

"Like a bridge over troubled water..."

Du rôle des processus attentionnels et
exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive

"Like a bridge over troubled water..."

Du rôle des processus attentionnels et
exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive

Charlotte COUSSEMENT

Promoteur

Pr. Alexandre HEEREN (UCLouvain/FNRS)

Thèse présentée en vue de
l'obtention du grade de Docteur
en sciences psychologiques et
de l'éducation

Comité d'encadrement

Pr. Pierre MAURAGE (UCLouvain/FNRS)
Pr. Pierre PHILIPPOT (UCLouvain)
Dr. Xavier DE LONGUEVILLE (UCLouvain)

Président

Pr. Pierre MAURAGE (UCLouvain/FNRS)

Comité d'accompagnement et jury

Pr. Pierre PHILIPPOT (UCLouvain)

Dr. Xavier DE LONGUEVILLE (UCLouvain)

Pr. Mandy ROSSIGNOL (Université de Mons)

Pr. Eric BUI (Université de Caen)

Table des matières

Table des matières	7
Résumé	17
Abstract	17
Remerciements	19
Introduction générale	27
Chapitre 1. Repenser la comorbidité psychiatrique : une revue conceptuelle sous l'angle de la comorbidité anxio-dépressive	33
1. Introduction	35
2. Quelques données épidémiologiques	36
3. Synthèse des différents modèles psychologiques de la comorbidité anxio-dépressive	38
3.1 <i>Modèle tripartite de Clark & Watson (1991)</i>	38
3.2 <i>Modèle d'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et al. (2011)</i>	40
3.3 <i>Vers un facteur psychopathologique latent à l'origine des troubles mentaux et de leur cooccurrence</i>	42
3.3.1 La comorbidité comme le résultat de variables latentes communes	42
3.3.2 Un facteur psychopathologique explicatif des troubles mentaux	44
3.3.3 Perspective récente d'intégration	45
4. Perspectives théoriques contemporaines à fortes implications pour la compréhension de la comorbidité anxio-dépressive	47
4.1 <i>L'approche processuelle transdiagnostique</i>	47
4.2 <i>L'approche en réseaux des troubles mentaux</i>	50
5. Tentatives d'intégration conceptuelle des différentes approches	53
6. Perspectives et conclusion	55

Chapitre 2. Fonctions attentionnelles dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive	57
<i>Avant-propos</i>	59
1. Le modèle attentionnel de Posner	59
1.1 <i>Alerte</i>	59
1.2 <i>Orientation de l'attention</i>	60
1.3 <i>Contrôle exécutif</i>	61
1.4 <i>Distinctions et interactions entre les réseaux attentionnels</i>	64
1.5 <i>Evaluation des réseaux attentionnels</i>	64
2. Contrôle Top-Down versus Bottom-Up	65
3. Attention et psychopathologie	66
3.1 <i>Attention et Anxiété</i>	66
3.1.1 <i>Alerte et anxiété</i>	66
3.1.2 <i>Orientation de l'attention et anxiété</i>	68
3.1.3 <i>Contrôle attentionnel et anxiété</i>	69
3.2 <i>Attention et Dépression</i>	74
3.3 <i>Attention et comorbidité anxio-dépressive</i>	76
3.4 <i>Attention et processus émotionnels dysfonctionnels dans l'anxiété et la dépression</i>	77
Chapitre 3. Fonctions exécutives dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive	79
1. Définition des fonctions exécutives	81
2. Les fonctions exécutives selon Miyake et collègues (2000)	82
2.1 <i>Les trois composantes exécutives</i>	82
2.2 <i>L'inhibition plus spécifiquement</i>	82
2.3 <i>Mesurer les fonctions exécutives</i>	84
2.4 <i>Bases neurales des fonctions exécutives</i>	85
2.5 <i>Généralités et spécificités des fonctions exécutives</i>	86
3. Fonctions exécutives et psychopathologie	89
<i>Avant-propos</i>	89
3.1 <i>Fonctions exécutives et anxiété</i>	90
3.2 <i>Fonctions exécutives et dépression</i>	91

3.3	<i>Fonctions exécutives et comorbidité anxio-dépressive</i>	94
Chapitre 4. Stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)		97
1.	Description et fonctionnement de la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)	99
2.	Historique du développement de la tDCS	101
3.	Dispositif nécessaire à la stimulation	102
4.	Mécanismes d'action	102
5.	Applications cliniques à l'anxiété et à la dépression	103
6.	Moduler les capacités attentionnelles à l'aide de la tDCS	109
7.	La sévérité de la symptomatologie comme déterminant de l'efficacité de la modulation des fonctions cognitives à l'aide de la tDCS	109
Objectifs et questions de recherche		119
Chapitre 5. Attentional Networks in Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: Towards a Staging Hypothesis of the Executive Control Impoverishment		125
1.	Introduction	127
2.	Method	130
2.1	<i>Ethical statement</i>	130
2.2	<i>Participants</i>	130
2.3	<i>Measures</i>	131
2.3.1	Questionnaires	131
2.3.2	Experimental measure	131
2.4	<i>Procedure</i>	132
2.5	<i>Data Preparation and Analysis Plan</i>	133
2.5.1	Power analysis	133
2.5.2	Data preparation	133
2.5.3	Statistical Analyses	133
3.	Results	134
3.1	<i>Groups description</i>	134
3.2	<i>Difference in the attentional networks</i>	135

3.3	<i>Associations between clinical severity and impairments in the attentional networks</i>	136
4.	Discussion	136
5.	Conclusions	139
Chapitre 6. Sleep Problems as a Transdiagnostic Hub Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression		141
1.	Introduction	143
2.	Method	144
2.1	<i>Participants</i>	144
2.2	<i>Materials and Measures</i>	144
2.2.1	Symptoms measurement	144
2.2.2	Neuropsychological assessment of AC components	144
2.3	<i>Data Analysis Plan</i>	145
2.3.1	Data preparation	145
2.3.2	Network Estimation	145
3.	Results	145
4.	Discussion	147
5.	Supplementary Materials	148
5.1	<i>Corresponding DSM-5 criteria for MDD and GAD and items of the BDI-II and GAD-7</i>	148
5.2	<i>Neuropsychological assessment of the attentional systems</i>	149
5.2.1	Computation of the scores	149
5.3	<i>Accuracy of the Edge Weights</i>	150
5.4	<i>Centrality and Bridge Centrality Metrics and their Stability</i>	150
Chapitre 7. On the executive processes impairments in patients with co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder		159
1.	Introduction	161
2.	Method	163
2.1	<i>Participants</i>	163
2.2	<i>Measures</i>	163
2.2.1	Descriptive measures	163
2.2.2	Neuropsychological assessment of the executive functions	163

2.3	<i>Procedure</i>	167
2.4	<i>Data Preparation and Data Analysis</i>	167
2.4.1	<i>Data Reduction</i>	167
2.4.2	<i>Statistical Analyses</i>	167
3.	Results	168
3.1	<i>Group Description</i>	168
3.2	<i>Differences in the executive functions</i>	169
3.3	<i>Relations between the clinical severity and the executive functions indices</i>	170
4.	Discussion	170
Chapitre 8. A Network Approach to the Associations between Executive Functions, Symptoms of Generalized Anxiety, and Depression		173
1.	Introduction	175
2.	Method	177
2.1	<i>Participants</i>	177
2.2	<i>Materials and Measures</i>	178
2.2.1	<i>Symptoms measurement</i>	178
2.2.2	<i>Neuropsychological assessment of executive components</i>	178
2.3	<i>Data Analysis Plan</i>	181
2.3.1	<i>Data preparation</i>	181
2.3.2	<i>Network Estimation</i>	182
2.3.3	<i>Accuracy of the Edge Weights</i>	182
2.3.4	<i>Centrality and Bridge Centrality Metrics and their stability</i>	186
3.	Results	187
4.	Discussion	192
Chapitre 9. The impact of anodal tDCS on attentional networks as a function of trait anxiety and depressive symptoms: A preregistered double-blind sham-controlled experiment		195
1.	Introduction	197
2.	Method	199
2.1	<i>Preregistration and Open Science Practices</i>	199
2.2	<i>A priori power analysis</i>	199
2.3	<i>Participants</i>	199
2.4	<i>Measures and Materials</i>	200

2.4.1	Questionnaires assessing anxiety and depression	200
2.4.2	Attention Networks Task (ANT)	201
2.4.3	Transcranial direct current stimulation	202
2.5	<i>Procedure</i>	203
2.6	<i>Preregistered Data Analysis Plan</i>	203
3.	Results	204
3.1	<i>Impact of tDCS on the Efficiency of the Attentional Networks (Hypothesis 1)</i>	204
3.2	<i>Relations with anxiety and mood symptomatology indices (Hypothesis 2)</i>	205
4.	Discussion	206
	Discussion générale	213
1.	Synthèse générale des résultats	213
1.1	<i>Comorbidité anxio-dépressive et réseaux attentionnels</i>	213
1.2	<i>Comorbidité anxio-dépressive et fonctions exécutives</i>	215
1.3	<i>Plasticité des réseaux attentionnels</i>	217
2.	Comparaison et intégration des résultats principaux	218
2.1	<i>Modèle Tripartite de Clark & Watson (1991)</i>	218
2.2	<i>Modèle d'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et al. (2011)</i>	220
2.3	<i>Approches relatives à un facteur psychopathologique latent</i>	225
2.4	<i>Approche processuelle transdiagnostique</i>	228
2.5	<i>Approche en réseaux des troubles mentaux</i>	232
2.6	<i>Synthèse de l'apport de la thèse par rapport aux différents modèles de la comorbidité</i>	236
3.	Proposition d'un modèle intégratif hypothétique	237
4.	Perspectives théorico-cliniques	240
4.1	<i>Mécanismes d'installation de la cooccurrence entre anxiété généralisée et dépression</i>	241
4.1.1	<i>Rôle des mécanismes psychologiques propres à la dépression</i>	241
4.1.2	<i>Rôle des mécanismes psychologiques propres à l'anxiété</i>	242
4.1.3	<i>L'hypothèse de staging et les effets synergiques</i>	245
4.1.4	<i>La question de l'efficacité ou de l'efficience</i>	252
4.1.5	<i>L'intégration d'autres processus psychologiques</i>	255
4.1.6	<i>Interventions focalisées sur le contrôle exécutif</i>	259

4.2	<i>Le rôle clé des ponts : Les problèmes de sommeil et la fatigue comme potentiel processus pivot</i>	261
4.2.1	Validation de la théorie des réseaux dans la cooccurrence entre symptômes d'anxiété et de dépression	262
4.2.2	Interventions cliniques focalisées sur les symptômes connecteurs	264
4.2.3	Applicabilité de ce modèle d'intervention à d'autres troubles psychopathologiques	268
4.3	<i>Staging & Bridge : Contrôle exécutif, problèmes de sommeil et fatigue dans la comorbidité</i>	269
4.3.1	Conceptualisation et implications	269
4.3.2	Interventions à large spectre	270
4.4	<i>Diagnostic et comorbidité entre l'anxiété généralisée et la dépression</i>	273
4.5	<i>Vers une approche neurobiologique intégrative</i>	275
4.6	<i>Gérer l'hétérogénéité des profils</i>	276
5.	Limites et pistes futures	278
5.1	<i>Questionnements inhérents aux études transversales et à l'utilisation des analyses en réseaux</i>	279
5.1.1	La question de la causalité	279
5.1.2	L'importance de chaque symptôme	281
5.2	<i>Spécificités de l'échantillon</i>	282
5.2.1	La taille de l'échantillon	282
5.2.2	La composition de l'échantillon	282
5.2.3	Le contrôle de la médication et des consommations psychoactives	283
5.2.4	L'âge, l'éducation et l'intelligence	285
5.2.5	Sévérité du trouble, chronicité et hospitalisation	286
5.3	<i>De la comorbidité dans la comorbidité</i>	287
5.4	<i>Séparation des processus attentionnels et exécutifs</i>	288
5.5	<i>Considérations psychométriques</i>	290
5.5.1	L'évaluation de l'anxiété et de la dépression	290
5.5.2	L'évaluation des problèmes de sommeil, de la fatigue et d'autres processus psychologiques caractéristiques de la comorbidité anxio-dépressive	291
5.5.3	L'évaluation des processus exécutifs	293
5.5.4	La validité des mesures exécutives	294
5.5.5	La question de la réplicabilité	296
	Conclusion	301
	Références bibliographiques	307
	Annexe 1. Échelle d'évaluation de la dépression – BDI-II	379
	Annexe 2. Échelle d'évaluation de l'anxiété généralisée – GAD-7	381

Annexe 3. Échelle d'évaluation de l'anxiété-trait – STAIT-T	383
Annexe 4. Vers une architecture cognitive du maintien du biais attentionnel envers la menace dans l'anxiété : une approche par comparaison de modèles	385
Annexe 5. Curriculum Vitae	403
Index des Figures	409
Index des Tables	411

Résumé

La comorbidité entre le trouble dépressif majeur et le trouble anxieux généralisé est très fréquente dans la population. Cette comorbidité anxio-dépressive, de par sa prévalence élevée, constitue un enjeu sociétal majeur. Tant les individus anxieux que dépressifs rapportent des difficultés cognitives les amenant à expérimenter des difficultés dans les situations qui requièrent de se concentrer, de s'adapter ou de prendre des décisions. Ces capacités sont sous-tendues par les processus attentionnels et exécutifs. Cette thèse de doctorat a pour objectif de comprendre l'articulation des déficits attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive. À travers neuf chapitres théoriques et empiriques, cette thèse souligne non seulement le rôle de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention mais aussi le rôle potentiel des problèmes de sommeil et de la fatigue comme processus transdiagnostiques déterminant dans la compréhension de la cooccurrence des symptômes anxieux et dépressifs.

Abstract

The comorbidity between major depressive disorder and generalized anxiety disorder is highly prevalent in the population. This comorbidity, due to its high prevalence, constitutes a major societal challenge. Both anxious and depressed individuals report cognitive impairments leading them to experience difficulties in situations that require concentration, adaptation, or decision making. These capacities underpin attentional and executive processes. This doctoral thesis aimed at clarifying the articulation of attentional and executive deficits in anxiety and depression comorbidity. Through nine theoretical and empirical chapters, this thesis not highlights the role of executive control efficiency but also the potent role of sleep problems and fatigue as central transdiagnostic processes in the co-occurrence of anxiety and depressive symptoms.

Remerciements

Ça y est... Nous y sommes ! Quelle joie mêlée aux émotions après toutes ces années de clôturer ce grand chapitre ! Je ne suis pas prête d'oublier ces cinq dernières années au cours desquelles j'ai avant tout énormément appris... Tant de nouveaux concepts, de nouvelles techniques, de savoir et de savoir-faire... Mais les fluctuations et les obstacles franchis durant cette période m'ont également apporté énormément personnellement et m'ont appris à mieux me connaître ! Aujourd'hui une page se tourne mais je garde bien précieusement tous ces acquis pour m'accompagner dans de nouveaux projets :)

Qui aurait cru en cherchant un sujet de mémoire et en rencontrant Alexandre en août 2012, que, je défendrais une thèse de doctorat en janvier 2022... Rien ne le prédisait ! Pourtant il s'agit d'une longue et parfois tumultueuse aventure qui s'est enclenchée par mon mémoire portant sur les biais attentionnels dans l'anxiété sociale.

Ta proposition, Alexandre, de réaliser une thèse de doctorat après ce mémoire m'a d'abord surprise, avant de considérer réellement cette opportunité ! Moi, faire de la recherche pendant au moins 4 ans, mais quelle idée ! En étais-je réellement capable ? Il m'a fallu quelques mois de stage de recherche complémentaire à mon master en neuropsychologie pour désamorcer les stéréotypes du chercheur dans lesquels je ne me reconnaissais absolument pas. J'adorais le contact avec les patients... Les chercheurs constituaient-ils réellement une race à part coupée du monde passant la plupart de leurs journées sur leurs ordinateurs à réfléchir à des concepts déconnectés de toute réalité clinique ? Après quelques semaines de réflexion et d'immersion, j'ai réalisé que les chercheurs avaient des contacts sociaux et que de fait ce type de parcours pouvait m'intéresser puisque les valeurs centrales du job de chercheur, je les valorisais également. Cette période fut marquée par la poursuite d'études, d'aides dans l'encadrement de stagiaires, de rédactions d'articles et la soumission d'un projet FNRS en février 2015. Dès le début, j'ai compris qu'il fallait faire preuve de ténacité et de compétitivité... Mais les personnes qui me connaissent bien savent que j'aime les challenges !

Grâce au soutien de Pierre Maurage et de Xavier De Longueville, cette période s'est poursuivie par un remplacement comme coordinatrice de la recherche au Beau Vallon, puis par l'initiation de mon projet de recherche financé par le Beau Vallon. En septembre 2016, ma thèse était lancée ! Le projet initial était de comprendre la valeur pronostique des déficits attentionnels et exécutifs dans le décours de la psychopathologie au sens large. Probablement un peu trop ambitieux ! Après une période de prise de recul et de grosses remises en question, nous avons décidé de recentrer les projets sur la compréhension des processus attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive.

Je ne pourrais écrire ces remerciements aujourd'hui sans pointer le rôle central de mon promoteur de thèse. Alexandre, je ne sais pas comment te remercier pour la quantité d'opportunités que tu as déposées sur mon chemin et dans lesquelles tu m'as encouragée pendant ces années. Je ne compte pas la quantité d'heures de discussions que nous avons eu depuis août 2012. Ces discussions et ces appels téléphoniques « au moment où tu penses à quelque chose », qui ont permis de stimuler notre créativité et de débattre de tant d'aspects scientifiques mais aussi botaniques ou encore œnologiques. Sans oublier nos échanges d'adresses en Belgique ou aux US, de conseils et de corps de métier de la région. Merci de nous partager ta passion pour la recherche et de nous transmettre l'enthousiasme d'initier de nouveaux projets. Merci pour ta réactivité qui motive à s'accrocher et pour les centaines de feedbacks (plus ou moins expressifs) qui ont permis d'avancer et de s'améliorer. Merci de m'avoir fait confiance durant ces nombreuses années. Merci de m'avoir poussée parfois dans mes retranchements car tu sentais que j'en étais capable là où j'en doutais. Merci pour tout ce que tu m'as fait découvrir. Tu as vécu les hauts mais aussi les bas de ce grand projet et malgré les périodes plus intenses, tu as toujours maintenu le cap. Mille mercis ! Cette relation que nous avons construite au fil des discussions et des études, j'espère que nous la maintiendrons au-delà de ce projet car elle compte réellement pour moi.

Je tiens également aujourd'hui à remercier mon comité d'accompagnement qui m'a suivi (peut-être un peu moins fréquemment avec l'arrivée du Covid-19) et conseillé tout au long de mon projet. Pierre, tu as été dans l'énergie fondatrice de cette thèse. Avec le recul des années, je souhaite aujourd'hui te remercier pour ton écoute et ta flexibilité au cours de ce parcours doctoral malgré les difficultés que nous avons traversées les premiers mois. Merci d'avoir pris le temps d'essayer de comprendre, de discuter et de trouver des solutions me permettant de poursuivre ce projet. Merci aussi pour ta relecture attentive du manuscrit et pour ces corrections orthographiques à l'issue de ma défense privée. Je souhaite également te remercier Xavier pour nos nombreuses échanges toujours dynamiques et enthousiastes, tant au Beau Vallon que sur un trajet de retour de l'hôpital. Merci d'avoir toujours soutenu et boosté mes projets. Merci également pour ton soutien bienveillant lors de phases moins évidentes au début de ma thèse. J'espère que les prochaines années nous permettront de continuer à collaborer. Je remercie aussi Pierre Philippot pour ces échanges lors des comités d'accompagnement, de la défense privée ou encore lors de la formation de 3e cycle en psychothérapie encourageant la remise en question, la compréhension approfondie et la rigueur scientifique.

Pour suivre, je tiens à remercier les membres de mon jury : la Pr. Mandy Rossignol et le Pr. Eric Bui, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Mandy, il me tenait à cœur que tu en fasses partie. J'avais un excellent souvenir des discussions que nous avons eu à l'époque où je cherchais un financement pour commencer ma thèse et où un poste s'ouvrait à Mons. Merci pour ta lecture attentive, ta bienveillance et tes petites attentions au cours de ce parcours de fin de thèse. Je tiens également à remercier le Pr. Bui pour sa lecture attentive, pour le temps consacré et pour les échanges que nous avons eu lors de la défense privée. Malheureusement, la période actuelle n'aura pas permis de nous rencontrer en présentiel mais je me réjouis de vous rencontrer lors d'une prochaine occasion.

