

Allocation de thèse cofinancée en Sciences Humaines et Sociales

Financement de l'environnement de thèse (participation à des colloques, ordinateurs...) prévu à hauteur de 3000 euros

Valeur pronostique et diagnostique du ralentissement psychomoteur dans la dépression

- ✓ Laboratoire « *Motricité, Interactions, Performance* » (E.A. 4334) – UFR STAPS de l'Université de Nantes
- ✓ Direction scientifique de la thèse : Thibault DESCHAMPS (MCF-HDR) – Anne SAUVAGET (médecin psychiatre, MD - PhD) – Véronique THOMAS-OLLIVIER (MCF)
- ✓ Collaboration : Centre ambulatoire pluridisciplinaire de psychiatrie et d'addictologie (Cappa) Jacques-Prévert (CHU de Nantes)
- ✓ Début du contrat : rentrée universitaire 2017-18

Déroulement et calendrier de la procédure de recrutement

- Dossier : Le dossier devra être constitué d'un *curriculum vitae*, des relevés de notes de M1 et M2 (avec rang de classement à l'issue du Master), du résumé du travail de M2 (1 page max.), et d'une lettre de motivation mettant en exergue l'adéquation entre le profil du candidat et le projet de thèse proposé. Des lettres de recommandation peuvent être jointes au dossier.
- La date limite d'envoi du dossier est fixée au **lundi 26 juin 2017 à 17h**.
Les candidat(e)s devront faire parvenir leur dossier par voie électronique à l'adresse suivante : thibault.deschamps@univ-nantes.fr
- Après examen des dossiers par une commission de recrutement, une réponse pour une éventuelle audition sera adressée aux candidat(e)s **le 28 juin 2017 au plus tard**.
- La commission de recrutement se réunira **le lundi 10 juillet 2017** pour écouter les candidat(e)s auditionné(e)s (visioconférence autorisée)

Projet de thèse

Les problèmes de prise en charge de la dépression rendent saillantes la nécessité d'un diagnostic précoce et la personnalisation des soins (Paykel, 2008). Les enjeux de recherche en psychiatrie et santé mentale visent aujourd'hui l'identification de critères précis permettant, sur la base d'indices comportementaux, neurophysiologiques ou génétiques, d'établir des sous-groupes homogènes de patients pour une prise en charge personnalisée et efficace. **Le présent projet de thèse s'inscrit dans cette dynamique et interroge la valeur diagnostique, pronostique et heuristique du ralentissement psychomoteur (RPM) dans la dépression.** Ce RPM se traduit par des troubles de la fonction

motrice, de l'activité cognitive et des capacités verbales (Bennabi et al. 2013). En pratique clinique, il est évalué à travers des échelles renseignées par le psychiatre sur la base de l'observation du patient. Ces évaluations ne permettent pas de quantifier la nature précise des symptômes pourtant centrale dans le diagnostic de la maladie (Berlim et al. 2013). Outre la compréhension de ce symptôme et de ses soubassements neuropsychopathologiques, cette thèse présente aussi une dimension appliquée associée à son évaluation dans le cadre d'un traitement par stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) (Bulteau et al. 2017* ; Deschamps et al. 2016* ; Thomas-Ollivier et al. 2016, sous presse*). En effet, la question de l'évaluation est importante dans le cadre de ces nouvelles techniques de stimulation non invasive pour mesurer l'efficacité du traitement mais aussi comme indice pronostique de réponse et d'aide au choix thérapeutique. Il s'agira dans un premier temps d'identifier les mécanismes les plus impactés par la maladie afin de construire une échelle d'évaluation adaptée et facile d'utilisation en pratique clinique puis de tester la dimension diagnostique et pronostique du symptôme à travers l'utilisation de l'échelle dans le cadre d'un traitement par rTMS.

1. Identification des mécanismes psychologiques les plus impactés par le ralentissement psychomoteur

A/ Identification de « profils » de dysfonctionnement psychomoteur : les manifestations symptomatiques du ralentissement sont multifacettes (verbal, moteur, cognitif) mais l'atteinte est-elle uniforme ? Peut-on isoler des profils particuliers de ralentissement ? Ces profils sont-ils associés à la nature de la dépression (dépression bipolaire vs unipolaire) ?

B/ Liens entre variations de l'humeur et le comportement psychomoteur : la question de la sensibilité du comportement psychomoteur est peu explorée dans une littérature contrastée. En effet, le ralentissement est parfois décrit un symptôme stable dans le temps (Caligiuri et al. 2013) ou variable en fonction de différents facteurs (traitements médicamenteux, variations circadiennes, état d'humeur). Il s'agira dans ce travail d'analyser les relations entre les fluctuations de l'état émotionnel et les différentes manifestations du comportement psychomoteur.

2. Construction d'une échelle « objective » d'évaluation du ralentissement psychomoteur et utilisation dans le cadre d'un traitement par rTMS.

Le ralentissement psychomoteur est aujourd'hui évalué en milieu clinique à travers des échelles d'hétéro-évaluation qui permettent d'identifier la présence d'un ralentissement sans le décrire précisément. Utilisées en recherche pour décrire la nature des déficits, des épreuves spécifiques existent, mais peu ou pas utilisables dans le cadre d'une pratique de soins. Sur la base des processus identifiés comme étant les plus impactés par la maladie, **il s'agira de construire une échelle d'évaluation simple, facilement utilisable en milieu clinique.** La construction de cette échelle permettra de répondre à des questions de recherche relatives aux effets d'une intervention (médicamenteuse, psychothérapique ou de stimulation) ou à la recherche d'indices propices à un diagnostic précoce dans la perspective d'une adaptation des soins (i.e. qui limite la durée des épisodes dépressifs et le risque d'évolution vers la chronicité).

