps en cohérence avec les données les plus récentes des neurosciences. Une manière d'intégrer cette possibilité de modification dynamique du cadre de référence du sujet dans la perception de la maladie (qui est en partie une pathologie de la perception de soi) serait de considérer l'épisode dépressif comme le signe d'une menace du sentiment de continuité subjective dépendante d'un référentiel externe (interprétation des actions/événements dans l'environnement) et d'un référentiel interne (image de soi internalisée à partir des expériences vécues). De plus amples études, portant notamment sur des cohortes prospectives longitudinales, intégrant des variables explicatives potentielles seront nécessaires pour déterminer plus précisément l'intérêt du response shift dans la personnalisation des traitements, et leur efficacité du point de vue du patient.

Title : If depression was a self-(re)appraisal disease ? Interest of Response Shift for the analysis of treatment effects on depressive symptomatology changes from the patient's perspective.

Key Words: Depression; patient-reported outcomes; response-shift; methods; clinical trials; longitudinal data.

Abstract: Major depressive disorder treatment remains a challenge as well as a major public health concern. To optimize and personalize care and reach sustained remission from the patients' perspective it is crucial to study the way patients self-report their symptoms over time. Usually, this evaluation is based on a self-assessment scale, such as Beck Depression Inventory total score at different time during treatment course. Given that depression is a complex and heterogeneous disease, it may be relevant to assess domains rather than global scores, ideally reflecting some known and different aspects of the physiopathology.

The way patients score items may vary depending on changes in symptomatology perception, beyond the « true change » really felt by the patient as a direct consequence of treatment intrinsic effect. This phenomenon is referred to as response shift which corresponds to changes in the patients' frame of reference (recalibration), and/or priorities (repriorization) and/or items understanding (reconceptualization). Response shift could mitigate results' interpretation in comparative trials and thus constitute a measurement bias. In some situations this phenomenon could also be indicative of adaptation mechanisms at the psychological level (reappraisal) influencing symptoms perception, which may partly depend on environment and self-referencing process.

The aim of this work was to verify, thanks to a secondary analysis, if response shift could be detected between two measurement points (before treatment and 4 weeks after) in a randomized controlled trial (n=170) comparing antidepressant (venlafaxine) and repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and using a short-form of Beck depression Inventory (BDI-13) as a patient-reported outcome (PRO). Firstly, a factorial analysis showed within this sample that this scale was able to measure 3 domains; sad mood, negative self-reference and performance impairment. Secondly, patients who presented at baseline with a personality disorder and/or a suicide attempt(s) history showed higher mean depression level within the negative self-reference domains before and during treatment, underpinning the importance of self-referencing processes in treatment issue. Eventually, response shift could have been detected in the venlafaxine group thanks to Structural Equa-

tion Models (Oort's procedure). First, uniform recalibration was evidenced on negative self-reference domain, suggesting that patients rated items of this domain more severely over time despite a similar mean depression level. Due to uniform recalibration, the « true » change could have been underestimated on this domain in this group, if not taken into account. Non-uniform recalibration was found on the sad mood domain which may be indicative of a greater homogeneity of response for the items of this domain over time in this group as well.

Those results highlight the importance of studying the presence, the magnitude and direction of response shift according to several domains in sub-groups of patients. This approach could be promising to improve treatment personalization in depression. Nonetheless, technical and conceptual limits are discussed and some room for improvement is suggested regarding depression specificities and methodological advances in response shift field, which is still in its infancy. Beyond proper detection, another challenge for researchers is to understand and explain response shift thanks to an adaptation of theoretical model to depression, and the inclusion of relevant clinical variables in study design. Rethinking the way we measure depression with PROs require taking into account reappraisal capacities over time (at the emotional and cognitive level, especially regarding self-perception) in concordance with recent findings in neurosciences. A way to integrate the dynamical changes in patients' frames of reference regarding the disease could be to consider that depressive state is the manifestation of the threatening of own subjective sense of identity resulting from, and leading to, a dysbalance between a weakened reference to self-defining external current events/actions and a strengthened reference to self-defining internal negative referential (less or more pronounced before depression). More longitudinal studies, with larger sample size, multiple measurement time points, accurate response shift analysis and explanatory variables are needed to further determine response shift interest to achieve treatment personalization, and better assess treatments' efficacy from the patients' perspective.