Cette thèse n'aurait jamais eu lieu sans les quatre années de financement de l'hôpital psychiatrique du Beau Vallon. Je tiens à remercier la direction et l'ancienne direction du Beau

Vallon de m'avoir accordé leur confiance pour réaliser ce projet. Je remercie également tous les patients qui ont pris part à nos études et sans qui ce projet n'aurait pas été possible. Merci de nous avoir consacré du temps parfois sur des tâches, il faut le dire, un peu embêtantes, afin de faire avancer la compréhension des mécanismes psychologiques à l'œuvre dans la comorbidité anxio-dépressive. Je remercie également les équipes du Service de Regina Pacis et de la Clinique du Parc d'avoir accueilli nos études et d'avoir permis leur réalisation. Je tiens également à remercier les médecins psychiatres du Beau Vallon qui ont toujours été intéressés par nos recherches. Je pense notamment aux Dr. Delatte, Dr. Lambot, Dr. De Gregorio.

Durant ces dernières années, j'ai réalisé une thèse mais également une formation de 3^e cycle en psychothérapie. Dans ce cadre, j'ai été psychologue « bénévole » à la Clinique du Parc depuis septembre 2018. Laurence, je te remercie tout particulièrement pour la quantité d'heures de discussions, de partages de vécu, pour toutes ces ressemblances et ces petits moments à deux depuis plusieurs années. Merci d'être bien plus qu'une simple collègue. Julie, Raphaël, Mary et Michaël, je vous remercie pour votre soutien durant ces derniers mois, pour les petits mots entre deux portes. Mille mercis à tous de m'avoir aidé à me « recharger » à l'hôpital pour mieux attaquer en rentrant du boulot. Je suis ravie aujourd'hui de passer presque l'entièreté de ma semaine avec vous ! Je tiens à remercier tous mes collègues de la Clinique du Parc qui m'ont soutenu dans tout ce parcours de thèse. Je pense notamment à Sandrina, Véronique, Catherine, Antoine, Elinor, Caroline M., Caroline D., Fanny, Anne-Sophie, Margaux, Nancy, Geneviève, William, Sophie, Delphine, Lise, Anne-Cécile, Bastien, Mireille et tous les autres. Merci également à mes amis de la formation de 3^e cycle en psychothérapie qui sont devenus plus que des collègues au fil des week-ends et des jeux de rôle. Un merci tout particulier à Rémy et à Grégoire.

Il y a des personnes qui font parties de plusieurs univers, d'abord celui de la thèse puis celui de l'hôpital. Merci à Jory et à Marie pour les échanges tout au long de la thèse mais aussi pour leurs conseils de fin de parcours, leurs partages de vécu et pour ces petits surnoms qui me surprennent toujours au détour d'un couloir. Merci d'avoir été simplement là !

Je remercie également tous les (anciens) collègues du LEP et plus généralement de l'IPSY pour les lunchs à la cafet du 2^e en début de thèse, pour votre aide et pour les échanges que nous avons eu pendant ces années à la faculté. Je pense à Nadine, Martine, Dominique, Mélissa, Isabelle, Sullivan, Coralie, Séverine, Mélanie, Zoé, Arthur, Mado, Kholoud, Benjamin, Aurélien, Gaëtan, Catherine, Pierre, Morgane, Élise, Bérénice, Alice, Vincent, Caroline, Olivier, Céline, Stefan. Mille mercis Sulli pour ton attitude toujours super positive, pour tous ces moments partagés au E207, ces discussions de famille, de préparation de mariage, de rénovation de maison, d'achat de terrain, de voyages. J'en garde de supers souvenirs !

Le doctorat fut également l'occasion d'encadrer douze étudiants dans leurs mémoires ou dans l'accompagnement de leur stage clinique. À ces étudiants, ce fut un plaisir de vous voir évoluer de réunion en réunion. Merci à tous pour ces échanges et pour le travail accompli.

Ces dernières années, l'équipe Stress & Anxiety s'est progressivement agrandie. Je souhaitais tous vous remercier pour tout ce que nous avons partagé ensemble depuis votre arrivée dans l'équipe. Yorgo, nous avons partagé plus que la thèse. Nous nous sommes aussi motivés à nous lever le samedi pour courageusement aller au cours. Merci pour ces petits appels à l'improvisiste,

pour ces soirées à Berlin, pour ces partages d'expériences et pour tes tentatives de transmission de ta passion du Bitcoin. Je te souhaite le meilleur pour ces derniers mois et me réjouis de venir dans quelques mois assister à ta défense. Annelise, c'est tellement agréable d'échanger avec toi. Tu es toujours motivée et à l'écoute. Merci pour ton soutien dans cette fin de parcours et pour ton aide en anglais. Camille, tu as commencé en plein milieu de cette pandémie et chapeau, ça ne t'a pas freiné ! Nous aurions dû vivre quelques mois au E207 ensemble, malheureusement, le Covid en a décidé autrement. Merci pour ces petites discussions par message ou lors d'un appel. Je n'ai pas de doute sur le fait que ces recherches sur l'éco-anxiété vont cartonner ! Alba, ce fut un plaisir de partager quelques mois lors de ton visiting et encore plus de te retrouver cette année. Merci pour tes encouragements durant ces derniers mois. À tous, je vous souhaite le meilleur pour la suite de vos projets. Cette fin de thèse n'est pas la fin des occasions de vous revoir et d'aller boire un verre, un vin chaud ou de manger des tapas ensemble. Merci à tous !

Coralie, au départ collègues, je te compte aujourd'hui parmi mes amis proches. Le fait de vivre nos fins de thèse en même temps nous a tellement rapproché. Merci pour ton soutien infailible, pour tous ces échanges et discussions, pour ces diners à l'improviste et ces séances de défoulement à Gastuche.

Il y a certaines personnes qui ne font pas partie de l'univers de la thèse mais qui en ont beaucoup entendu parler... Je tiens à remercier nos amis proches, Camille & Gregory, Marie & Olivier, Alicia & Jérémy, Florence pour ces petits moments en dehors du temps, ces appels sur la route où je pouvais vous saturer d'informations parfois incompréhensibles ou stressantes, pour ces petits diners ou restos qui changeaient les idées, pour ces années d'amitié et toutes celles qui nous attendent. Merci de nous avoir soutenus et d'être toujours là ! Merci également à Roxane & Xavier, Gauthier & Justine, Catherine, Marine, Clémentine, Charlotte & Andrès, Larissa & Erwin, Léopold & Alexandra, Arnaud, Harold pour votre amitié, ces échanges et vos encouragements au fil de ce parcours.

Un merci particulier à Bertrand & Barbara qui nous ont ouvert leur porte à plusieurs reprises pour partager une discussion, un petit repas et nous rassurer sur notre vécu dans cette sacrée période. Merci pour votre disponibilité et votre soutien. Vous comptez énormément pour nous !

Merci à ma belle-famille, Marie-Hélène & Thierry, Grand-Père & Grand-Mère, Antoine, Céline & Nicolas, Julie & Robin et vos 4 schtroumpfs de m'avoir encouragé dans ce parcours « interminable » et d'avoir fait preuve de compréhension face aux programmes changeants l'été dernier. Je me réjouis de revivre ensemble de grandes réunions de famille et de participer aux débats familiaux toujours plus palpitants !

Pierre, un jour, tu m'as dit quand je devais avoir 6 ans que je deviendrai ingénieur, que je ferais les maths à l'université. En tant que Professeur à l'École polytechnique de Louvain, c'était ton rêve. Tu n'auras pas connu la trajectoire que j'ai choisie, mais aujourd'hui sache qu'en défendant ma thèse de doctorat, je pense énormément à toi. Tu aurais sans doute été fier d'assister à cette défense. Bien que ce ne soit qu'une thèse en sciences psychologiques, des techniques issues des mathématiques appliquées y figurent ! Merci pour tous ces moments que nous avons partagés où tu éveillais ma curiosité intellectuelle et où tu m'expliquais la vie...

Vous n'êtes plus parmi nous mais je suis sûre que de là où vous êtes, vous assistez à ce grand moment... Mamydes, Papycouss, Papou, merci à vous d'avoir été des grands-parents uniques ! Mamydes, nous étions « les femmes universitaires » de la famille. Merci de m'avoir transmis cette curiosité intellectuelle, ce besoin de compréhension des choses, ce goût pour la musique. Tu étais tellement fière que j'entame cette thèse. Aujourd'hui, je suis en pensée avec toi.

Granny, comme toujours, en forme ou non, grâce à ta volonté légendaire, ta persévérance et ta détermination, aucun obstacle ne t'arrête ! Tu es impressionnante ! Merci de nous avoir transmis ces belles valeurs qui m'ont très certainement permis de pouvoir progresser dans ce parcours.

Gau, merci d'être mon petit frère. Merci d'avoir pris sur toi pendant les dizaines de diners de famille qui ont tourné autour de la thèse. Merci pour ces discussions neurobiologiques sur les cascades d'effets des neurotransmetteurs. Merci pour ces moments d'échanges, pour notre complicité. Cette année est une sacrée année pour toi aussi. Je suis si fière de toi. Cet été, nous serons tous les deux Docteurs. Courage pour la fin ! Merci également à Marie pour ces petites discussions « recherche » face à la mer ou lors d'un barbecue et ses petites attentions. Je vous souhaite de tous les deux pouvoir accomplir vos rêves médicaux ;-)

Maman & Papa, depuis que nous sommes petits, vous avez fait énormément de sacrifices afin de nous offrir le meilleur. Vous avez été des parents super attentifs, présents, disponibles, encourageants, soutenant, rassurants. Face à mes millions de questionnements et à ma ténacité dans ceux-ci, vous avez toujours répondu présent. Vous avez pris le temps d'expliquer et de trouver les mots justes à toutes les heures du jour et de la nuit parfois. Depuis tous petits, vous avez consacré énormément de votre temps à nous faire découvrir de nouvelles choses et à éveiller notre curiosité. Maman, tu as fait le choix d'entièrement te consacrer à notre famille. C'est ta présence, ton amour au quotidien et ta disponibilité sans failles qui nous permettent d'avoir aujourd'hui la confiance de gravir les montagnes marches après marches. Papa, tu as toujours voulu le meilleur pour nous. Ton magnifique parcours témoigne de toute cette détermination et persévérance. Ces valeurs sont un exemple pour moi et encourage à penser qu'il ne faut jamais abandonner et que tout est possible à qui s'en donne les moyens. Comme tu nous l'a souvent répété, « La force est en toi ! ». Merci à tous les deux de nous avoir transmis ces valeurs du travail, de l'exigence et d'avoir favorisé le développement de notre créativité. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour m'accompagner dans mon parcours et face aux obstacles de la vie. Merci de m'avoir insufflé cette force intérieure et toutes ces valeurs qui m'aident à avancer chaque jour un peu plus.

Bertrand, comment te remercier aujourd'hui pour tout ce que tu as fait pour permettre à ce projet d'aboutir. Merci d'avoir accepté toutes ces fluctuations, de t'être non-stop adapté pour que la vie puisse continuer malgré la place que prenait cette thèse. Je n'ose pas imaginer l'état de la maison, du jardin et du terrain, si tu n'avais pas géré à 200% pendant des mois. Merci pour toutes ces petites attentions, pour ces dizaines de repas, pour ces dizaines de week-ends que tu as passé presque seul, pour ta patience au quotidien, pour les réunions de famille où tu as finalement été seul, pour notre hibernation d'été 2021, pour ta présence discrète quand je décidais de rédiger au milieu de la salle à manger, pour ta tolérance face à ces classeurs, ces drafts de papiers, ces feuilles volantes omniprésentes dans la maison, ces appels interminables, d'avoir supporté mes variations

d'humeur en fonction des bonnes ou moins bonnes nouvelles. Merci aussi pour ton aide dans la mise en page et les relectures des multiples versions de ma thèse. Je pense qu'aujourd'hui, nous pouvons dire que ce fameux navire a franchi une nouvelle tempête. Nous formons une sacrée équipe, qui se renforce d'années en années. Cela fait bientôt 10 ans que nous partageons énormément de choses ensemble. Merci pour tout ce que tu représentes pour moi au quotidien. Merci pour ces milliers d'heures d'écoute d'épisodes stressants, enthousiasmants voire même palpitants (ou à suspense ;)). J'ai hâte de continuer notre parcours et de découvrir ce que la vie nous réserve. C'est à mon tour d'être maintenant plus présente pour toi et pour nous. J'ai beaucoup de chance de partager ma vie avec toi, merci d'être simplement toi.

Je souhaite finir ces remerciements sur un point particulier. Si malgré les obstacles, j'ai eu la force de persévérer dans ce parcours et de pouvoir aujourd'hui défendre ma thèse de doctorat, c'est grâce au soutien indescriptible de trois personnes. Bertrand, Maman & Papa. Aujourd'hui, c'est à cette fine équipe complice du 8 et du 10, que je dédie ma thèse. Merci pour tout !

« Hâte-toi de bien vivre et songe que chaque jour est à lui seul une vie. »

Sénèque

Introduction générale

Les êtres vivants s'adaptent constamment aux contraintes de leur environnement (Darwin, 1859). Tout organisme, y compris les bactéries, les plantes et les éponges, possède des affects qui représentent la compétence comportementale de s'approcher des stimuli positifs et d'éviter les stimuli négatifs ou aversifs (e.g., Bliss-Moreau et al., 2017). Parmi ces affects, les émotions constituent des signaux avertisseurs en cas de danger nécessitant une adaptation. L'émotion est souvent décrite comme l'état interne ou une réponse (subjective, physiologique, comportementale et cognitive) intervenant entre la perception de stimuli et l'initiation de comportements liés à ces stimuli (e.g., Hinde, 1985 ; Paul & Mendl, 2018 ; Waller & Micheletta, 2013). L'humeur, tant chez les animaux que chez les humains, est décrite comme le résultat de l'accumulation d'expériences émotionnelles déclenchées et modulées par l'environnement (e.g., Nettle & Bateson, 2012 ; Trimmer et al., 2013). L'être humain est avant tout un animal contraint de s'adapter à son environnement dans un but d'y survivre et de protéger son espèce. Comme chez toutes les espèces sociales, les émotions jouent chez l'être humain un rôle essentiel dans la cohésion du groupe à différentes échelles : de la cellule familiale, au clan comprenant quelques dizaines d'individus, jusqu'aux civilisations au sein desquelles communiquent plusieurs millions de personnes.

L'anxiété et la dépression ont toujours fait partie de l'histoire humaine. Au temps de l'Égypte antique, d'anciens écrits, notamment Papyrus Ebers, parlaient déjà de déficits d'attention et de concentration ainsi que de détresse émotionnelle en provenance du cœur et de l'âme (e.g., Ebbell, 1937 ; Okasha & Okasha, 2000). Les anciennes écritures hindoues intégrées à l'Ayurveda datant de 600 ans avant J.-C. relatent également des descriptions de dépression et d'états anxieux comme perturbation de l'équilibre des différents éléments qui constituent l'homme (Bhugra, 1992). Au cours de l'histoire, l'anxiété et la dépression sont toujours apparues en réaction à des difficultés d'adaptation liées à un environnement changeant, comme la difficulté à rééquilibrer un système après une transition. Pour nombre de courants philosophiques, comme le stoïcisme ou le bouddhisme, l'anxiété reflète le désir insatiable que quelque chose qui ne dépend pas de nous en dépende.

Aujourd'hui, l'anxiété et la dépression constituent un problème majeur de nos sociétés industrialisées. L'organisation mondiale de la santé (OMS) classe la dépression comme premier facteur et l'anxiété comme sixième facteur d'incapacité mondiale. En 2015, 4,4% de la population mondiale souffrait de dépression et 3,6% de troubles anxieux (OMS, 2015). Quel individu ne s'est jamais senti anxieux ou déprimé ? Au-delà de la présence de troubles mentaux tels que définis par les catégories diagnostiques, bon nombre d'individus sont confrontés personnellement ou dans leur entourage à un épisode anxieux et/ou dépressif au cours de la vie. Et ceci n'est pas étonnant, le bonheur relève toujours plus de la responsabilité individuelle dans un monde toujours plus incertain. L'accès illimité aux informations élargit la disponibilité aux événements incontrôlables (e.g., les catastrophes, la comparaison

sociale). L'espérance de vie, le confort et les opportunités ouvertes dans nos sociétés prospères érodent la tolérance à ce qui est plus fort que nous. Les capacités d'adaptation permettant à l'individu de survivre dans un environnement hostile se traduisent par des réactions émotionnelles disproportionnées et parfois dysfonctionnelles dans un monde relativement déchargé des problèmes de survie (e.g., faim, prédation, maladie, mortalité infantile).

Tant dans l'anxiété que dans la dépression, les patients rapportent des difficultés attentionnelles et exécutives. Elles se manifestent, notamment pas des difficultés de concentration, de capacités d'adaptation face aux situations nouvelles et au changement, ainsi que des difficultés à prendre des décisions. Une série d'études cherchent à comprendre ces déficits pris isolément dans chaque trouble. Certains chercheurs font l'hypothèse que ces déficits puissent être au cœur du déclenchement et du maintien de l'anxiété et de la dépression (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011 ; Lemoult & Gotlib, 2019). Cependant, peu d'études se penchent sur la compréhension de ces difficultés dans la comorbidité anxio-dépressive¹. L'apparition simultanée des symptômes d'anxiété généralisée et de dépression est pourtant plus la règle que l'exception.

Ce projet de thèse a donc pour objectif d'appréhender l'articulation des déficits attentionnels et exécutifs au sein de la comorbidité anxio-dépressive. Nous cherchons à comprendre comment s'associent les symptômes d'anxiété généralisée et de dépression avec les processus attentionnels et exécutifs. Les champs de recherche liés à l'anxiété, à la dépression, aux fonctions attentionnelles et exécutives sont extrêmement vastes. Leurs implications sont multiples dans bon nombre de troubles mais également d'aptitudes comportementales, cognitives, émotionnelles et sociales. À travers neuf chapitres, nous examinons la place des déficits attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive.

Les quatre premiers chapitres visent à présenter le cadre théorique dans lequel les cinq études empiriques s'inscrivent. Le premier chapitre traite la question de la comorbidité à travers la présentation des différents modèles de la comorbidité anxio-dépressive et d'approches théoriques permettant de conceptualiser la comorbidité. Le deuxième chapitre est axé sur la présentation du modèle attentionnel de Posner (1990 ; 2012). Il aborde également les déficits attentionnels dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive pris séparément. Ensuite, le troisième chapitre porte sur la définition des fonctions exécutives à travers le modèle de Miyake et collègues (2000 ; 2012). Il poursuit avec la présentation des liens entre anxiété, dépression et comorbidité anxio-dépressive et fonctions exécutives. Le dernier chapitre théorique traite du fonctionnement de la stimulation électrique à courant continu, de ses mécanismes d'action et des applications de cette technique de neuromodulation à l'anxiété, la dépression et les fonctions attentionnelles.

¹ Tout au long de cette thèse, plusieurs dénominations seront utilisées pour parler de la présence conjointe de l'anxiété généralisée et de la dépression. Nous utiliserons les termes : comorbidité anxio-dépressive, cooccurrence entre anxiété et dépression, cooccurrence entre symptômes GAD et MDD, présence conjointe entre GAD et MDD. Ces différentes dénominations peuvent être considérées comme équivalentes dans l'ensemble de ce document.

La partie empirique se compose de cinq études réalisées durant cette thèse de doctorat. Les deux premières études traitent du lien entre processus attentionnels et comorbidité anxio-dépressive par le biais de comparaisons de groupes et d'analyses en réseaux. Elles permettent à la fois d'appréhender les différences entre les groupes de patients, et d'examiner la structure des associations entre les réseaux attentionnels et les symptômes d'anxiété et de dépression. La troisième et la quatrième étude sont focalisées sur la compréhension du rôle des trois fonctions exécutives dans la comorbidité anxio-dépressive. La troisième étude traite de l'association entre les déficits exécutifs et la comorbidité anxio-dépressive. La quatrième étude porte davantage sur l'articulation des symptômes anxieux, dépressifs et les trois fonctions exécutives. Enfin, la dernière étude s'est penchée sur le rôle de la sévérité des symptômes anxieux et dépressifs sur l'efficacité d'une stimulation tDCS sur les fonctions attentionnelles. Pour finir, la section de discussion offre l'opportunité de considérer nos résultats au regard des différents modèles de comorbidité présentés dans la partie théorique. Ensuite, elle approfondit une série de perspectives théorico-cliniques suggérées sur base des résultats de nos différentes études avant d'évoquer les limites de notre projet.

« On ne connaît que les choses qu'on apprivoise. »

Antoine de Saint-Exupéry

Chapitre 1. Repenser la comorbidité psychiatrique : une revue conceptuelle sous l'angle de la comorbidité anxio- dépressive

Résumé

La question de la comorbidité (i.e., la présence conjointe de plusieurs troubles) n'est que très peu documentée dans la littérature scientifique actuelle. Pourtant, au vu des données épidémiologiques alarmantes et du coût sociétal qu'elle représente, elle est au cœur des enjeux tant cliniques que sociétaux. La comorbidité constitue un défi de taille pour les cliniciens, et à ce jour, aucun consensus clair n'existe quant à la manière de penser et d'intervenir sur la comorbidité psychiatrique. Sous l'angle de la comorbidité anxio-dépressive, cet article a pour objectif de présenter les différentes perspectives conceptuelles récentes de la comorbidité en parcourant un éventail des données épidémiologiques et de perspectives théoriques contemporaines. Les convergences et divergences entre ces différentes approches se rapportant à la comorbidité sont particulièrement examinées. Enfin, les nouvelles démarches et courants de recherche en rupture avec les approches catégorielles sont présentées. En outre, elles offrent aux praticiens de nouvelles pistes de réflexion et de conceptualisation de la comorbidité.