La batterie de tests sera utilisée auprès de patients qui bénéficient d'une Stimulation Magnétique Transcranienne répétée (rTMS). Les études portant sur l'efficacité de la rTMS se sont basées sur des modifications quantitatives du niveau de dépression (critère de jugement principal : diminution d'au moins 50% du score initial sur la MADRS), attestant de l'effet antidépresseur de la technique (Dell'Osso *et al.* 2011). Cependant, elles ne permettent pas de comprendre les modalités d'actions de la stimulation sur le fonctionnement mental. **L'utilisation d'évaluations objectives du ralentissement permettra de progresser dans la compréhension des mécanismes psychologiques impactés par la rTMS (identification d'un effet potentiellement plus important sur certains mécanismes du ralentissement) et d'exploiter la valeur diagnostique et pronostique de ce symptôme.**

Concernant *la valeur diagnostique* du ralentissement psychomoteur, les données sont peu nombreuses et contradictoires (Baecken *et al.* 2010 ; Höppner *et al.* 2003, Hoepfner *et al.* 2010 ; Schrijvers *et al.* 2012). Ces résultats divergents s'expliquent en partie par l'hétérogénéité des protocoles (population, intensité et durée de la stimulation, cible corticale, médication...) et par l'outil de mesure utilisé (la majorité des études se basent sur des échelles cliniques).

Le ralentissement psychomoteur est un marqueur sensible de la modification de l'état de santé des patients qui précède souvent l'amélioration de l'humeur (Buyukdura *et al.* 2011, Deschamps *et al.* 2016). Très peu de travaux ont questionné *la dimension pronostique* du ralentissement à travers des mesures objectives dans le cadre d'un traitement par rTMS. Aussi ce travail permettra d'affiner la description du profil des patients les plus sensibles à la rTMS (patients répondeurs) et de participer à la sélection des malades pouvant bénéficier de la technique.

Bibliographie indicative

[* article issu des travaux menés au sein du laboratoire, en collaboration avec nos partenaires psychiatres du service « *Addictologie et Psychiatrie de liaison, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Santé Mentale* » du CHU de Nantes]

- Baecken, C., De Raedt, R., Santermans, L., Zeeuws, D., Vanderhasselt, M.A., Meers, M., & Vanderbruggen, N. (2010). HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 684-687.
- Berlim, M.T., Van den Eynde, F., Daskalakis, Z.J., (2013). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological Medicine* 43, 2245-54.
- Bennabi, J., Vandell, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Psychomotor Retardation in Depression: A systematic Review of Diagnostic, Pathophysiologic, and Therapeutic Implications. *BioMed Research International*, 2013, 1-18.
- * Bulteau, S., Sébille, V., Fayet, G., Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., Bonnin-Rivalland, A., Laforgue, E., Pichot, A., Valrivière, P., Auffray-Calvier, E., Fortin, J., Pereon, Y., Vanelle, J-M., & Sauvaget, A. (2017). Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) versus 10 Hz High frequency rTMS in treatment-resistant unipolar depression: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18:17
- Buyukdura, J.S., McClintock, S.M., & Croarkin, P.E. (2011). Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 35(2), 395-409.
- Caligiuri, M.P., Ellwangr, J. (2000). Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression. *Journal of Affective Disorder*, 57, 83-93.
- Caligiuri, M.P., Gentili, V., Ebersson, S. J., Kelsoe, S., Rapaport, M., & Gillin, J. C. (2003). A quantitative neuromotor predictor of antidepressant non-response in patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*. 77, 135–141.
- Dell'Osso, B., Camuri, G., Castellano, P., Vecchi, V., Benedetti, M., Bortolussi, S., & Altamura, A.C. (2011). Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 7, 167-177.
- * Deschamps, T., Sauvaget, A., Pichot, A., Valrivière, P., Maroulidès, M., Bois, A., Bulteau, S. & Thomas-Ollivier, V. (2016). Posture-cognitive dual-tasking: a relevant marker of depression-related psychomotor retardation. An illustration of the positive impact of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 86-93.
- * Deschamps, T., Thomas-Ollivier, V., Sauvaget, A., Bulteau S., Fortes-Bourbousson, M., & Vachon, H. (2015). Balance characteristics in patients with major depression after a two-month walking exercise program: A pilot study. *Gait & Posture*, 42, 590-593.
- Hoepfner, J., Padberg, F., Domes, G., Zinke, A., Herpertz, S.C., Grobheinrich, N., & Herwig, U. (2010). Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on psychomotor symptoms in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 260, 197-202.
- Höppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schlafke, D., & Richter, J. (2003). Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253, 103-109.
- Paykel, E.S. (2008). Partial remission, residual symptoms and relapse in depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(4), 431-437.
- Schrijvers, D., Baeken, C., De Raedt, R., & Sabbe, B.G. (2012). The impact of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Simulation on Fine Motor Fonctions in Medication-Resistant Major Depression. *Neuropsychobiology*, 66, 252–258.
- * Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., Bulteau, S., Le Gall, F., Pichot, A., Valrivière, P., Vachon, H., & Sauvaget, A. (2016). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Psychomotor Retardation in Major Depression: A Pilot Feasibility Study. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 28, 62-65.
- * Thomas-Ollivier, V., Foyer, E., Bulteau, S., Pichot, A., Valrivière, P., Sauvaget, A., & Deschamps T. (2017, *in press*). Cognitive component of psychomotor retardation in depression: Is verbal fluency a relevant marker? Impact of repetitive transcranial stimulation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.