Référence

Coussement, C. & Heeren, A. (2020). Repenser la comorbidité psychiatrique : une revue conceptuelle sous l'angle de la comorbidité anxio-dépressive. *Revue Francophone de Clinique Comportementale et Cognitive*, 25, 2-5.

Repenser la comorbidité psychiatrique : une revue conceptuelle sous l'angle de la comorbidité anxio-dépressive

1. Introduction

Au-delà de la prévalence relativement élevée des troubles psychiatriques, comme le veut l'adage, la comorbidité — c'est-à-dire la présence conjointe de plusieurs troubles (Valderas et al., 2009) — représente plutôt la règle que l'exception dans le domaine de la santé mentale. En effet, alors qu'une personne présente en moyenne un risque de 17 % de présenter les critères diagnostiques d'au moins un trouble psychiatrique (Kessler et al., 2005 ; Park-Lee et al., 2016), elle présente 45 % des risques de présenter de manière concomitante les critères d'un second trouble psychiatrique (Kessler et al., 2005). Qui plus est, la comorbidité n'est pas sans gravité. En effet, quelle que soit la nature des troubles pris en compte, la comorbidité compromet le pronostic de l'évolution des troubles impliqués, et ce en raison d'une altération plus importante du fonctionnement, d'un plus faible taux de rémission et de réponse aux traitements, et d'un risque plus élevé de chronicisation (par exemple, Albert et al., 2008 ; Brown et al., 1995 ; Barlow et al., 1995 ; Schoevers et al. 2005, Beekman, 2005). Aussi, la comorbidité constitue-elle un défi de taille pour les cliniciens, notamment en raison du fait qu'il n'existe encore aucun consensus clair quant à la manière de penser et d'intervenir sur la comorbidité psychiatrique.

Proposer une revue exhaustive abordant l'ensemble des modèles théoriques issus des différentes comorbidités possibles entre les troubles psychiatriques eût été une entreprise bien trop périlleuse au vu de la nature hautement morcelée de la littérature sur la question et du manque frappant de modèles théoriques spécifiquement voués à la question de la comorbidité en tant que telle. La comorbidité entre troubles anxieux et troubles de l'humeur (aussi communément appelée « comorbidité anxio-dépressive », voir ci-dessous) forme le tandem de choc au vu des données épidémiologiques tant passées que présentes. Elle est aujourd'hui l'une des comorbidités psychiatriques la plus documentée au sein de la littérature scientifique contemporaine. Par conséquent, dans cet article, il a été décidé de partir de ce cas de figure pour articuler les perspectives conceptuelles récentes de la comorbidité. Pour ce faire, un bref aperçu des données épidémiologiques permettant de rendre compte des enjeux tant cliniques que sociétaux que suscitent la question de la comorbidité anxio-dépressive sera présenté. Bien qu'il s'agisse d'une littérature scientifique fortement hétérogène, les différents modèles théoriques de la question de la comorbidité anxio-dépressive ainsi que les retombées cliniques de ces différentes approches théoriques seront discutées. Enfin, les implications de ces connaissances pour penser, de manière générale, la comorbidité psychiatrique seront détaillées.

2. Quelques données épidémiologiques

La comorbidité anxio-dépressive, plus souvent abordée sous l'angle de la comorbidité entre le trouble anxieux généralisé (TAG) et le trouble dépressif majeur (TDM), constitue un enjeu sociétal de taille majeur (Ruscio et al., 2017). Selon les données récentes, une personne sur deux présentant un TAG ou un TDM (les critères diagnostics de chacun des troubles sont présentés dans la Table 1) présenterait également simultanément les critères pour l'autre trouble (Ruscio et al., 2017). De même, la présence de l'un de ces deux troubles serait associée à un risque de 50 % de développer l'autre trouble au cours de la vie (Brown et al., 2001 ; Kessler et al., 2005). Au niveau démographique, à l'instar des niveaux de prévalence pour le TDM ou le TAG seul, on observe des taux de comorbidité plus élevés pour les populations vivant dans les pays les plus développés (Michael et al., 2007 ; Ruscio et al., 2017). Aussi, des taux de prévalence plus élevées sont observés chez l'adulte que chez l'enfant et l'adolescent (Michael et al., 2007 ; Ruscio et al., 2017).

Comme évoqué ci-dessus, la présence conjointe de plusieurs troubles engendre un nombre important de conséquences. La comorbidité anxio-dépressive n'échappe pas à cette règle. En comparaison à la présence de l'un des deux troubles seuls, un effet délétère plus important sur la vie sociale et professionnelle, un risque suicidaire accru, un plus faible taux de rémission et de réponse aux traitements, un risque plus élevé de chronicisation et de rechute après traitement sont observés (Albert et al., 2008 ; Dold et al., 2017 ; Goldberg et al., 2017 ; Kleiman & Riskind, 2012 ; Newman et al., 2010 ; Schoevers et al., 2005 ; Zhou et al., 2013). En outre, comparativement à la présence de l'un des deux troubles seuls, leur présence conjointe est associée à un risque accru de développer des affections somatiques telles que l'asthme, des problèmes cardiaques, des ulcères, des migraines, ou encore des problèmes de vue (Niles et al., 2015). Ces affections somatiques sont à prendre en considération au vu de l'invalidité qu'elles provoquent pour les individus en souffrant.

Table 1. Critères diagnostiques du trouble dépressif majeur et du trouble anxieux généralisé selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)

Symptômes	
Trouble dépressif majeur	Trouble anxieux généralisé
Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p.ex. se sent triste, vide, désespéré) ou observée par les autres (p.ex. pleure).	Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).
Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes, les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).	La personne éprouve des difficultés à contrôler cette préoccupation.
Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids (par exemple, changement de poids excédent 5% en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.	Tensions musculaires
Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.	Perturbation du sommeil (difficulté d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant)
Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).	Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.	Fatigabilité
Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (ne pas seulement se faire du grief ou se sentir coupable d'être malade).	Irritabilité
Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres). Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires	Difficulté de concentration ou de mémoire

récurrents sans plan précis, ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Ce trouble entraîne une souffrance clinique significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines importants du fonctionnement de l'individu.

La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (i.e., abus de drogues, médicaments) ou une autre affection médicale (i.e., hyperthyroïdie).

3. Synthèse des différents modèles psychologiques de la comorbidité anxio-dépressive

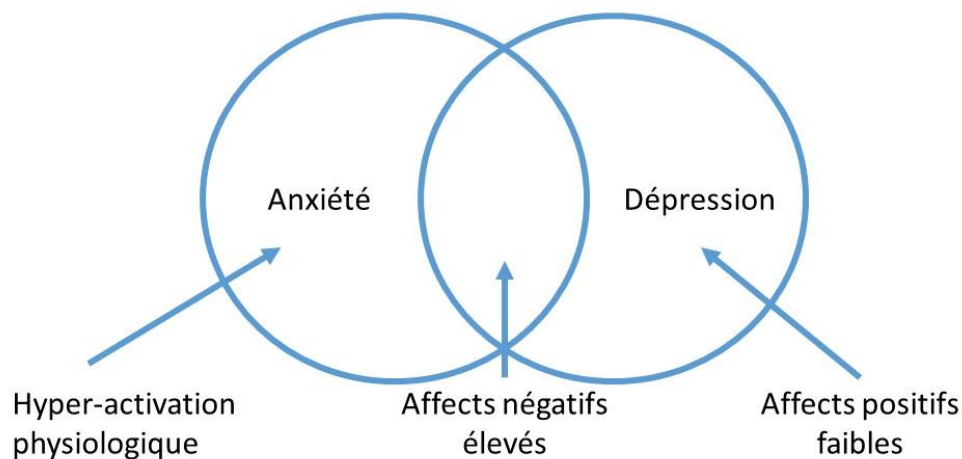
Une série de modèles provenant de diverses origines a été proposée afin d'expliquer les mécanismes psychologiques à l'œuvre dans la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression. Plusieurs approches coexistent lorsqu'il s'agit d'appréhender les troubles mentaux. D'une part, l'approche catégorielle ou diagnostique (par exemple, DSM-5, ICD11) est issue du domaine médical et fonctionne sur base d'étiquettes diagnostiques constituées de critères (i.e., symptômes) permettant d'identifier l'individu à une catégorie spécifique. Les limites de l'approche catégorielle ou diagnostique ont poussé certains chercheurs à s'interroger sur les dimensions communes aux différents troubles mentaux, permettant de mesurer et d'expliquer la comorbidité, la persistance et la sévérité des affections. Dans les années 1900, des chercheurs (Kent & Rosanoff, 1910) soulevaient déjà la question liée aux difficultés de distinction entre les troubles. Pour ce faire, dès 1910, ces auteurs avaient postulé l'existence d'un continuum où les individus oscilleraient d'un état mental normal à pathologique. Ces réflexions ont mené au développement de l'approche dimensionnelle. Cette approche se différencie de l'approche catégorielle en se basant sur des dimensions communes aux troubles et fluctuant au cours de la vie. La section suivante a pour objectif de passer en revue les approches théoriques les plus fréquemment rencontrées dans le cas de la comorbidité anxio-dépressive.

3.1 Modèle tripartite de Clark & Watson (1991)

Selon Clark et Watson (1991), l'individu est régulé par deux dimensions relatives à l'humeur : les affects négatifs et positifs. Par le biais de ces affects, ces auteurs ont été parmi les premiers à discuter les similarités et disparités de la comorbidité anxio-dépressive au sein d'un cadre théorique. En effet, ces auteurs ont suggéré que d'un point de vue théorique, ces troubles partagent un facteur commun de détresse générale aspécifique, à savoir des affects

négatifs, et diffèrent par les affects positifs et l'hyperactivation physiologique (voir Figure 1).

Figure 1. Illustration du modèle de Clark & Watson (1991)



Note. Dans le modèle de Clark & Watson (1991), les auteurs mettent en évidence les composants propres à l'anxiété et à la dépression et les éléments communs aux deux troubles. L'anxiété et la dépression sont tous deux caractérisés par des affects négatifs et diffèrent sur d'autres éléments. L'anxiété est caractérisée également par une hyperactivation physiologique alors que dans la dépression l'individu présente des affects positifs fragilisés.

Plus précisément, les affects négatifs sont définis comme des sentiments désagréables ou aversifs impliquant la survenue de manifestations émotionnelles telles que la colère, la peur, la culpabilité, la nervosité, le dégoût, la tristesse, le mépris, le sentiment d'infériorité et l'hypersensibilité aux critiques. Ils peuvent être assimilés à la facette de personnalité du neuroticisme. Ces affects négatifs sont assez stables dans le temps et favorisent la chronicité des troubles. Par contre, les affects positifs font référence à l'expression de l'énergie, de la joie de vivre et à l'investissement dans des activités agréables. Ils se rapprochent de la facette de personnalité d'extraversion, sont liés à la régulation du rythme circadien et fluctuent en fonction des saisons.

Pour ces auteurs, les affects négatifs prédisposeraient les individus au développement de l'anxiété et de la dépression et seraient par conséquent communs aux deux troubles. D'une part, l'anxiété est le résultat d'un niveau élevé d'affects négatifs lié à une hyperactivation physiologique. D'autre part, la dépression résulte d'un haut niveau d'affects négatifs associés à un bas niveau d'affects positifs. Ce faible niveau d'affects positifs, aussi appelé anhédonie, est spécifique au trouble dépressif. Cette affectivité positive basse explique un nombre important d'éléments symptomatologiques caractéristiques de la dépression : la perte d'intérêt et de plaisir, l'apathie, les difficultés alimentaires, le sentiment de désespoir ou de

découragement, le sentiment de solitude ou les idées suicidaires. Pris isolément, la dépression serait plus complexe que le trouble anxieux par le simple fait qu'interviennent les deux dimensions affectives (i.e., affects positifs et négatifs) au sein d'un même trouble. Même si le modèle de Clark et Watson (1991) reste un des modèles dominants de la comorbidité anxio-dépressive, il a cependant montré quelques limites (pour une discussion, voir par exemple, Eysenck & Fajkowska, 2018). En effet, le faible niveau d'affects positifs pourrait être expliqué par l'inhibition des stimuli positifs (Winer & Salem, 2016). Le modèle tripartite insiste sur les similitudes entre les individus anxieux et dépressifs en ce qui concerne l'affectivité négative. Cependant, ces chercheurs omettent de discuter du contenu cognitif de ces affects. Selon certains chercheurs, le contenu cognitif de ces affects négatifs ne serait pas les mêmes entre les deux troubles (Beck, 1976 ; Garnefski & Kraaij, 2018 ; Renner et al., 2018). De plus, certaines études (Khazanov & Ruscio, 2016 ; Kotov et al., 2010) remettent en question le caractère spécifique au trouble dépressif eu égard au manque d'affects positifs. En effet, bien que la méta-analyse de Khazanov et Ruscio (2016) souligne l'existence d'une relation entre le manque d'affectivité positive et la dépression, elle pointe également l'existence d'un lien entre ce manque d'affects positifs et l'anxiété. Se basant sur ces données, Khazanov et Ruscio (2016) ont émis l'hypothèse qu'un faible niveau d'affects positifs pourrait en fait être une caractéristique de la comorbidité anxio-dépressive. Enfin, le modèle tripartite n'envisage pas l'impact des aspects interpersonnels qui différencient pourtant ces deux troubles (Kreitler, 2018).

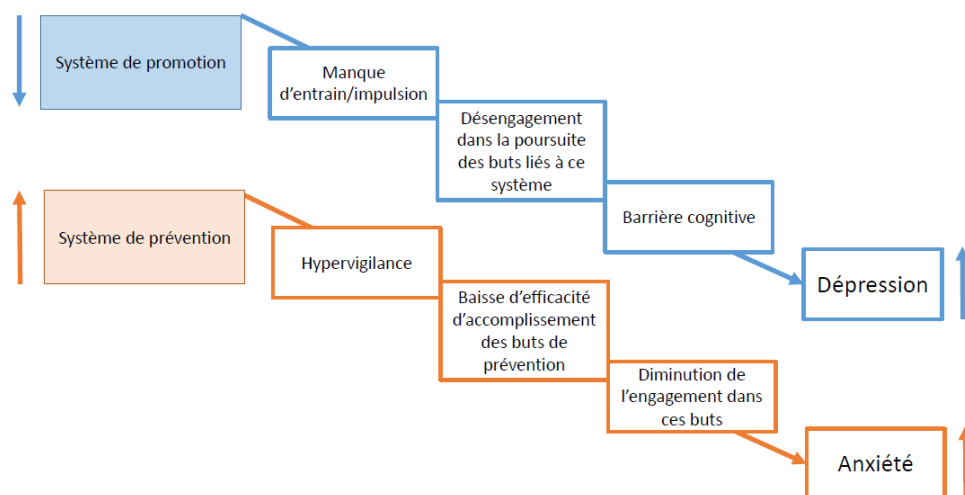
3.2 Modèle d'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et al. (2011)

En 1997, Higgins a développé un modèle expliquant la régulation de l'individu via l'intervention de deux systèmes motivationnels (Higgins, 1997). Le premier est un système que cet auteur qualifie « de promotion » axé sur des objectifs d'avancement et d'accomplissement envers des buts. Le second, quant à lui, constitue un système dit « de prévention » et fait référence à la sécurité, la protection et la responsabilité. Le fonctionnement de ces deux systèmes est régi par la mise en place de buts et d'engagements qui leur sont spécifiques. D'une part, la poursuite de buts de promotion pousse l'individu à favoriser l'apparition d'événements positifs et favorables engendrant de l'enthousiasme, de l'élan vital. D'autre part, la poursuite de buts de prévention génère des conduites d'évitement des événements désagréables, engendrant une vigilance accrue envers les stimuli menaçants ou dangereux. Ces deux systèmes présentent donc des fonctionnements antagonistes, le premier étant orienté vers des résultats positifs (par exemple, s'investir dans une activité qui constitue un objectif important pour l'individu) et le deuxième vers des résultats négatifs (par exemple, rester chez soi de peur d'être confronté à un événement désagréable).

Quelques années plus tard, d'autres chercheurs (Klenk et al., 2011) reprennent ce modèle et l'appliquent à la comorbidité anxio-dépressive. Par ces deux systèmes motivationnels, ils

tentent d'expliquer comment l'individu peut être amené à développer un seul trouble isolément ou un trouble anxio-dépressif. Comme le résume la Figure 2, ils décrivent la dépression comme le fruit d'une sous-activation du système de promotion et l'anxiété généralisée d'une suractivation du système de prévention. Une défaillance du système de promotion provoque un manque d'entrain et d'impulsion contraire aux objectifs initiaux de ce système, entraînant le désengagement de la poursuite des buts. Ce désengagement engendre alors une barrière, un blocage cognitif qui mène à l'apparition de symptômes dépressifs comme par exemple l'anhédonie, la tristesse ou le manque d'estime de soi. Le système de prévention est quant à lui dépendant d'un niveau de vigilance suffisant afin d'assurer l'efficacité du système en termes de responsabilité et de sécurité. Cependant, l'hypervigilance liée aux buts de prévention renforce l'engagement et la réaction aux stimuli menaçants. Cette hyperactivité se traduit par une baisse d'efficacité dans l'accomplissement des buts de prévention, induisant à son tour une diminution de l'engagement dans ceux-ci, suivie d'une augmentation du niveau d'anxiété.

Figure 2. Représentation des processus motivationnels à l'œuvre dans le trouble anxio-dépressif selon Klenk et collègues (2011)



Note. Le dérèglement des systèmes motivationnels de promotion et de prévention engendre une cascade de changements psychologiques propres à l'apparition de l'anxiété et de la dépression.

Selon Klenk et al. (2011), les relations d'influence entre l'anxiété et la dépression seraient bidirectionnelles. Premièrement, une faible activation du système de promotion provoquerait la mise en place de stratégies de vigilance liées à la poursuite d'un but. Si ces stratégies de vigilance sont adaptées, cette sous-activation du système motivationnel de promotion génère uniquement de la dépression. Toutefois si ces stratégies de vigilance sont dysfonctionnelles, elles provoquent de l'hypervigilance qui engendre un trouble dépressif suivi d'un trouble anxieux généralisé.

Deuxièmement, lorsque le système motivationnel de prévention est suractivé, cela se traduirait par une hypervigilance anormale engendrant de l'anxiété. Cette anxiété empêche l'individu de s'investir dans des buts de promotion. Dans ce cas, l'individu souffre d'un trouble dépressif consécutif au trouble anxieux et expliqué par l'hyperactivation du système de prévention. Troisièmement, une déficience des systèmes de promotion et de prévention liée à un faible engagement dans les buts leur étant associés mène également l'individu à développer un trouble anxio-dépressif.

Contrairement à d'autres visions existantes dans la littérature, ce modèle a l'avantage de permettre de rendre compte de la nature bidirectionnelle des relations entre anxiété et dépression. En effet, bien qu'une série d'études (Starr & Davila, 2012 ; Winer et al., 2017) suggèrent que l'anxiété précéderait la dépression, selon Klenk et collègues (2011), tant l'anxiété que la dépression pourraient jouer un rôle dans le déclenchement du trouble anxio-dépressif. Par ailleurs, ce modèle souligne l'importance des processus attentionnels, déjà largement développés dans la littérature (Richards et al., 2014 ; Wermes et al., 2018), en soutenant le rôle central de l'hypervigilance dans la cascade d'éléments intervenant lors du déclenchement du trouble. Malgré l'importance théorique de ce modèle, force est de constater que très peu d'études cliniques ont à ce jour cherché à appliquer ces concepts à des populations spécifiques, ainsi qu'à créer des interventions scientifiquement fondées découlant de celui-ci (Winch et al., 2015). Par ailleurs, notons que le modèle précurseur de cette approche, le modèle d'Higgins (1997), sert actuellement de base théorique à la compréhension de notions telles que l'écart entre les Soi (c'est-à-dire, actuel, idéal, prescrit) fortement utilisé dans le domaine du perfectionnisme (Smith et al., 2017). Une des limites majeures est toutefois l'absence de protocoles d'intervention basés tant sur le modèle de Higgins (1997) que sur celui de Klenk et collègues (2011).

3.3 Vers un facteur psychopathologique latent à l'origine des troubles mentaux et de leur cooccurrence

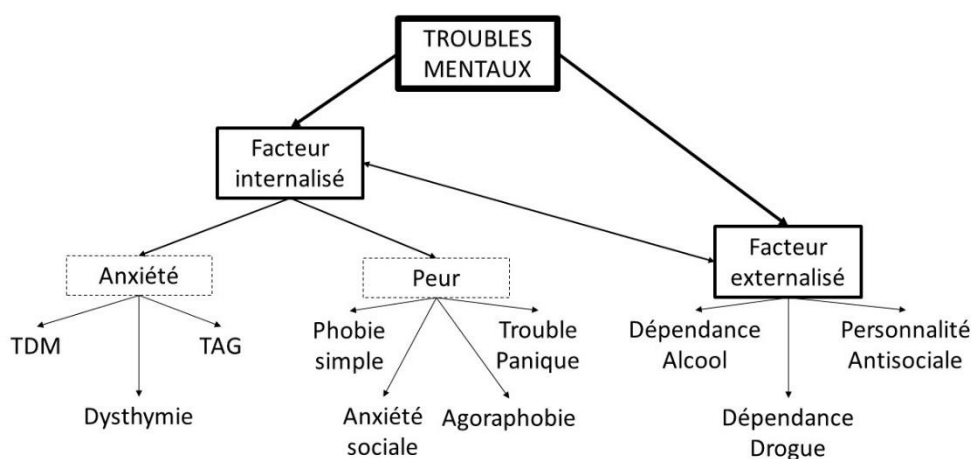
Une série de modèles ont tenté d'appréhender la comorbidité psychiatrique, dont la comorbidité anxio-dépressive, par l'idée que cette dernière serait le reflet d'un facteur latent, non observable et sous-tendant les deux troubles comorbides. Ci-après, nous présentons les modèles les plus dominants de cette perspective.

3.3.1 La comorbidité comme le résultat de variables latentes communes

Le modèle structurel de Krueger (1999), représenté par la Figure 3, explique la comorbidité anxio-dépressive en tenant compte d'une variété importante de troubles

psychiatriques qui appartiendrait à un même facteur latent. Ces auteurs classent les troubles mentaux en trois facteurs ayant des caractéristiques spécifiques : (1) l'anxiété, (2) la peur et (3) les comportements externalisés. Le facteur anxiété englobe des troubles tels que l'épisode dépressif majeur, la dysthymie et le trouble anxieux généralisé. Le facteur peur est relatif à la phobie sociale, la phobie spécifique, l'agoraphobie et le trouble panique. Ces deux premiers facteurs sont latents d'un autre facteur supérieur internalisé. Le facteur externalisé, quant à lui, comprend les dépendances à l'alcool et aux drogues ainsi que le trouble de personnalité antisociale. Il existe une forte corrélation entre les deux premiers sous-facteurs d'anxiété et de peur permettant l'explication du facteur internalisé supérieur.

Figure 3. Schématisation de la structure des troubles mentaux selon Krueger et collègues (1999)



Note. Le modèle de Krueger et collègues (1999) a établi, via l'analyse factorielle, l'existence de plusieurs facteurs latents communs à différents troubles mentaux et permettant d'établir des catégories de troubles internalisés et externalisés.

L'intérêt de ce modèle est qu'il tient compte des étiquettes diagnostiques largement utilisées. Il permet ainsi d'appréhender la fréquence de cooccurrence entre ces différentes pathologies et facilite la compréhension du spectre d'action transversal de certaines molécules pharmacologiques à l'égard de plusieurs troubles (par exemple, l'action des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur les troubles anxieux et dépressifs). Cependant, une des limites de ce modèle est qu'il ne prend pas en compte tous les troubles mentaux, tels que notamment les troubles psychotiques. Ce manquement s'explique toutefois par le fait que les données utilisées pour réaliser les études sous-tendant ce modèle proviennent de bases de données épidémiologiques dans lesquelles les symptômes psychotiques n'étaient pas évalués (Caspi & Moffitt, 2018).

3.3.2 Un facteur psychopathologique explicatif des troubles mentaux

Le modèle de Krueger (1999), évoqué précédemment, a établi, via des méthodes d'analyse factorielle, l'existence de plusieurs facteurs latents communs à différents troubles mentaux, permettant ainsi d'établir des catégories de troubles internalisés et externalisés. Cependant, les comorbidités cliniques illustrent des chevauchements entre ces différentes catégories. Par ailleurs, un même individu pourra, dans le décours de sa vie, développer une succession de troubles faisant partie de catégories distinctes. De plus, le développement d'un trouble psychiatrique chez le parent augmenterait la propension à souffrir d'un trouble psychiatrique chez les enfants. Sur base des limites du modèle de Krueger (1999), des chercheurs ont proposé qu'il existerait un facteur psychopathologique supérieur (i.e., facteur P), comparable au facteur G dans le domaine de l'intelligence et prédisposant au développement de troubles psychopathologiques (Caspi et al., 2014 ; Lahey et al., 2012). Toutefois, plusieurs hypothèses existent dans la littérature quant à la nature et la fonction du facteur P.

Premièrement, certains auteurs (Kotov et al., 2010 ; Lahey, Krueger et al., 2017 ; Ormel et al., 2013) ont suggéré que le facteur P consisterait en un état affectif négatif, se rapprochant du neuroticisme. En effet, le neuroticisme prédit de nombreux troubles psychiatriques (Santesteban-Echarri et al., 2020). Cependant, l'implication causale (du neuroticisme dans le développement des troubles mentaux) reste incertaine sur le plan empirique.

Deuxièmement, d'autres chercheurs (Carver et al., 2017) sont d'avis qu'il s'agirait d'un mécanisme cognitif relevant de faibles capacités de contrôle des impulsions en contexte émotionnel. Ces déficits seraient liés à la fonction d'inhibition du contrôle exécutif et à l'impulsivité des réponses face aux expériences émotionnelles. Ces déficits se manifesteraient notamment par des ruminations et des phénomènes de surgénéralisation de rappel autobiographique.

Troisièmement, certains chercheurs (Caspi et al., 2014 ; Castellanos-Ryan et al., 2016) ont postulé que le facteur P serait composé des deux aspects : un haut neuroticisme conjugué à de faibles capacités de contrôle. Cette hypothèse est soutenue par des études longitudinales (Snyder et al., 2015) montrant que de faibles capacités exécutives chez l'enfant, prédisent le développement de troubles mentaux au cours de la vie.

Selon une quatrième hypothèse, le facteur P serait caractérisé par un déficit qualifié d'intellectuel et se manifestant par des difficultés d'attention et de concentration, un ralentissement des capacités de traitement et de coordination ainsi que des déficits de contrôle présents dès le plus jeune âge (Castellanos-Ryan et al., 2016 ; Martel et al., 2017). Ces faibles capacités cognitives constitueraient une vulnérabilité favorisant la propension à s'exposer à des stressors et donc à déclencher des troubles psychiatriques.

Enfin, une cinquième hypothèse repose sur le fait que le facteur P serait une déformation de la pensée en termes de forme ou de contenu. En effet, dans les différents troubles psychiatriques, il est commun de retrouver des distorsions de la pensée. Par exemple, dans la

psychose ces distorsions prennent la forme d'hallucinations, dans les troubles alimentaires de distorsions de l'image du corps, dans l'anxiété ou dans la dépression de ruminations, de peurs irrationnelles ou de difficultés cognitives (par exemple, prise de décision, concentration). Selon Caspi et collègues (2014), ces symptômes liés à la pensée seraient la preuve la plus éloquentes de l'existence du facteur P supérieur et commun aux différentes pathologies psychiques. D'un point de vue développemental, ces chercheurs croient à une progression de la sévérité de la psychopathologie dépendante des comorbidités au cours de la vie (Cerdeña et al., 2007). À titre d'illustration, un individu bipolaire aujourd'hui aurait d'abord souffert d'un trouble de l'attention avec hyperactivité durant son enfance, d'un trouble anxieux en tant que jeune adulte avant de développer un trouble bipolaire. Le facteur P permettrait d'expliquer à quel point il est parfois difficile d'identifier les causes reliées à un trouble psychiatrique pris isolément.

Le facteur P serait donc un facteur aspécifique commun au développement de troubles psychopathologiques. Des approches génétiques et moléculaires rejoignent l'idée d'une origine commune générale en soutenant l'existence d'un facteur génétique partagé par différentes formes de psychopathologies (Pettersson et al., 2016). Plusieurs études de neuroimagerie pointent également des altérations cérébrales communes aux différents troubles psychiatriques. D'un point de vue transdiagnostique, un volume réduit ou une connectivité altérée de la matière grise, du cortex cingulaire antérieur et de l'insula, tous impliqués dans le contrôle attentionnel et cognitif, seraient partagés par les différents troubles psychiatriques (Barch, 2017 ; Goodkind et al., 2015 ; Kaczkurkin et al., 2018 ; Romer et al., 2018).

Toutefois, malgré un nombre conséquent de publications scientifiques débattant de l'existence du facteur P force est de constater qu'à l'heure actuelle, aucune mesure ne permet d'appréhender ce facteur global et relativement abstrait de psychopathologie. Contrairement à d'autres approches (par exemple, *Research Domain Criteria* ; Insel et al., 2010 ; voir ci-dessous), le facteur P ne rejette pas les catégories diagnostiques existantes et propose de s'appuyer sur celles-ci pour dégager un facteur commun aux différents troubles. Il s'agit d'une des forces de cette approche permettant à tout professionnel familier de l'approche nosographique de ne pas devoir s'initier à une nouvelle grille de lecture. Cependant, sans outil psychométrique pour évaluer le facteur P et sans connaissance quant à la possible capacité d'intervenir sur celui-ci, tant les cliniciens que les chercheurs éprouveront des difficultés à pouvoir apprécier la portée de ce concept théorique (pour une critique métrique et épistémologique de la notion de facteur P, voir van Bork et al., 2017).

3.3.3 Perspective récente d'intégration

Récemment, dans la lignée du modèle structurel de Krueger (1999) et du facteur P (Caspi et al., 2014 ; Lahey et al., 2012), un modèle dimensionnel et descriptif nommé « La taxonomie hiérarchique de la psychopathologie » (*The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology*, HiTOP ; Kotov et al., 2017 ; Kotov et al., 2018) a été créé. Cette approche

a pour but de caractériser les troubles mentaux selon des dimensions et non des catégories, organisés en cinq niveaux hiérarchiques allant du plus spécifique (symptômes, traits, processus caractéristiques des difficultés rencontrés par l'individu) au plus général (sous facteurs multiples tels que présentés dans le modèle de Kruger (1999) ou unique tel que le facteur P). Cette approche est composée de facteurs plus généraux (par exemple, facteur internalisé, facteur externalisé, facteur P) précédemment développés et enrichie avec les processus, traits et symptômes observables de ces variables. Les processus et traits se rapprochent des processus psychopathologiques décrits dans l'approche processuelle transdiagnostique développée ci-dessous.

Au niveau de la comorbidité, cette approche ne se démarque pas des deux modèles précédents (c'est-à-dire le modèle de Krueger et le facteur P). La question de la comorbidité est abordée avec la volonté d'identifier des dimensions hiérarchiquement supérieures, sous-tendues par des dimensions de plus bas niveau, communes à plusieurs troubles. En ce sens, elle permet de dépasser les limites de l'approche catégorielle liée à la comorbidité (c'est-à-dire le recouvrement des symptômes entre différentes catégories de troubles). Pour les fondateurs de la taxonomie HiTOP, la mise en place d'interventions ciblant des caractéristiques communes aux troubles concomitants augmenterait les résultats cliniques notamment en termes de chronicité des troubles, d'impact fonctionnel et de comorbidités (Kim & Eaton, 2015).

D'un point de vue clinique, la taxonomie HiTOP se veut complémentaire et à visée plus clinique que les *Research Domain Criteria* (voir ci-dessous). Elle ne cherche pas à investiguer l'étiologie, la validité ou la nature des dimensions HiTOP mais elle a pour objectif d'être rapidement utile tant pour la recherche clinique que pour améliorer la pratique clinique (Hopwood et al., 2019, Ruggero et al., 2019 ; Tyrer, 2018). Jusqu'à présent, bien que ce modèle ait été fort étayé dans le domaine de la personnalité et de ses troubles (Hyatt et al., 2019 ; Sellbom et al., 2020), peu d'études empiriques ont, toutefois porté sur l'application du modèle HiTOP à la psychopathologie et plus spécifiquement à la comorbidité anxio-dépressive.

Une des forces de ce modèle est qu'il tient compte d'une vaste gamme de troubles mentaux, y compris les troubles psychotiques, précédemment absents dans le modèle de Krueger (1999). En revanche, l'article de Wittchen & Beesdo-Baum (2018) expose une série de limites formulées à l'encontre de ce modèle, dont notamment le manque de prise en compte des aspects développementaux. Ce modèle étant assez récent, il fait encore constamment l'objet de révision en se basant sur de nouvelles études (Kotov et al., 2018 ; Ruggero et al., 2019) liées aux interactions ou aux aspects redondants entre les différentes dimensions.

4. Perspectives théoriques contemporaines à fortes implications pour la compréhension de la comorbidité anxio-dépressive

Bien que récentes et non spécifiques à la comorbidité anxio-dépressive, deux approches supplémentaires des troubles mentaux méritent d'être discutées étant donné leurs fortes implications tant sur le plan de la conceptualisation que de l'intervention entourant la comorbidité anxio-dépressive.

4.1 L'approche processuelle transdiagnostique

Autant pour la recherche fondamentale que clinique, une approche davantage processuelle que nosographique a récemment émergé dans l'étude des troubles psychologiques (Dudley et al., 2011 ; Hayes & Hofmann, 2018 ; Mansell et al., 2009 ; Philippot et al., 2019 ; pour une revue francophone, Nef et al., 2012). L'ambition de cette approche est de permettre, à terme, une conceptualisation des différents troubles mentaux à partir de perturbations au niveau de processus neurocognitifs, émotionnels et comportementaux, identifiés par la recherche fondamentale et transcendant les catégories en tant que telles (Mansell et al., 2009 ; Nolen-Hoeksema & Watkins, 2011). En outre, ces travaux ont eu le mérite de révéler que des processus communs sont partagés par différents troubles et qu'ils peuvent contribuer de façon causale au développement et/ou au maintien des symptômes observés. L'approche processuelle qui en découle postule que les troubles mentaux résultent de processus psychologiques et que différents troubles, appartenant ou non, à la même classe diagnostique (par exemple, les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles psychotiques) peuvent être sous-tendus par des processus psychologiques communs (Harvey et al., 2004 ; Nef et al., 2012). En ce sens, cette approche dite « processuelle » permet de rendre compte de la comorbidité entre différents troubles mentaux par des mécanismes psychologiques explicatifs communs (Harvey et al., 2004 ; Nef et al., 2012 ; Philippot, 2016). Enfin, cette approche a permis de faire éclore, au cours de la dernière décennie, toute une série d'interventions psychologiques ciblant non pas des entités diagnostiques, mais spécifiquement des processus psychologiques supposément impliqués dans le développement et le maintien de troubles psychologiques distincts. Ainsi, à titre illustratif, des études se focalisant sur le développement d'interventions ciblant de manière spécifique les biais attentionnels (pour une revue francophone, voir Heeren, 2016 ; Heeren et al., 2012), les ruminations mentales (pour une revue francophone, Baeyens, 2016 ; Philippot et al., 2019), ou le contrôle attentionnel et exécutif (Bomyea & Amir, 2011 ; Woud et al., 2019) se sont progressivement imposées au sein de la littérature scientifique contemporaine. Particulièrement en ce qui concerne la comorbidité anxio-dépressive, Philippot et collègues (2019) ont développé un protocole de prise en charge de l'anxiété et de la dépression, permettant l'identification des différents processus psychopathologiques problématiques

propre à une personne et la sélection d'interventions psychologiques spécifiquement vouées à les modifier.

Cependant, l'approche processuelle est actuellement limitée par différentes questions encore non résolues (pour une discussion des limites de cette approche, voir Fusar-Poli, 2019). Parmi ces limites, l'absence de cadre théorique strictement établi en vue de délimiter les processus psychologiques potentiellement communs aux différents troubles psychologiques (aussi appelés processus transdiagnostiques) demeure un problème de taille. Ainsi, certains auteurs (Nef et al., 2012) ont suggéré que tout phénomène psychologique (par exemple, processus cognitifs, émotionnels, comportementaux, interpersonnels et familiaux) pour lequel des modèles théoriques ou des données empiriques suggèrent une participation à l'installation et au maintien d'états psychopathologiques puisse être potentiellement considéré comme processus psychopathologiques. D'autres chercheurs ont suggéré de délimiter ces processus aux seuls mécanismes pouvant être expliqués par les théories de l'apprentissage (par exemple, Dixon & Rehfeldt, 2018). Par ailleurs, d'autres approches, telle que la récente initiative du National Institute of Mental Health américain dénommée *Research Domain Criteria* (pour une revue francophone, voir Demazeux & Pidoux, 2015 ; RDOC ; Insel et al., 2010), ont, suggéré de se limiter aux seuls processus neurocognitifs et comportementaux pouvant être mesurés par des tâches comportementales et présentant des marqueurs cérébraux clairement établis. Une des raisons potentielles à ce manque de consensus est que les programmes tant de recherche que d'intervention psychothérapeutique ont longtemps été sous l'influence directe du modèle médical, centré sur les symptômes propres à un trouble psychopathologique donné, et non dérivés d'un modèle psychologique, centré sur les processus communs entre les différents états psychopathologiques (Deacon, 2013 ; Mansell, 2019).

Afin de surmonter ce problème, certains auteurs ont suggéré des critères davantage basés sur le niveau de recherche empirique lié à un processus donné plutôt qu'une conceptualisation théorique (Harvey et al., 2004 ; Mansell, 2019 ; Mansell et al., 2009). Dans l'ensemble, ces critères peuvent être résumés comme suit. Pour qu'un processus psychologique puisse être considéré comme transdiagnostique et servir de fondement à une intervention psychothérapeutique empirique visant à cibler spécifiquement ce processus, il doit au moins répondre à quatre caractéristiques : (a) le processus doit être mesurable ; (b) un dysfonctionnement de ce processus doit être observé au sein de plusieurs troubles psychologiques ; (c) le processus doit être modifiable ; et (d) le processus doit être connu pour constituer une cause et non pas une conséquence des états psychopathologiques (en d'autres termes, sa modification est associée à des modifications du niveau de psychopathologie, MacLeod et al., 2009). Sur base de la littérature contemporaine, au moins quatre construits remplissent ces critères : 1) les biais d'attention sélective envers l'information liée aux préoccupations propres (pour des revues francophones, voir Coussemont & Heeren, 2015 ; Heeren et al., 2012 ; Heeren, 2016) ; 2) les ruminations mentales (c.-à-d. des pensées répétitive sur les causes et les conséquences possibles de nos préoccupations ; pour une revue francophone, voir Baeyens, 2016) ; 3) les comportements d'évitement (c.-à-d. la tendance à éviter les situations et les stimuli liés aux préoccupations

propres ; par exemple, Barlow et al., 2016 ; Hayes et al., 1996 ; Hayes-Skelton & Eustis, 2020 ; Hofmann & Hay, 2018 ; Kryptos et al., 2015) ; 4) les déficits au niveau des fonctions du contrôle attentionnels et exécutifs (Hsu et al., 2015 ; Insel et al., 2010 ; Nolen-Hoeksema & Watkins, 2011).

Pour revenir à notre question de la comorbidité anxio-dépressive, il importe de préciser que l'ensemble des processus ci-dessus ont clairement été identifiés comme impliqués dans l'installation et le maintien des troubles de l'humeur et dans la plupart des troubles anxieux (pour une revue, voir Calkins et al., 2015). Bien que de nombreuses recherches indiquent que les quatre processus transdiagnostiques mentionnés ci-dessus soient de facto présents tant dans la plupart des troubles anxieux que des troubles de l'humeur. Certaines études ayant été réalisées spécifiquement auprès de populations présentant à la fois un trouble dépressif et un trouble anxieux suggèrent que les processus exécutifs et attentionnels pourraient constituer un processus particulièrement actif dans la comorbidité anxio-dépressive (pour une discussion, voir Calkins et al., 2015). Ceci a d'ailleurs amené certains auteurs à avoir qualifié, au cours du temps, la cooccurrence anxio-dépressive de « troubles du contrôle attentionnel et exécutif » (Teasdale et al., 1995 ; Wells & Matthews, 1996 ; Wells & Matthews, 1994). De fait, des déficits spécifiques du contrôle *top-down* des fonctions exécutives ont été davantage observés dans le cas de la présence conjointe des troubles que des troubles isolés (Lyche et al., 2011). Bien que ces protocoles d'intervention en soient encore à leurs premiers balbutiements, quelques données issues d'études pilotes suggèrent que des interventions ciblant spécifiquement les processus exécutifs et de contrôle attentionnel pourraient permettre une réduction significative du niveau de détresse clinique auprès de patients présentant une comorbidité anxio-dépressive, en comparaison à des patients présentant un trouble anxieux ou dépressif isolé (Hardin et al., 2007 ; Siegle et al., 2007 ; pour une discussion, Calkins et al., 2015). Enfin, notons que le traitement transdiagnostique de choix proposé et développé par les chefs de file de l'approche processuelle et transdiagnostique (i.e., *Method of Levels*, pour plus d'information sur cette approche thérapeutique, voir <http://www.methodoflevels.com.au/about-mol/> ; Carey et al., 2015 ; Mansell et al., 2013) repose d'ailleurs presque exclusivement sur l'entraînement de processus exécutifs et de contrôle de l'attention.

Toutefois, bien que cette approche ait clairement le vent en poupe, et ce particulièrement pour rendre compte de la notion de comorbidité clinique, de nombreuses questions persistent (Fusar-Poli, 2019). Par exemple, alors que les modèles propres à la comorbidité anxio-dépressive présentés dans les sections précédentes évoquent de nombreux processus psychologiques potentiellement à l'œuvre dans la cooccurrence des troubles anxieux et de l'humeur, force est de constater que, à la lumière des résultats de la recherche contemporaine, peu de ces processus rencontrent les critères suggérés par Mansell et ses collègues (par exemple, Mansell, 2019 ; Mansell et al., 2009) justifiant qu'un processus donné puisse de facto servir de fondement à une intervention psychothérapeutique empirique visant à cibler spécifiquement ce processus. À l'inverse, il peut également paraître assez étonnant qu'aucun des modèles spécifiques à la comorbidité n'accorde de place centrale à des processus qui rencontreraient les critères nécessaires, permettant de servir de fondement à une intervention

psychothérapeutique empirique visant à cibler spécifiquement ce processus. Un aggiornamento se fait donc attendre quant aux potentielles convergences entre les modèles conceptuels de la comorbidité anxio-dépressive et de l'approche dite processuelle.

4.2 L'approche en réseaux des troubles mentaux

En rupture complète avec les approches catégorielles et dimensionnelles des troubles mentaux, l'approche en réseaux considère les troubles mentaux comme des systèmes réticulaires de symptômes en interaction (Borsboom, 2017 ; Borsboom & Cramer, 2013 ; Contreras et al., 2019 ; McNally, 2016). Selon cette perspective, puisque les symptômes peuvent influencer d'autres symptômes (par exemple, la peur motive l'évitement ; l'insomnie cause la fatigue), ils ne peuvent pas être conceptualisés comme de simples indicateurs passifs d'un trouble. Selon cette approche en réseaux, les symptômes sont donc constitutifs, et non le simple reflet d'un trouble psychiatrique (Borsboom, 2017 ; Borsboom & Cramer, 2013).

À un niveau empirique, afin de permettre aux chercheurs de visualiser les troubles comme des systèmes de réseaux complexes, les tenants de cette approche (Borsboom & Cramer, 2013 ; Epskamp et al., 2012) se sont inspirés de méthodes d'analyses en réseaux découlant de la théorie des graphes. La théorie des graphes est, avec les mathématiques combinatoires, une des pierres angulaires de ce qu'on appelle communément, les mathématiques discrètes (Laforest, 2017). Dans cette approche, un graphe est un ensemble de points nommés « nœuds » (ou sommets) reliés par des segments ou flèches nommés « arrêtes » (ou arcs), comme représenté dans la Figure 4. L'ensemble des arrêtes entre les nœuds forme une figure similaire à un réseau. Différents types de réseaux sont étudiés suivant leur genre de topologies et propriétés.

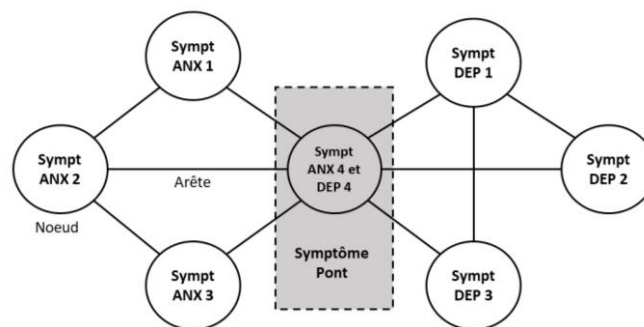
Dans le cas de l'approche en réseaux des troubles mentaux, les nœuds du graphe représentent les symptômes d'intérêt, et les arrêtes les associations entre ces variables. En psychologie clinique, l'utilisation des analyses de réseaux a permis d'élucider des associations entre les symptômes de nombreux troubles mentaux, dont notamment, le trouble dépressif majeur (Kendler et al., 2018), le trouble anxieux généralisé (Beard et al., 2016), le trouble d'anxiété sociale (Heeren & McNally, 2018), l'état de stress post-traumatique (McNally et al., 2017), le trouble obsessionnel-compulsif (Jones et al., 2018), les troubles du spectre autistique (Deserno et al., 2018) ou encore le trouble liés à l'abus de substances (Baggio et al., 2018 ; Rhemtulla et al., 2016). Dans l'ensemble, ces études confirment que les troubles mentaux peuvent de fait être représentés comme des systèmes en réseaux de symptômes en interaction (pour une revue systématique, voir Contreras et al., 2019).

D'une importance cruciale, une fois les réseaux de symptômes estimés, des procédures dérivées de la théorie des graphes et dites de calcul d'indices de centralité (par exemple, centralité de degré et d'intermédiarité des différents nœuds du réseau ; Opsahl et al., 2010) permettent d'identifier les nœuds qui sont les plus centraux au sein du réseau en fonction de la quantité et de la direction des connexions qui passent d'un nœud à l'autre (Borgatti, 2005 ;

Valente, 2012). Selon l'approche en réseaux des troubles mentaux, l'activation provenant d'un nœud (c'est-à-dire un symptôme) hautement central, peut, de par son plus grand nombre de fortes connexions avec d'autres nœuds du réseau, se propager plus facilement au sein du réseau en produisant une salve d'activation de symptômes dans l'ensemble du système interconnecté de symptômes (pour plus de détails sur cette hypothèse, voir Borsboom, 2017 ; Borsboom & Cramer, 2013). Dans cette perspective en réseaux des troubles mentaux, l'identification des nœuds les plus centraux au sein d'un réseau de symptômes est donc particulièrement critique sur le plan clinique. Ces nœuds pourraient jouer un rôle majeur au niveau de la persistance des connexions entre symptômes au sein du réseau (Borsboom & Cramer, 2013 ; Hofmann et al., 2016).

En outre, c'est dans le domaine d'étude de la comorbidité entre les troubles mentaux que l'approche en réseaux s'est initialement fait connaître. En 2010, Cramer et collègues ont publié un article théorique proposant une approche en réseaux de la comorbidité psychiatrique. Selon ces auteurs, si l'on accepte le postulat de base de l'approche en réseaux (c'est-à-dire que les symptômes et leurs associations sont constitutifs des troubles mentaux), alors les associations entre les symptômes de différents troubles constitueraient la voie royale pour l'étude de la comorbidité (Cramer et al., 2010). Traditionnellement, les troubles comorbides sont conceptualisés comme le résultat de mécanismes ou de facteurs sous-jacents qui expliqueraient l'apparition conjointe des deux troubles. A contrario, l'approche en réseaux de la comorbidité soutient que les deux troubles coexistent en raison des interactions mutuelles entre leurs symptômes (Cramer et al., 2010). Par conséquent, comme illustré par la Figure 4, la comorbidité est une conséquence naturelle de symptômes qualifiés de « ponts » (Cramer et al., 2010), c'est-à-dire des symptômes qui peuvent transmettre l'activation d'un trouble à l'autre (Cramer et al., 2010 ; Fried et al., 2017).

Figure 4. Illustration d'un réseau et ses éléments constitutifs.



Note. Un réseau est composé de nœuds représentant les entités composant le réseau et d'arêtes étant les connexions entre les différents nœuds. Dans le domaine qui nous préoccupe, les nœuds représentent des symptômes ou des processus et les arêtes les relations entre ceux-ci. Lorsqu'un nœud est commun à plusieurs troubles, il est appelé symptôme « pont », comme illustré au centre de la figure.

Des outils de calculs ont récemment été développés en vue d'identifier les « symptômes-ponts » connectant les sous-réseaux entre eux (pour une revue, voir Jones et al., 2019). Au niveau empirique, quelques études ont également été menées en vue de tester si la comorbidité entre deux troubles peut effectivement être représentée comme deux systèmes en réseaux connectés par des nœuds-ponts. Ainsi, Heeren, Jones et McNally (2018) ont examiné de cette manière la comorbidité entre l'anxiété sociale et la dépression majeure ; McNally et al. (2017), la comorbidité entre trouble obsessionnel-compulsif et le trouble dépressif ; Levison et al. (2018), la comorbidité entre l'anxiété sociale et les troubles alimentaires ; ou encore Aalbers et al. (2019), la cooccurrence entre les symptômes dépressifs, le stress et l'utilisation abusive des réseaux sociaux.

Malgré l'enthousiasme de la communauté scientifique, des débats ont toutefois récemment émergé autour de cette notion de « symptômes-ponts » (Blanken et al., 2018 ; Borsboom et al., 2011). Doivent-ils être réservés uniquement à des symptômes communs aux deux troubles ou peuvent-ils représenter les arrêtes connectant deux symptômes appartenant chacun à deux troubles distincts ? De même, d'autres auteurs ont récemment questionné l'hypothèse centrale du modèle initial de Cramer et al. (2010) selon laquelle ces ponts joueraient un rôle clé dans le maintien de la cooccurrence entre les troubles mentaux (Castro et al., 2019). Cela étant, bien que de nombreuses études empiriques aient décrit l'existence de telles connexions entre troubles comorbides (Heeren et al., 2018), aucune étude empirique n'a à ce jour examiné l'implication causale des « symptômes-ponts » dans l'installation ou le maintien de la cooccurrence entre différents troubles. Enfin, de sévères réserves ont été émises, envers la focalisation exclusive de cette approche sur les symptômes diagnostiques plutôt que sur les mécanismes cognitifs, émotionnels, ou comportementaux supposés jouer un rôle pathogène clé dans l'installation et dans le maintien des troubles mentaux (Blanchard & Heeren, 2020 ; Borsboom et al., 2011 ; Heeren & McNally, 2016 ; Jones et al., 2017). Pour pallier ce problème, des chercheurs ont d'ailleurs récemment commencé à utiliser les outils computationnels de l'analyse en réseaux pour mieux modéliser les relations entre les processus cognitifs, émotionnels et comportementaux en vigueur au sein des modèles psychopathologiques contemporains (Bernstein et al., 2017 ; 2020 ; Heeren et al., 2018 ; 2020 ; Heeren & McNally, 2016 ; Hoorelbeke et al., 2016 ; Kraft et al., 2019). Certains travaux récents ont d'ailleurs tenté d'utiliser cette approche pour modéliser les interactions entre des processus psychologiques, conjugaux et familiaux (Blanchard et al., 2020). Bien que fréquemment discutée lors de conférences (Jones et al., 2019), l'hypothèse selon laquelle ces processus psychologiques (voir notamment le point ci-dessus sur l'approche processuelle transdiagnostique) pourraient eux-mêmes constituer des « processus-ponts » connectant les symptômes des deux troubles demeure une question fondamentale d'importance. À ce jour, seule une étude a identifié les ruminations mentales comme « processus-pont » connectant les symptômes de l'anxiété généralisée et ceux de la dépression (Everaert & Joormann, 2019). Au vu des quelques travaux récents soulignant le rôle clé des processus exécutifs et attentionnels dans la comorbidité anxio-dépressive (Calkins et al., 2015 ; Lyche et al., 2011), des études explorant la possible nature « pont » de ces processus dans les connexions entre les symptômes anxieux et dépressifs constitueront un progrès majeur.

5. Tentatives d'intégration conceptuelle des différentes approches

Diverses perspectives conceptuelles de la comorbidité ont été abordées à travers cet article. Bien que relevant d'approches théoriques distinctes, de nombreux parallèles peuvent être établis entre les différents modèles présentés. Sous couvert de termes variés, ces modèles mettent en effet en lumière des concepts similaires et poursuivent un objectif commun.

D'une part, plusieurs parallèles peuvent être établis entre le modèle de Clark et Watson (1991) et le modèle motivationnel de Klenk et collègues (2011). Dans le modèle de Clark et Watson (1991), le trouble anxio-dépressif est composé du trouble dépressif, qui est caractérisé par des affects négatifs augmentés et des affects positifs diminués, et de l'anxiété caractérisée par des affects négatifs élevés et une hyperactivation physiologique. Dans le modèle de Klenk et collègues (2011), le trouble dépressif est le résultat d'une sous-activation du système de promotion, tandis que l'anxiété relève d'une suractivation du système de prévention via des mécanismes d'hypervigilance envers les stimuli menaçants. Premièrement, l'anxiété est donc caractérisée par une hypersensibilité aux stimuli aversifs dans les deux modèles. Dans le modèle de Clark & Watson (1991), l'hyperactivation physiologique est caractéristique de l'anxiété et permet d'avertir l'individu d'un potentiel danger. Dans le modèle de Klenk et collègues (2011), l'anxiété est le résultat d'une sous-activation du système de prévention lui-même alimenté par des mécanismes d'hypervigilance permettant d'attirer l'attention du sujet vers des stimuli potentiellement dangereux ou menaçant sa sécurité. Il est donc aisé de constater que ces deux modèles, a priori d'orientations différentes, appuient tout deux l'importance de l'hyperactivation ou l'hypervigilance attentionnelle comme caractéristique de l'anxiété. Cette notion se rapproche, en outre, d'autres études précédemment présentées, qui mettent également en évidence le rôle d'importance des biais attentionnels envers la menace dans l'anxiété (Heeren, 2016 ; Heeren et al., 2012).

Deuxièmement, dans le modèle de Clark & Watson (1991), les faibles affects positifs se manifestent par de l'anhédonie, un sentiment de désespoir et de solitude ainsi que des idées suicidaires alors que dans le modèle de Klenk et collègues (2011), un système de promotion affaibli engendre également de l'anhédonie, de la tristesse et un manque d'estime de soi. Nous pouvons donc également pointer le rôle central de l'anhédonie dans ces deux modèles. D'autres recherches ont montré que l'anhédonie prédisait le suicide et les symptômes de dépression sévère (Winer et al., 2014 ; 2016).

Troisièmement, le neuroticisme ou les affects négatifs prédirait le déclenchement de la dépression et des troubles anxieux (Zinbarg et al., 2016). Comme le présentait déjà le modèle de Clark et Watson (1991) en parlant d'affects négatifs, le neuroticisme est associé à l'anhédonie et à l'anxiété (Liao et al., 2019). Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence le rôle médiateur de la rumination entre, d'une part, le neuroticisme, l'anxiété et la dépression (Muris et al., 2005 ; Roelofs et al., 2008) et d'autre part, les capacités de contrôle cognitif (c'est-à-dire, attentionnel et exécutif), l'anxiété et la dépression (Dejong et al., 2019 ; Hsu et

al., 2015). Selon Liao et collègues (2019), les capacités de contrôle cognitif de l'individu joueraient le rôle de facteur protecteur au déclenchement de l'anxiété. D'un point de vue processuel, au-delà des modèles de Clark et Watson (1991) et de Klenk et collègues (2011), les ruminations sont aussi susceptibles d'accroître une focalisation attentionnelle orientée sur soi plutôt que sur l'environnement, ce qui peut provoquer, en retour, de l'anhédonie (Koster et al., 2011). Si l'on reprend les critères de Mansell (2019), cet enchaînement peut être caractérisé de transdiagnostique puisque les processus sont mesurables, modifiables, leur dysfonctionnement est observable dans plusieurs troubles et constituent majoritairement une cause des états psychopathologiques et non une conséquence. Ces différentes études amènent à s'interroger sur l'origine des processus sous-tendant la comorbidité anxio-dépressive et sur les relations unissant ces différentes entités. Cette comorbidité, alimentée par l'anhédonie, serait dépendante des capacités de contrôle cognitif de l'individu jouant le rôle de facteur protecteur.

Le style cognitif, le contenu de la pensée, les ruminations sont des thématiques transversales aux différentes approches décrites ci-dessus. Les processus liés à la pensée (par exemple, la rumination) sont au cœur du développement et du maintien des troubles mentaux (Watkins & Roberts, 2020). Premièrement, le modèle de Clark & Watson (1991) insiste sur les similitudes en termes d'affects négatifs tant chez les individus anxieux que dépressifs. Cependant, une des critiques de ce modèle porte sur le contenu cognitif différencié des affects négatifs dans l'anxiété et dans la dépression (Beck, 1976 ; Garnefski & Kraaij, 2018 ; Renner et al., 2018). Le contenu des pensées est-il identique entre ces deux troubles ? En effet, l'étude de Kleiman & Risking (2012) discute les divergences en termes de style cognitif entre l'anxiété et la dépression. L'anxiété serait caractérisée par des biais de surestimation de la menace (Risking et al., 2010) et la dépression par des biais de surestimation des significations négatives attribuées aux conséquences négatives (Abramson et al., 2000). Kleiman et Risking (2012) vont même jusqu'à pousser la réflexion plus loin en postulant que la comorbidité anxio-dépressive relèverait d'une accumulation des styles cognitifs concomitants, caractéristiques des deux troubles isolés, mais qu'un effet synergique se produirait. Cet effet synergique est défini par les auteurs comme l'apparition de symptômes plus graves engendrant des résultats et un pronostic de traitement moins favorables. Ces chercheurs invitent cependant à la prudence puisque leurs études ne sont basées que sur une évaluation des symptômes et non sur les critères diagnostiques. Peu d'études ont tenu compte des vulnérabilités cognitives communes à plusieurs troubles et leurs effets synergiques. Il est important de soulever l'originalité de cette recherche, qui vient poser une question fondamentale : la comorbidité est-elle uniquement la somme des entités (i.e., symptômes, processus) composant les deux troubles, ou la cooccurrence des troubles engendre-t-elle la création d'entités supplémentaires aggravant le tableau général du trouble ? Ces aspects méritent d'être discutés, d'autant plus que d'autres approches, telles que l'approche en réseaux, schématisent la comorbidité comme les symptômes propres à chaque trouble additionnés à de nouveaux symptômes caractéristiques de la comorbidité appelés « *bridge symptoms* ». Ce domaine reste donc en devenir et offre de nouvelles pistes de recherche se focalisant, d'une part, sur la structure de la comorbidité et, d'autre part, sur les styles et processus cognitifs caractéristiques de celle-ci.

Enfin, bien qu'elles puissent paraître diamétralement opposées, il est intéressant de noter que l'approche du facteur P et l'approche processuelle partagent certains points communs. D'une part, elles cherchent toutes deux à s'éloigner des approches diagnostiques et à expliquer les différentes pathologies par des mécanismes explicatifs communs sur lesquels agir afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Cela étant, elles diffèrent quant à la démarche épistémologique sous-tendant cette recherche de mécanismes explicatifs. En effet, alors que l'approche du facteur P et, d'ailleurs la plupart des approches discutées dans cet article, peuvent être qualifiées, sur le plan strictement épistémologique, de nomothétiques, l'approche processuelle quant à elle est la seule à qualifier davantage une démarche dite idiographique. Cette distinction épistémologique, particulièrement mise en avant par la philosophie kantienne, réfère au niveau de généralisation de l'étude d'un phénomène. Alors qu'une approche nomothétique concerne une compréhension globale d'un phénomène, permettant de tirer des lois générales, l'approche idiographique est relative à l'étude descriptive de cas singuliers isolés, sans chercher à en tirer des lois universelles. Comme évoqué dans les publications récentes de l'approche processuelle (Philippot et al., 2019 ; Hayes & Hofmann, 2018), celle-ci ne vise pas à offrir un modèle explicatif unique qui serait identique à toute personne (c'est-à-dire, approche « nomothétique »). Au contraire, l'approche processuelle viserait, via la conceptualisation de cas, le développement d'une théorie de la connaissance des processus pathogènes à l'œuvre chez un patient spécifique (c'est-à-dire, approche « idiographique »).

Enfin, les applications récentes de l'approche en réseaux en vue de modéliser les interactions entre les processus psychologiques (Bernstein et al., 2017 ; 2019 ; Heeren et al., 2019 ; Heeren et al., 2020 ; Heeren & McNally, 2016) permettent peu à peu d'ouvrir la voie à la compréhension de la nature méréologique (c'est-à-dire des relations des parties au tout) des interactions entre ces processus (« les parties ») et leur émergence en tant que système dynamique (« le tout »). Bien que cette démarche scientifique ait, jusqu'à présent, avant tout eu pour but le développement d'une connaissance nomothétique des interactions entre processus, et ce surtout dans un but davantage de construction de théories scientifiques que de démarche thérapeutiques, il importe toutefois de préciser que des approches en réseaux idiographiques, visant à générer un modèle computationnel graphique des interactions entre phénomènes cliniques propres à une personne, ont récemment émergées (Epskamp et al., 2018 ; Reeves & Fisher, 2020). Toutefois, au vu de la complexité tant computationnelle que méthodologique de cette approche, il y a encore loin de la coupe aux lèvres avant un transfert vers la pratique clinique quotidienne d'une telle démarche.

6. Perspectives et conclusion

Alors que certaines approches considèrent que l'anxiété précéderait la dépression (Klenk et al., 2011 ; Price et al., 2016 ; Winer et al., 2017), d'autres considèrent que la dépression précéderait l'anxiété (Klenk et al., 2011), ou que ces deux troubles apparaîtraient simultanément (Cramer et al., 2010). À la lumière de la littérature actuelle, la question de la temporalité de la comorbidité est loin d'être résolue. Sur le plan méthodologique, la nature

transversale de la plus grande majorité des études empêche toute inférence de type causal ou temporel (Maurage et al., 2013). Il est en outre toujours plus difficile de garantir la survie d'un échantillon sur de longues durées, d'autant plus lorsqu'il s'agit de populations cliniques. Pourtant plusieurs approches présentées dans ce manuscrit, comme par exemple HiTOP ou encore le facteur P, postulent que ces dimensions ou facteurs psychologiques évoluent au cours du temps.

Malgré la richesse de ces modèles, une multitude d'incertitudes persistent. Une série de points communs ont été mis en lumière par ces différentes approches, mais quelles en sont les applications ? Malheureusement, les modèles actuels reposent le plus souvent sur une approche descriptive plus qu'explicative. S'ils tentent de comprendre le profil clinique, peu d'entre eux cherchent à expliquer cette comorbidité. Une série de processus et symptômes centraux sont partagés par ces deux troubles dont les ruminations, les inquiétudes, les difficultés attentionnelles par exemple. Des questions subsistent toutefois quant à leur nature. S'agit-il de symptômes ou de processus ?

Aujourd'hui, certaines interventions ont pour cible ces processus/symptômes (Method of Levels ; Carey et al., 2015 ; Mansell et al., 2013). Ces pistes d'intervention transdiagnostiques (Newby et al., 2015) constituent néanmoins l'espoir d'avancées en termes de traitement pour la comorbidité. Au-delà des interventions psychologiques (Hofmann et al., 2010 ; McEvoy & Nathan, 2007 ; Newby et al., 2015), de récentes études soulèvent le rôle central de régions cérébrales préfrontales dans ces processus communs altérés. Selon cette approche, la comorbidité relèverait de l'expression de vulnérabilités cérébrales partagées entre les troubles et non d'une simple cooccurrence de deux affections distinctes (Macdonald et al., 2016). Des techniques de neuromodulation, telle que la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS ; pour une revue francophone sur cette méthode, voir Heeren et al., 2016), montrent aujourd'hui des résultats prometteurs en termes d'intervention sur les processus transdiagnostiques impliqués dans la comorbidité anxio-dépressive. À titre d'exemple, plusieurs études ont montré une diminution des ruminations (Baeken et al., 2017 ; Vanderhasselt et al., 2017), des inquiétudes (Movahed et al., 2018) ou des biais attentionnels (Heeren et al., 2015 ; 2017) pendant la stimulation du cortex préfrontal. Par ailleurs, la méta-analyse de Brunoni & Vanderhasselt (2014) a souligné l'impact de la tDCS sur le contrôle attentionnel et exécutif. Enfin, Brunoni et collègues (2014) ont démontré l'intérêt de combiner des interventions ciblées sur un déficit cognitif à des séances de neuromodulation chez les patients dépressifs. Ces nouvelles techniques, issues des neurosciences, sont à considérer sur le plan clinique car elles deviennent incontournables lorsqu'il s'agit d'agir sur les processus communs à l'œuvre dans différents troubles mentaux.

Chapitre 2. Fonctions attentionnelles dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive

Fonctions attentionnelles dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive

Avant-propos

Un des objectifs centraux des sciences neurocognitives est de comprendre comment s'opère le contrôle volontaire des pensées et des actions exercées automatiquement par des structures cérébrales (e.g., Posner & Petersen, 1990). L'attention est à l'origine des systèmes de contrôle. Elle est composée d'une série de mécanismes qui permettent d'être conscient de l'environnement et de réguler volontairement les pensées, les sensations ainsi que les comportements rencontrés au quotidien (e.g., Posner & Rothbart, 2007). Elle évolue au cours de la vie et se développe progressivement jusqu'à l'âge adulte. Pendant toute son éducation, l'individu entraîne implicitement ou explicitement son attention (Posner & Rothbart, 2007). Elle joue un rôle central dans les capacités à pouvoir gérer les tâches et activités quotidiennes.

1. Le modèle attentionnel de Posner

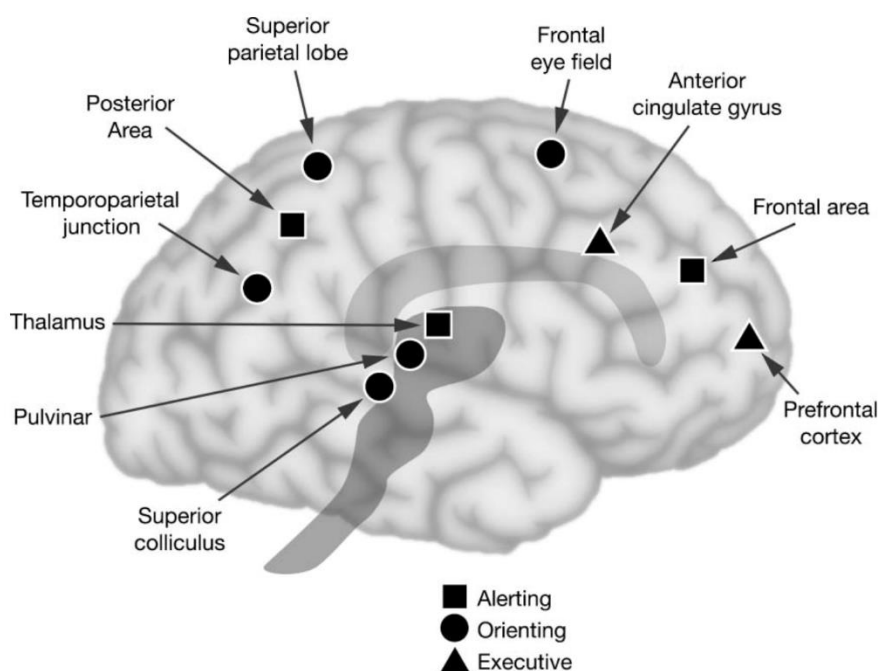
Les études réalisées à l'aide de techniques de neuroimagerie ont permis d'identifier trois réseaux indépendants et fonctionnellement distincts associés aux différentes composantes de l'attention (e.g., Fan et al., 2005 ; Petersen & Posner, 2012 ; Posner & Rothbart, 2007). Ces réseaux assurent les fonctions d'alerte, d'orientation de l'attention et de contrôle exécutif (Posner & Fan, 2007).

1.1 Alerte

L'alerte est définie comme la capacité à atteindre et maintenir une sensibilité accrue aux stimuli environnants. Elle est composée de l'alerte tonique, qui renvoie à l'état d'éveil de l'individu, et de l'alerte phasique, qui est définie comme la capacité à être prêt et à réagir à un stimulus externe (e.g., signal sonore ; Fan et al., 2009). Les régions corticales responsables du fonctionnement de ce système (comme illustrées dans la Figure 5) sont le thalamus, le locus coeruleus, le lobe frontal et le lobe pariétal (Fan et al., 2005 ; Posner et al., 2019). Un signal d'alerte (par exemple, un indice visuel) précédé d'une cible permet d'élever le niveau d'alerte. Ce signal, via le neurotransmetteur norépinephrine diffusé par le locus coeruleus,

module l'activité cérébrale des zones liées à l'alerte et augmente la capacité du sujet à pouvoir réagir rapidement aux stimuli présents (Fan et al., 2009 ; Posner & Petersen, 1990 ; Posner & Rothbart, 2007).

Figure 5. Anatomie des trois réseaux attentionnels



Note. Anatomie des réseaux attentionnels d'alerte, d'orientation de l'attention et du contrôle exécutif. D'après de Posner & Rothbart (2007).

1.2 Orientation de l'attention

L'orientation de l'attention renvoie à la capacité de sélection de l'information parmi les signaux sensoriels (Petersen & Posner, 2012 ; Posner & Rothbart, 2007). Elle permet le désengagement de l'objectif en cours, le déplacement de l'attention vers une nouvelle cible ou une nouvelle modalité sensorielle et enfin l'engagement attentionnel envers de nouveaux stimuli pertinents pour la tâche en cours (e.g., Fan et al., 2009). L'orientation de l'attention peut être volontaire (i.e., endogène), lorsque l'individu cherche volontairement à orienter son

attention vers une cible, ou involontaire (i.e., exogène), si le sujet est attiré soudainement vers une cible ou stimulus plus saillant (e.g., Fan et al., 2009). L'orientation de l'attention se développe très tôt dans l'enfance (i.e., à partir du septième mois) et à ce stade de vie assure une fonction primaire de régulation (e.g., Posner et al., 2014 ; Posner, 2016). Progressivement, le contrôle exécutif se développe et reprendra la fonction de régulation des émotions et des pensées (e.g., Posner et al., 2012). L'orientation de l'attention est sous-tendue par des régions postérieures cérébrales impliquées dans la vision, le lobe pariétal supérieur, la jonction temporo-pariétale, les champs visuels frontaux, le colliculus supérieur, les noyaux réticulaires et pulvinares du thalamus (e.g., Corbetta & Shulman, 2002 ; Posner et al., 2019). Le lobe pariétal supérieur est engagé dans l'initiation du mouvement des yeux vers une cible tandis que la jonction temporo-pariétale est activée lorsque le sujet doit désengager son attention d'une cible pour l'engager vers une autre (Corbetta & Shulman, 2002). L'acétylcholine est le neurotransmetteur responsable de la transmission des signaux chimiques aux zones cérébrales impliquées dans le fonctionnement de l'orientation de l'attention (e.g., Parasuraman et al., 2005). La Table 2 synthétise les structures cérébrales et neurotransmetteurs responsables de chaque réseau attentionnel.

Table 2. Synthèse des structures cérébrales impliquées et des neurotransmetteurs en fonction des réseaux attentionnels

Fonction	Structures cérébrales	Neurotransmetteurs
Alerte	Frontal droit	Norepinephrine
	Cortex pariétal	
	Locus coeruleus	
Orientation de l'attention	Pariétal supérieur	Acétylcholine
	Jonction temporo-pariétale	
	Colliculus supérieur	
	Champs visuels frontaux	
	Pulvinar	
Contrôle exécutif	Cortex cingulaire antérieur	Dopamine
	Insula antérieure	
	Latérale ventrales	
	Préfrontales	
	Ganglions de la base	

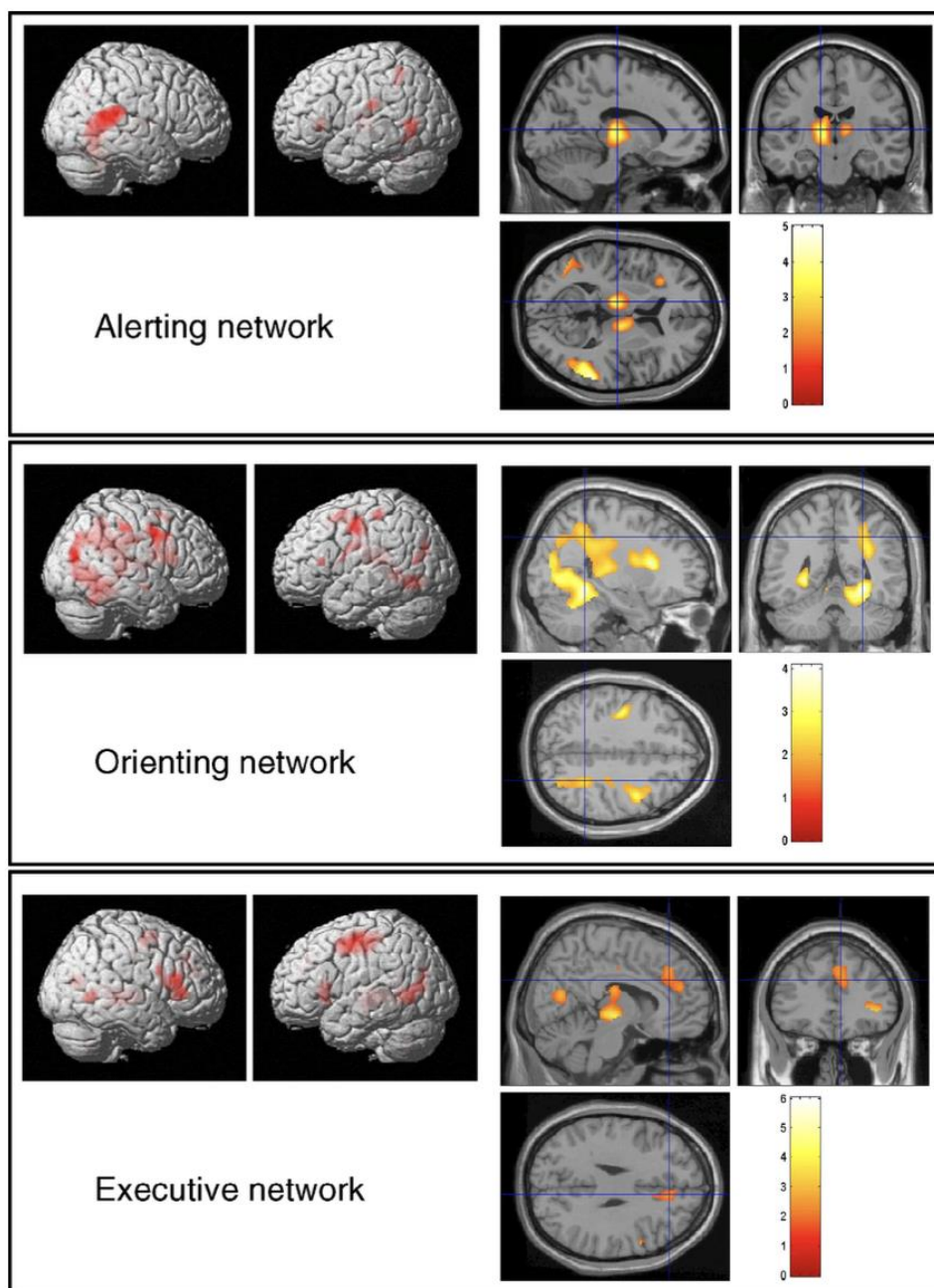
Note. Adapté de Posner & Rothbart (2007) et Posner et al. (2019).

1.3 Contrôle exécutif

Le contrôle exécutif, parfois appelé contrôle attentionnel ou attention exécutive, concerne des mécanismes impliqués dans la gestion, la régulation et la résolution de conflits entre les

pensées, les sensations et les comportements (Fan et al., 2009 ; Posner & Rothbart, 2007). Le contrôle exécutif est une fonction indispensable dans les situations qui requièrent une adaptation, une planification, des prises de décision, la détection de dangers ou d'erreurs ou encore la gestion d'éléments nouveaux. La résolution de conflits active des zones frontales médianes telles que la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal latéral (Botvinik et al., 2001 ; 2004 ; Bush et al., 2000 ; Fan et al., 2005). De manière générale, le contrôle exécutif est sous-tendu par le cortex cingulaire antérieur, la partie antérieure de l'insula, le cortex préfrontal et le striatum (Posner & Petersen, 1990 ; Petersen & Posner, 2012). La Figure 6 présente les activations cérébrales propres à chaque réseau attentionnel. Le contrôle exécutif est impliqué dans la régulation des affects positifs et négatifs ainsi que dans une vaste gamme de tâches cognitives (notamment liées à l'intelligence ; Duncan et al., 2000). La régulation s'opère par l'augmentation de l'activité des réseaux responsables de la poursuite d'objectifs et par l'inhibition des activités provoquant un conflit au niveau de ces réseaux (e.g., Posner et al., 2014). La dopamine assure le rôle de transmetteur de l'information aux régions neurales responsables du contrôle exécutif (e.g., Fossella et al., 2002, voir Table 2). Les scores liés au contrôle exécutif, évalués à l'aide de l'*Attention Network Test* (Fan et al., 2002), sont associés à un certain nombre de polymorphismes dans les gènes de la dopamine et de la sérotonine (Green et al., 2008).

Figure 6. Activations cérébrales liées aux trois réseaux attentionnels



Note. Résultats issus d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en fonction des trois réseaux attentionnels. Cette image met en évidence les activations thalamiques liées à l'alerte, pariétales liées à l'orientation de l'attention, et du cortex cingulaire antérieur pour le contrôle exécutif. Issu de Fan et al. (2005).

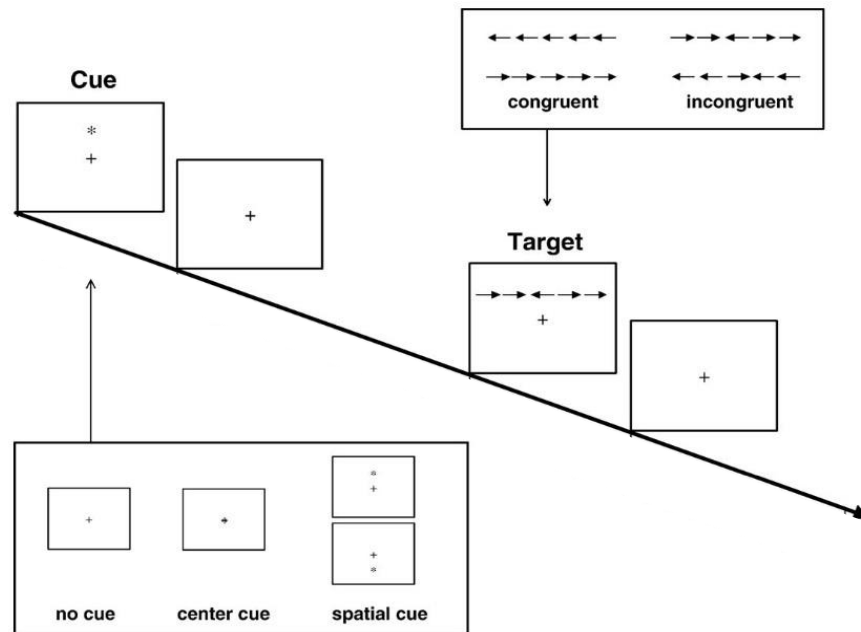
1.4 Distinctions et interactions entre les réseaux attentionnels

Plusieurs recherches évaluant les fonctions attentionnelles (alerte, orientation de l'attention, contrôle exécutif) par des tâches distinctes ont mis en évidence l'activation de mêmes régions corticales. Par exemple, l'alerte et le contrôle exécutif activent tous les deux le thalamus et le gyrus fusiforme (Fan et al., 2005). Par contre, les études réalisées sur des primates (e.g., Marrocco & Davidson, 1998) révèlent que les réseaux attentionnels diffèrent par leurs systèmes de neurotransmetteurs (i.e., alerte – norépinephrine, orientation – acétylcholine, contrôle exécutif – dopamine, voir Table 2). Malgré ces exceptions, globalement, les réseaux attentionnels sont dépendants de réseaux corticaux et sous-corticaux distincts (Fan et al., 2005). Toutefois, ces trois réseaux attentionnels régissent le fonctionnement attentionnel général. Ils interagissent afin de permettre la coordination des activités attentionnelles (e.g., Posner et al., 2016 ; Xuan et al., 2016). Les réseaux communiquent et agissent ensemble face à des objectifs communs (e.g., Posner, 2016). Certaines études (e.g., Callejas et al., 2004 ; 2005 ; Fossella et al., 2002 ; Fan, Byrne et al., 2007) ont d'ailleurs relevé des interactions notamment entre l'alerte et le contrôle exécutif, ou l'orientation attentionnelle et le contrôle exécutif. Fan et collègues (2007 ; 2009) expliquent ces interactions entre réseaux comme le résultat d'une course face à des ressources attentionnelles limitées sous-tendues par les mêmes régions cérébrales (i.e., cortex cingulaire antérieur, réseaux fronto-pariétal).

1.5 Evaluation des réseaux attentionnels

Afin d'évaluer ces différents réseaux attentionnels (c'est à dire, l'alerte, l'orientation de l'attention et le contrôle exécutif) et de clarifier l'implication des régions cérébrales distinctes au sein de ces réseaux, Posner et collègues ont développé une tâche cognitive appelée *Attention Network Test* (Figure 7 ; Fan et al., 2002).

Figure 7. Attention Network Test



Note. Schématisation de la tâche évaluant les réseaux attentionnels, reprise et adaptée de Fan et collègues (2002).

Cette unique tâche comportementale traduit les performances de l'individu pour chaque réseau attentionnel sur base des différences entre les conditions en termes de temps de réaction (Posner & Rothbart, 2007). Depuis sa création, elle a permis de mesurer les ressources attentionnelles de populations larges et variées. Comme évoqué précédemment, plusieurs régions corticales régissent le fonctionnement des réseaux attentionnels (e.g., Fan et al., 2005). En effet, les scores de l'ANT sont liés à des voies distinctes de la substance blanche (Niogi et al., 2010) et à des variations structurelles d'épaisseur corticale au niveau de la substance grise (Westlye et al., 2011).

2. Contrôle *Top-Down* versus *Bottom-Up*

Dans la littérature, bon nombre de scientifiques font référence au contrôle *top-down* ou au contrôle *bottom-up* de l'attention. Corbetta et Shulman (2002) ont avancé l'idée qu'il existait deux réseaux fronto-pariétaux qui régissaient l'attention visuelle axée sur les stimuli

et sur les objectifs. Ils distinguent deux types de contrôle attentionnel: le contrôle attentionnel descendant ou *top-down* et le contrôle attentionnel ascendant ou *bottom-up*.

Le contrôle *top-down* de l'attention désigne un système orienté vers les buts dépendant des connaissances et des objectifs poursuivis par l'individu. Il s'agit par exemple du contrôle exécutif qui nous permet d'effectuer des tâches plus complexes. D'autres chercheurs ont précédemment pu l'appeler: système attentionnel antérieur (Posner & Petersen, 1990) ou système du contrôle cognitif (Miller & Cohen, 2001). La zone cérébrale principalement responsable de ce système est le cortex préfrontal, le réseau fronto-pariétal dorsal.

Le contrôle *bottom-up* de l'attention désigne un système de détection des stimuli perceptifs et sensoriels traitant en priorité les stimuli les plus saillants. Il s'agit par exemple du réseau d'alerte et de l'orientation du modèle de Posner (1990 ; 2012). Ce système active les régions temporo-pariétales et la partie ventrale du cortex frontal. Il se rapproche de ce que Posner & Petersen (1990) appelaient le système attentionnel postérieur.

Corbetta et Shulman (2002) ont proposé que les deux systèmes attentionnels coopèrent de telle sorte que le réseau ventral est capable d'interrompre le fonctionnement du système *top-down* afin de réorienter l'attention vers des stimuli saillants et inattendus.

3. Attention et psychopathologie

3.1 Attention et Anxiété

3.1.1 Alerte et anxiété

Dans une perspective évolutionniste, l'hypervigilance permet de préserver l'intégrité de l'individu en garantissant la détection de signaux de menace potentiels (Posner & Petersen, 1990). Elle sert à s'assurer que le système cognitif est en alerte et dans un état de préparation pour repérer les signaux pouvant menacer la survie (Beck & Clark, 1997 ; Dolan & Vuilleumier, 2003). Une menace imminente active le réseau d'alerte qui répond en maintenant l'activation du système cognitif sur des périodes prolongées (c'est-à-dire l'hypervigilance) ou en réponse à des signaux d'avertissement (c'est-à-dire l'alerte phasique ; Posner & Petersen, 1990). L'anxiété est associée à une augmentation du système attentionnel *bottom-up* engendrée par l'activation du réseau attentionnel ventral (Sylvester et al., 2012).

Selon la théorie du contrôle attentionnel (Eysenck et al., 2007), les individus anxieux développent une hypervigilance accrue par rapport à la détection d'une menace en présence et en l'absence d'une menace. Certains chercheurs parlent même d'hypervigilance non spécifique dans l'anxiété (e.g., Wieser et al., 2009). Ce balayage visuel peut conduire à une distractibilité accrue envers des stimuli non pertinents pour la tâche (Eysenck et al., 2007 ;

Reinholdt-Dunne et al., 2012) et à des difficultés de focalisation de l'attention sur les tâches en cours (Beck et al., 2005 ; Eysenck et al., 2007 ; Richards et al., 2014).

L'hypervigilance est composée de l'alerte au niveau cognitif et de l'hyperactivation physiologique (Kleshchova et al., 2019). La réponse d'hypervigilance dépend de la réactivité de l'amygdale à un stimulus perçu comme un danger. Avec l'aide du cortex cingulaire antérieur ventral (vACC), l'amygdale analyse la signification de l'input sensoriel du point de vue motivationnel et affectif (Stein et al., 2007). Ces deux structures cérébrales activent ensuite les systèmes autonomes et endocriniens (Herman et al., 2012 ; Vogt & Derbyshire, 2009). Une connectivité augmentée entre l'amygdale et vACC au repos est caractéristique d'un stress chronique (Taren et al., 2015) et favorise l'orientation de l'attention vers la menace (Carlson et al., 2013).

Alors que plusieurs recherches ont souligné l'hyperactivation physiologique comme caractéristique propre à l'anxiété (e.g., Clark & Watson, 1991), peu d'études se sont focalisées spécifiquement sur l'alerte dans le trouble anxieux généralisé. Un des processus transdiagnostiques centraux des troubles anxieux, et notamment du trouble anxieux généralisé, est l'intolérance à l'incertitude (e.g., Carleton, 2012 ; Hong & Cheung, 2015 ; Mahoney & McEvoy, 2012). Une récente étude s'est centrée sur la compréhension des relations entre l'intolérance à l'incertitude et les réseaux attentionnels (Fergus & Carleton, 2016). Il en ressort que l'intolérance à l'incertitude est positivement corrélée au niveau d'alerte. Une précédente expérience pointait déjà l'hypervigilance des individus anxieux envers les stimuli occasionnant de l'incertitude. La vigilance est une caractéristique essentielle de l'alerte (Posner & Rothbart, 2007). Cet aspect de vigilance par rapport aux stimuli provoquant de l'incertitude rejoint la notion d'hypervigilance considérée comme distractibilité et induisant un balayage visuel de l'environnement (Eysenck, 1992). L'individu est vigilant à tous les stimuli présents dans son environnement, y compris ceux qui ne sont pas pertinents pour la tâche en cours. Cette hypervigilance aux multitudes de stimuli environnants évalués comme incertains peut favoriser le développement de biais cognitifs (e.g., biais d'interprétation ; Dugas et al., 2005) et exacerber l'anxiété. Il s'agit de la forte influence du système automatique *bottom-up* sur le focus attentionnel (Eysenck et al., 2007 ; Hirsch & Mathews, 2012). L'expérience de Pacheco-Unguetti et collègues (2010) a montré que le niveau d'anxiété-trait n'induit pas de différence sur le plan de l'alerte. Par contre, l'induction d'une humeur anxieuse engendre une hausse du fonctionnement du réseau d'alerte. L'étude de Fergus & Carleton (2016), quant à elle, démontre une forte relation entre le degré d'intolérance à l'incertitude et l'alerte en contrôlant pour l'anxiété-état. Ces mêmes scientifiques expliquent que les personnes avec un haut niveau d'anxiété-trait font souvent preuve d'une grande vigilance. L'anxiété-trait pourrait donc potentialiser l'association entre l'intolérance à l'incertitude et l'alerte. Cette distinction entre l'impact de l'anxiété-état ou de l'anxiété-trait sur le réseau d'alerte requiert encore des clarifications.

Néanmoins, le concept d'hypervigilance ainsi que l'augmentation de la connectivité entre l'amygdale et la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur sont largement plus étayés pour les individus souffrant de syndrome de stress post-traumatique (e.g., Gilboa et al., 2004 ; Kleshchova et al., 2019 ; Yoon & Weierich, 2017).

3.1.2 Orientation de l'attention et anxiété

L'être humain possède un système cognitif qui présente des limites au niveau de la quantité d'informations sensorielles qu'il est capable de traiter. Il doit donc être apte à sélectionner les stimuli pertinents pour l'action en cours ou pour sa survie (Dolan & Vuilleumier, 2003 ; Hutton, 2008). Le réseau d'orientation est impliqué dans l'allocation sélective de l'attention aux stimuli pertinents afin de capter les éléments visuels lui permettant d'améliorer le traitement perceptif (e.g., Fan et al., 2005 ; Posner, 2012 ; Posner & Petersen, 1990 ; Posner & Rothbart, 2007). L'objectif de l'orientation de l'attention visuelle vers un nouveau stimulus ou un nouvel emplacement est de modifier la distribution des ressources de traitement dans le champ visuel. Il s'agit d'une réaffectation de la priorité de traitement. L'augmentation de l'activité neuronale et de la vitesse de traitement en réponse aux stimuli dans la région nouvellement fréquentée sont des éléments qui témoignent de cette réaffectation (Kastner & Ungerleider, 2000 ; Raz & Buhle, 2006). En effet, l'orientation sélective de l'attention favorise la focalisation sur la nouvelle tâche visée en réduisant l'interférence neuronale et la concurrence pour les ressources de traitements des stimuli non pertinents (Kastner & Ungerleider, 2000 ; Raz & Buhle, 2006).

L'orientation de l'attention est déficitaire dans plusieurs troubles anxieux (Amir et al., 2009 ; Heeren et al., 2015). Ces déficits attentionnels se manifestent sous forme de difficultés liées à l'engagement et au désengagement de l'attention envers un stimulus émotionnellement activateur (e.g., Fox et al., 2001 ; 2002). Il s'agit des biais attentionnels. Le biais attentionnel se définit comme une allocation préférentielle des ressources attentionnelles envers un stimulus évalué comme menaçant (e.g., Bar-Haim et al., 2007 ; Cisler & Koster, 2010) en comparaison à un stimulus neutre. Le déficit d'orientation de l'attention engendre une réduction de la capacité qu'à un individu de se désengager d'une situation ou d'une menace inattendue (e.g., Glassemzadeh et al., 2019). La majorité des études se sont penchées sur les déficits d'attention sélective liés au biais attentionnel dans l'anxiété. Yiend et collègues (2010 ; 2015) distinguent d'une part les biais d'attention sélective qui sont associés aux stimuli négatifs sur lesquels les sujets anxieux allouent toute leur attention ; d'autre part, l'orientation de l'attention qui est liée aux processus provoquant le biais attentionnel.

L'orientation de l'attention est un mécanisme automatique caractérisé par l'engagement et le désengagement (Posner & Petersen, 1990). Peu d'études ont examiné les déficits d'orientation de l'attention dans un contexte non émotionnel. Eysenck et collègues (Eysenck & Derakshan, 2011 ; Eysenck et al., 2007) ont pointé des dysfonctionnements du déplacement attentionnel, assimilé à des difficultés d'orientation de l'attention, chez les sujets anxieux en contexte non émotionnel. Sylvester et collègues (2012) ont souligné une activation plus importante du réseau attentionnel ventral associé à l'alerte et à l'orientation de l'attention. Ces deux groupes de chercheurs s'accordent sur la présence d'un déficit d'orientation non émotionnel dans l'anxiété. Par contre, pour Eysenck et al. (2007), il s'agit d'un affaiblissement des capacités d'orientation alors que pour Sylvester et al. (2012), les individus anxieux sont confrontés à une augmentation de l'orientation de l'attention. Moriya

& Tanno (2009) ont démontré une association entre les affects négatifs (présents dans l'anxiété et dans la dépression) et un déficit d'orientation de l'attention. Ces scientifiques suggèrent d'ailleurs que ce déficit d'orientation non émotionnel pourrait être à l'origine des biais attentionnels envers les stimuli menaçants.

La majorité de la littérature relative à l'orientation de l'attention se focalise sur la compréhension des biais attentionnels envers des stimuli menaçants (i.e., mots, visages, images manifestant des émotions négatives) et sur l'exploration des mécanismes d'engagement et de désengagement envers ces stimuli émotionnels. Dans cette lignée, les individus souffrant d'un trouble anxieux généralisé semblent être particulièrement attirés par les visages exprimant de la colère (Mogg et al., 2000). Cette littérature s'écarte des déficits neuropsychologiques non émotionnels rencontrés dans l'anxiété. C'est pourquoi nous avons décidé de ne pas la développer davantage au sein de cet écrit. Pour le lecteur intéressé, nous avons rédigé un article théorique portant sur les biais attentionnels et les modèles s'y rapportant (Coussement & Heeren, 2015). Cet article est disponible dans l'Annexe 4 de ce manuscrit.

3.1.3 Contrôle attentionnel et anxiété

L'anxiété augmente la focalisation de l'attention envers les stimuli menaçants et entrave la concentration en limitant les capacités de contrôle de l'attention. Ces altérations du contrôle de l'attention se traduisent par un balayage continu de l'environnement à la recherche d'une menace plutôt qu'à la réalisation d'activités pertinentes pour la tâche (Beck et al., 2005). Une pauvre régulation émotionnelle s'explique notamment par des déficits de contrôle attentionnel (e.g., Derryberry & Rothbart, 1988 ; Gross & Barrett, 2011). Plusieurs chercheurs ont tenté de comprendre le rôle du contrôle attentionnel dans l'anxiété.

La théorie du contrôle attentionnel

La théorie du contrôle attentionnel est développée en 2007 et découle de la théorie de l'efficacité du traitement (Eysenck & Calvo, 1992) et du modèle de la mémoire de travail de Baddeley (1986). En créant la théorie du contrôle attentionnel, les chercheurs distinguent l'efficacité et l'efficacité. L'efficacité désigne la qualité des performances à une tâche. Le nombre d'erreurs ou la précision de la réponse, obtenus à l'aide de tâches comportementales, sont des indicateurs de qualité. L'efficacité concerne le rapport entre la qualité des réponses en fonction des efforts et ressources nécessaires à la tâche. Si la tâche requiert beaucoup de ressources ou de temps, le niveau d'efficacité est moindre. Selon ces chercheurs, l'anxiété n'affecterait pas la qualité de la réponse, mais plutôt l'efficacité de la réponse.

La théorie du contrôle attentionnel (Eysenck et al., 2007 ; Eysenck & Derakshan, 2011) postule que plus la demande en ressources de traitement est importante, plus les déficits attentionnels associés au dysfonctionnement du cortex préfrontal présent dans l'anxiété sont

considérables. Pour ces scientifiques, l'anxiété est associée à l'hyperactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), en particulier dans les tâches qui requièrent de grandes exigences attentionnelles ou exécutives.

Ils postulent que les déficits ne sont pas liés à la qualité des performances, mais aux ressources disponibles pour les réaliser. En présence d'anxiété, une série de mécanismes mentaux (e.g., inquiétudes, préoccupations) consumerait les ressources attentionnelles ce qui diminuerait la quantité de ressources mobilisables pour effectuer la tâche.

Selon cette théorie, l'anxiété provoquerait un déséquilibre entre le système attentionnel *top-down* et le système attentionnel *bottom-up*. Elle augmenterait l'influence du système *bottom-up* aux dépens du système *top-down*. Cette perturbation engendrerait une plus grande attirance pour les stimuli plus saillants détectés par le système *bottom-up* et normalement régulés par le système *top-down* (Corbetta & Shulman, 2002).

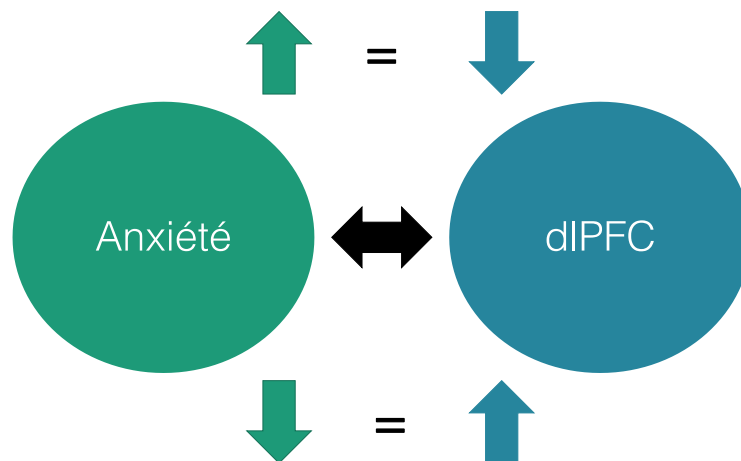
L'individu anxieux souhaite minimiser les effets délétères de l'anxiété. Il redoublera donc d'efforts en développant des stratégies de compensation pour effectuer la tâche correctement malgré les distracteurs. Au niveau cérébral, la mise en place de ces stratégies de compensation se manifeste par une augmentation transitoire de l'activation du dlPFC (Fales et al., 2008). Pour rééquilibrer le niveau de contrôle attentionnel, les sujets anxieux sollicitent les capacités d'inhibition et de flexibilité. Cette adaptation représente un coût sur le plan du temps et des ressources utilisées en mémoire de travail. Les dysfonctionnements attentionnels sont plus conséquents lorsque les tâches requièrent une forte charge au niveau de la mémoire de travail, et donc des fonctions exécutives. Ils affirment que les individus anxieux ont des déficits liés à l'efficacité du système exécutif central, à l'inhibition et à la flexibilité (Ansari & Derakshan, 2011 ; Eysenck et al., 2007 ; Eysenck & Derakshan, 2011). La flexibilité consisterait en un déplacement du focus attentionnel vers des stimuli pertinents pour la tâche en cours. L'inhibition serait une forme de contrôle attentionnel permettant de maintenir le focus attentionnel sur des stimuli appropriés à la tâche en cours. Dans cet optique, l'anxiété augmente la distraction provoquée par des stimuli externes ou internes (e.g., préoccupation) non pertinents pour la tâche en cours. Plus la tâche présente une charge cognitive élevée, plus la distraction est conséquente. Ces déficits attentionnels semblent être exacerbés lorsque la tâche est liée à du matériel émotionnel. Les stimuli sont plus salients lorsqu'ils sont chargés émotionnellement. Toutefois, la présence de matériel émotionnel ne conditionne pas l'existence de déficits attentionnels dans l'anxiété.

Alors que la théorie du contrôle attentionnel souligne majoritairement les altérations liées à l'efficacité du contrôle attentionnel, des déficits d'inhibition associés à la qualité de la réponse surviennent parfois en situation émotionnelle lorsque le sujet est confronté à des stimuli externes non pertinents avec la tâche en cours (e.g., Egloff & Hock, 2001 ; Keogh & French, 2001 ; Mogg et al., 2000). Ils sont expliqués par un défaut de fonctionnement du système *bottom-up*. Pour le lecteur intéressé, le modèle cognitif des inquiétudes pathologiques de Hirsch et Mathews (2012) permet d'approfondir le lien entre contrôle attentionnel et les processus *top-down* et *bottom-up* en situation émotionnelle.

L'approche de Sonia Bishop

Selon Bishop (2004, 2008, 2009), l'anxiété est associée à l'hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) et à l'hyperactivité de l'amygdale. Cette hypoactivation du dlPFC est combinée à des déficits liés au contrôle attentionnel sollicité pour gérer les conflits. Cependant, ces déficits de contrôle attentionnel n'apparaissent que lorsque la tâche en cours n'utilise pas toutes les ressources attentionnelles disponibles. Par ailleurs, ils ne sont pas dépendants de la valence émotionnelle (Bishop, 2009). Dans l'étude de Bishop et al. (2009) les personnes avec un faible niveau d'anxiété manifestaient un haut niveau d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC ; voir Figure 8). Alors qu'un haut niveau d'anxiété était associé à une faible activation du dlPFC dans des situations de conflits où les exigences étaient peu élevées. Ces chercheurs ont mis en évidence le fait que lorsque toutes les ressources attentionnelles ne sont pas allouées, la probabilité d'être confronté à de l'anxiété est nettement supérieure. La vulnérabilité au stress est nettement plus élevée.

Figure 8. Schématisation du lien entre l'anxiété et le dlPFC selon Bishop (2009)



Tant la théorie du contrôle attentionnel que l'approche de Bishop s'accordent sur l'existence de déficits de contrôle attentionnel, en particulier lorsque l'individu doit inhiber les distracteurs. Pourtant, elles sont en désaccord sur l'hyper/hypoactivation du dlPFC et le style de traitement dans lequel les déficits de contrôle attentionnel apparaissent chez les sujets anxieux.

Apports empiriques et contrôle attentionnel dans l'anxiété

Au niveau du contrôle *top-down*, les individus anxieux présentent un fonctionnement appauvri du réseau lié au contrôle exécutif (Pacheco-Unguetti et al., 2011). De plus, ces individus ont des difficultés à orienter l'attention, ce qui rend plus laborieux le désengagement de l'attention de ce qui n'est pas émotionnel (Pacheco-Unguetti et al., 2011).

La méta-analyse de Shi et collègues (2019) vient confirmer les postulats émis par la théorie du contrôle attentionnel. En analysant 56 études portant sur le contrôle attentionnel dans l'anxiété évalué à l'aide de tâches neutres non émotionnelles, ces chercheurs corroborent les résultats précédemment trouvés (Eysenck et al., 2007 ; Eysenck & Derakshan, 2011). Les individus anxieux présentent des déficits liés au contrôle attentionnel. Ces déficits sont principalement associés à l'inhibition et à la flexibilité. Des incertitudes persistent par rapport à la mise à jour. En effet, les difficultés de mise à jour seraient observées lorsque les niveaux d'anxiété sont plus sévères. Cela étant, à ce jour, il existe trop peu d'études se focalisant sur la mise à jour que pour tirer de réelles conclusions. De manière générale, ces dysfonctionnements sont liés à l'efficacité des processus. La qualité des performances n'est pas altérée sauf lorsqu'il s'agit d'une tâche de flexibilité à forte charge mentale. Les déficits sont accentués si la tâche requiert une forte charge mentale. Ils se marquent par un ralentissement du temps de réaction dans des tâches impliquant le contrôle attentionnel (Shi et al., 2019). Enfin, l'âge semble impacter la relation entre le contrôle attentionnel et l'anxiété. Un sujet plus âgé avec un niveau de symptomatologie plus élevé s'exposera à plus de risque de souffrir de déficits liés au contrôle exécutif.

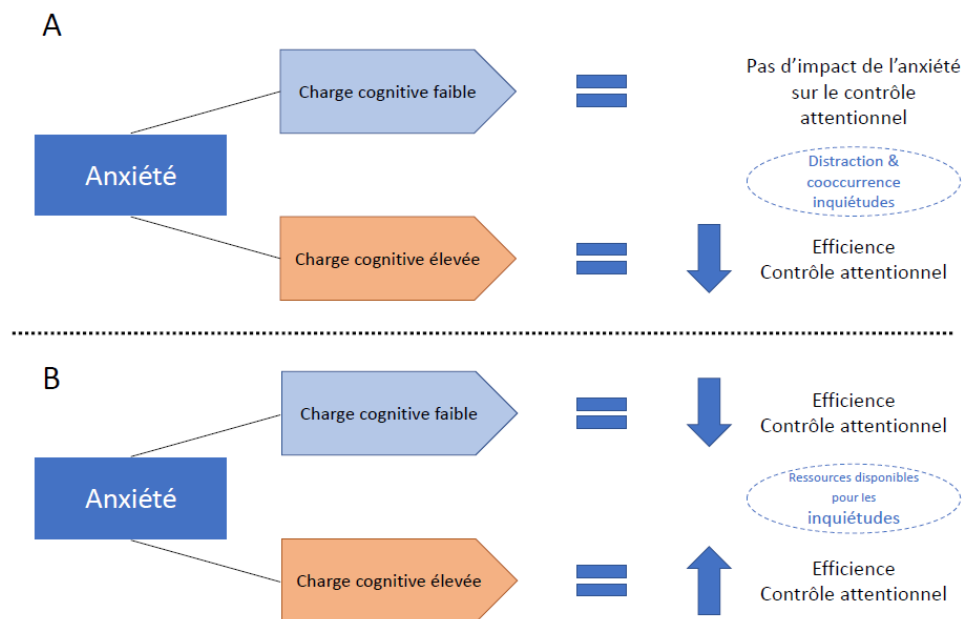
De précédentes études avaient déjà souligné les faibles capacités du contrôle exécutif chez les individus fortement anxieux en comparaison aux personnes peu anxieuses (Pacheco-Unguetti et al., 2010). L'anxiété semble être associée à un fonctionnement appauvri du réseau de contrôle exécutif, directement lié aux actions qui requièrent un contrôle volontaire ou l'intervention de mécanismes *top-down* (Pacheco-Unguetti et al., 2011). Ces déficits exécutifs présents chez les individus anxieux expliqueraient leurs difficultés à volontairement ignorer des distracteurs pendant une tâche. Ils se manifesteraient par des problèmes de concentration, une distractibilité, des pensées intrusives ou des difficultés à contrôler la pensée.

L'anxiété est associée à une modification de l'équilibre entre processus *top-down* et *bottom-up*, qui ne permet plus l'efficacité des processus de contrôle volontaire (Eysenck et al., 2007 ; Pacheco-Unguetti et al., 2011). Les individus anxieux sont plus sensibles à l'interférence et aux distracteurs.

Par contre, les résultats sont controversés en ce qui concerne l'impact de la charge mentale sur les capacités attentionnelles. La Figure 9 illustre les divergences existantes dans la littérature en ce qui concerne la question de la charge mentale. Pour l'ensemble des chercheurs, il semble que ce soit la charge mentale en mémoire de travail associée à la tâche en cours qui détermine l'apparition de déficits liés au contrôle attentionnel dans l'anxiété. Certaines études appuient l'idée selon laquelle une forte charge détériorerait plus largement

le contrôle attentionnel (e.g., Eysenck et al., 2007 ; Shi et al., 2019) alors que d'autres pointent une amélioration du contrôle attentionnel en situation de forte charge en mémoire de travail (e.g., Bishop et al., 2008 ; Najmi et al., 2014 ; Vytal et al., 2012).

Figure 9. Schématisation des deux explications coexistantes associées au rôle de la charge cognitive sur le contrôle attentionnel dans l'anxiété



Note. La partie A représente l'hypothèse soutenue par la théorie du contrôle attentionnel de Eysenck et collègues. La partie B représente l'hypothèse soutenue par plusieurs chercheurs tel que Najmi et collègues (2014) ou Vytal et collègues (2012). Dans le cas de figure A, la charge mentale n'affecte le contrôle attentionnel qu'en situation de charge mentale élevée. En situation de faible charge mentale, le sujet compense et aucune difficulté n'apparaît. Par contre, le sujet anxieux confronté à une tâche impliquant une charge mentale élevée n'aura plus les capacités de compenser son déficit attentionnel, ce qui produira une diminution de l'efficacité du contrôle attentionnel. Dans le cas de figure B, confronté à une tâche impliquant une faible charge mentale, le sujet anxieux alloue ses ressources attentionnelles à la gestion de ses préoccupations et inquiétudes. Cette allocation défailante engendre des déficits du contrôle attentionnel puisque les ressources ne sont pas focalisées sur la tâche en cours. Lorsque la tâche est lourde cognitivement, les individus sont obligés d'effectuer un choix et de favoriser l'allocation des ressources à la tâche. Les préoccupations et inquiétudes ne peuvent plus coexister le contrôle attentionnel est alors meilleur qu'en situation de faible charge cognitive. Ces deux explications cohabitent dans la littérature.

Un haut niveau d'anxiété associé à une charge mentale élevée, par rapport à une faible charge mentale, engendre une augmentation du contrôle attentionnel (Najmi et al., 2014). En effet, face à une tâche lourde cognitivement, l'individu anxieux est confronté à une compétition pour les ressources attentionnelles entre celles accordées à la tâche ou aux inquiétudes, ce qui provoque une amélioration des performances expliquée par une diminution des altérations directement liées à l'anxiété (Najmi et al., 2014 ; Vytal et al., 2012). Dans ce cas, les ressources attentionnelles sont focalisées sur la tâche en cours et ne sont plus allouées aux inquiétudes et anticipations anxieuses. À partir d'un stade critique de difficulté de la tâche, la gestion simultanée des ressources essentielles pour la tâche et des préoccupations anxieuses nécessite l'utilisation des capacités d'attention divisée (e.g., Vytal et al., 2012). Cet investissement des ressources attentionnelles dans une tâche plus lourde cognitivement réduirait les effets délétères de l'anxiété au niveau du contrôle attentionnel. Ces résultats sont similaires pour les individus anxieux sous-cliniques et pour les personnes souffrant d'un trouble anxieux généralisé (Najmi et al., 2014). Les résultats de ces précédentes études renforcent la théorie du contrôle attentionnel, qui appuyait la relation entre les ressources disponibles et les déficits de contrôle attentionnel. Par contre, ils en diffèrent quant aux hypothèses liées à la charge cognitive relative à l'apparition de déficits attentionnels. Pour ces chercheurs (Najmi et al., 2014 ; Vytal et al., 2012), les difficultés rattachées au contrôle attentionnel sont limitées aux situations de faible charge cognitive. Les tâches peu coûteuses cognitivement ne sont pas altérées chez les individus anxieux.

3.2 Attention et Dépression

La régulation émotionnelle s'opère par des mécanismes affectifs et cognitifs. Un nombre considérable d'études ont cherché à comprendre le rôle du contrôle cognitif dans la régulation émotionnelle dans le trouble dépressif. Comme dans l'anxiété, une part importante de la littérature s'est axée sur la compréhension des biais attentionnels et mnésiques envers l'information négative chez les individus dépressifs. En effet, ces patients présentent des difficultés de désengagement des stimuli négatifs et d'évitement des stimuli positifs (Clasen et al., 2012 ; Joorman & Stanton, 2016 ; Koster et al., 2011). Pour le lecteur intéressé d'approfondir cette thématique, l'article de Joorman et Stanton (2016) offre une synthèse très complète du lien entre régulation émotionnelle et biais cognitifs dans la dépression. Comme évoqué précédemment, cette thèse se focalise principalement sur les déficits cognitifs non émotionnels.

Dans cette optique, certaines études ont investigué les réseaux attentionnels à l'aide de l'ANT dans le trouble dépressif (e.g., Bellaera & von Mühlenen, 2017 ; Marchetti et al., 2018 ; Wang et al., 2020). De manière générale, les capacités d'alerte et d'orientation de l'attention sont préservées dans le trouble dépressif (e.g., Ballaera & von Mühlenen, 2017 ; Sommerfelt et al., 2016 ; Yang & Xiang, 2019). L'étude de Lyche et collègues (2011) est une des seules à relever un déficit attentionnel plus basique affectant le réseau d'alerte. Sommerfelt et collègues (2016) présentent qu'il est plus probable de voir apparaître des déficits d'alerte

chez les patients présentant une histoire de tentatives de suicide, tout comme les déficits d'orientation de l'attention seraient associés à la cooccurrence entre la dépression et les assuétudes.

Globalement, la plupart des études soulignent majoritairement des déficits affectant l'efficacité du contrôle exécutif des patients dépressifs (e.g., Cotrena et al., 2016 ; Quinn & Joorman, 2020 ; Wang et al., 2020). Ces dysfonctionnements se marquent par un ralentissement des temps de réaction liés au contrôle exécutif de l'attention chez les patients dépressifs comparés aux sujets contrôles (e.g., Belleau et al., 2013 ; Cotrena et al., 2016). Ces individus doivent recruter des ressources cognitives additionnelles pour obtenir une performance comportementale similaire aux individus ne souffrant pas de ce trouble (Yang & Xiang, 2019). Inversement, l'étude de Marchetti et collègues (2018) a mis en évidence qu'une diminution de l'efficacité du contrôle exécutif avait pour conséquence l'augmentation de la symptomatologie dépressive. Ces résultats rejoignent l'hypothèse de l'effort accru précédemment suggérée par plusieurs chercheurs (e.g., Andersson et al., 2010 ; Hammar et al., 2003) expliquant les difficultés éprouvées par les patients dépressifs dans les tâches requérant un effort accru (i.e., le fonctionnement du contrôle exécutif) en comparaison aux tâches automatiques (i.e., l'utilisation des réseaux d'alerte ou d'orientation). Cette hypothèse explique pourquoi les individus dépressifs ne présentent pas de déficits liés aux réseaux d'alerte et d'orientation.

Une série d'études n'ont pas trouvé de variations comportementales des performances attentionnelles entre les patients dépressifs et les contrôles mais ont par contre mis en évidence des changements d'activation cérébrale (e.g., Kerestes et al., 2013 ; Wagner et al., 2006). Ces recherches ont souligné « une inefficience corticale » dans la dépression (e.g., Krompinger & Simons, 2015 ; Wang et al., 2015). L'hyperactivation du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral est associée à une diminution des capacités exécutives (e.g., Wagner et al., 2006). Le sujet dépressif doit alors fortement recruter ses ressources attentionnelles *top-down* pour compenser ce déficit et accomplir une performance normale (e.g., Egner & Hirsch, 2005 ; Wang et al., 2015). Ces variations d'activation cérébrale se marquent également au niveau électrophysiologique par des amplitudes modifiées (e.g., Larson et al., 2014 ; Yang & Xiang, 2019).

Enfin, plusieurs études ont cherché à comprendre le lien entre les performances attentionnelles et la rémission. D'une part, Murphy & Alexopoulos (2006) ont mis en évidence que les déficits liés au contrôle exécutif étaient associés à une réponse au traitement pharmacologique plus lente et donc à une rémission moins rapide. D'autre part, plusieurs scientifiques (e.g., Marchetti et al., 2018 ; Preiss et al., 2010) ont comparé des individus dépressifs en rémission et des sujets contrôles. Les performances attentionnelles étaient équivalentes entre ces deux groupes. Cependant, les auteurs attirent l'attention sur l'importance de considérer le niveau d'éducation des patients puisque celui-ci peut impacter le niveau de récupération cognitive (e.g., Preiss et al., 2010).

3.3 Attention et comorbidité anxio-dépressive

Les précédentes études ont permis de montrer des déficits attentionnels variés et controversés dans l'anxiété et la dépression. Pacheco-Unguetti et collègues (2011) ont suggéré que l'anxiété engendrait de plus larges déficits liés au contrôle attentionnel que la dépression. À ce jour, peu d'expériences ont cherché à comprendre les différences attentionnelles entre ces troubles investigués ensemble. Pourtant les déficits attentionnels sont considérés comme des mécanismes transdiagnostiques communs tant dans l'anxiété que dans la dépression (e.g., Hsu et al., 2015). Quatre recherches ont comparé les performances cognitives, y compris attentionnelles, des patients dépressifs, anxio-dépressifs et contrôles (Basso et al., 2007 ; Castaneda et al., 2010 ; Herrera-Guzman et al., 2009 ; Lyche et al., 2011). L'étude de Lyche et collègues (2011) a mis en évidence des déficits liés aux capacités d'alerte spécifiques aux patients dépressifs ainsi qu'un ralentissement exécutif propre aux sujets anxio-dépressifs. Les chercheurs expliquent ce ralentissement exécutif comme le résultat d'un dysfonctionnement des processus attentionnels *top-down*. Basso et collègues (2007) rapportent également un ralentissement exécutif plus marqué chez les individus anxio-dépressifs en comparaison aux dépressifs et aux contrôles.

Aucune différence significative n'est observée entre des individus dépressifs et anxio-dépressifs dans les études de Herrera-Guzman et collègues (2009) et Castaneda et collègues (2010). Par contre, les performances cognitives des personnes dépressives en comparaison aux personnes anxio-dépressives diffèrent après un suivi pharmacologique (i.e., SSRI, SNRI ; Herrera-Guzman et al., 2009). Les sujets dépressifs améliorent nettement leurs capacités attentionnelles et en mémoire de travail, et cette évolution n'est pas significative pour les sujets anxio-dépressifs (Herrera-Guzman et al., 2009).

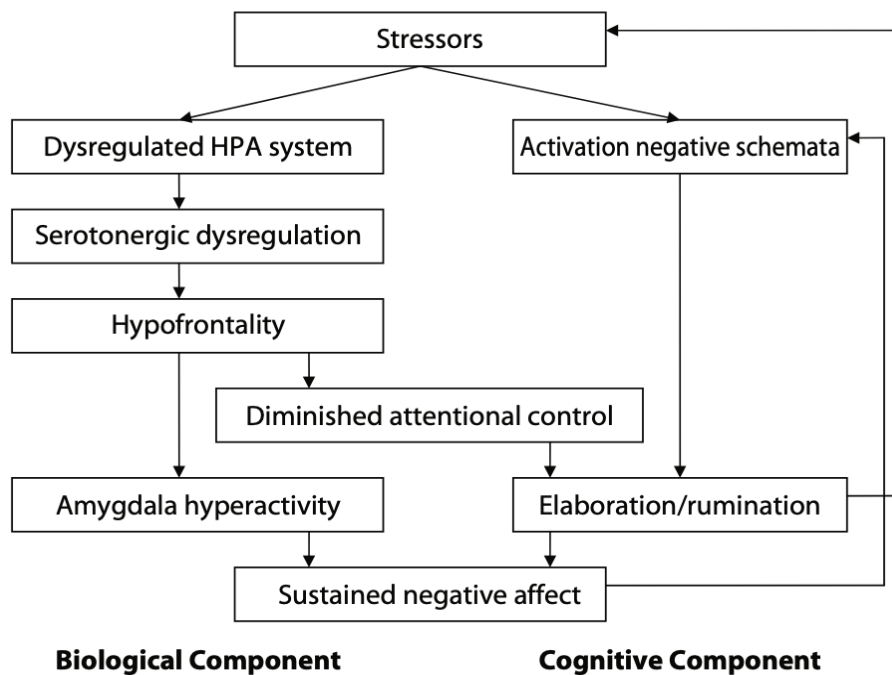
À ce jour, plusieurs facteurs empêchent la réelle comparaison entre ces études. En effet, la variété des tests et paradigmes expérimentaux utilisés ainsi que la nature multidimensionnelle de l'attention (i.e., du processus basique permettant la simple détection au processus *top-down* plus complexe) ne permet pas de comparer strictement les données existant actuellement dans la littérature. Une autre incohérence entre les recherches est liée aux choix des catégories diagnostiques englobées dans les études. Plusieurs études incluent tous les troubles anxieux, et même parfois plusieurs troubles concomitants (Basso et al., 2007 ; Castaneda et al., 2010 ; Lyche et al., 2011). La différence d'âge d'apparition du premier épisode (Castaneda et al., 2010) ou l'évaluation réalisée lors d'une hospitalisation ou en ambulatoire (Basso et al., 2007) constituent des facteurs potentiellement explicatifs des incohérences entre les résultats.

Enfin, la littérature liée aux fonctions attentionnelles dans l'anxiété et la dépression se focalise principalement sur les processus transdiagnostiques communs à ces deux troubles. Ils ne font pas spécifiquement l'objet du présent manuscrit, mais la rumination (e.g., De Jong et al., 2019 ; Gustavson et al., 2018) et les biais attentionnels (Bar-Haim et al., 2007 ; Teachman et al., 2012 ; Van Bockstaele et al., 2014) sont particulièrement connectés aux déficits attentionnels dans la comorbidité anxio-dépressive.

3.4 Attention et processus émotionnels dysfonctionnels dans l'anxiété et la dépression

Certains chercheurs (e.g., De Raedt et ses collègues, 2010) soulignent les similitudes et les chevauchements entre les vulnérabilités biologiques et cognitives associées à ces deux troubles (illustré dans la Figure 10). Selon de Raedt et ses collègues (2010), l'exposition aux facteurs de stress a plusieurs conséquences de différentes natures. D'une part, sur le plan physiologique, elle produit un déséquilibre de la voie hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HPA) et du système sérotoninergique entraînant une sous-activation frontale, plus particulièrement du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC). Cette sous-activation du dlPFC induit une suractivation de l'amygdale, la région sous-corticale siège des émotions, et une diminution de la capacité de contrôle de l'attention. D'autre part, d'un point de vue cognitif, cette exposition aux facteurs de stress provoque l'activation de schémas cognitifs négatifs influençant le style de pensée de l'individu, comme les ruminations. Ils suggèrent que les ruminations résultent à la fois de l'activation de schémas de pensée négatifs et de déficits de contrôle attentionnel.

Figure 10. Schéma du lien entre la vulnérabilité biologique et cognitive dans la dépression chronique



Note. Figure issue de De Raedt et collègues (2010).

La rumination est une stratégie de régulation émotionnelle qui joue un rôle central dans l'apparition et le maintien de la dépression et de l'anxiété (par exemple, Nolen-Hoeksema, 2000). Les déficits de contrôle attentionnel peuvent conduire au développement de stratégies de gestion émotionnelle inappropriées (Fajkowska & Derryberry, 2010 ; Joormann & D'Avanzato, 2010). Les stratégies émotionnelles inappropriées ont tendance à prédisposer au développement de l'anxiété et de la symptomatologie dépressive (Aldao et al., 2010). Dans l'anxiété comme dans la dépression, les difficultés attentionnelles et exécutives sont associées à des ruminations et à des inquiétudes (De Lissnyder et al., 2011 ; Hirsch & Mathews, 2012 ; Hsu et al., 2015 ; Vanderhasselt et al., 2011 ; Watkins & Nolen-Hoeksema, 2014). Par exemple, l'étude de Tortella-Feliu et ses collègues (2014) montre la valeur prédictive des déficits d'orientation de l'attention dans les processus ruminatoires. Cette tendance à ruminer est également combinée à des dysfonctionnements exécutifs (e.g., inhibition et flexibilité) lors du traitement des stimuli émotionnels (e.g., De Lissnyder et al., 2010 ; Vanderhasselt et al., 2011). Plusieurs recherches (Demeyer et al., 2012 ; Hsu et al., 2015 ; Kertz et al., 2017) soulignent le rôle médiateur de la rumination dans la relation entre le contrôle attentionnel et la symptomatologie anxieuse et dépressive. Ce lien a aussi été confirmé par des études modulant le niveau de contrôle attentionnel (Koster et al., 2017 ; Mor & Daches, 2015) et montrant un impact à la fois sur la rumination et au niveau de la symptomatologie. Les déficits liés au contrôle de l'attention prédisposeraient à l'apparition de troubles affectifs (e.g., DeJong et al., 2019).

Chapitre 3. Fonctions exécutives dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive

Fonctions exécutives dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive

1. Définition des fonctions exécutives

La cognition humaine dépend d'une série de mécanismes et de processus cognitifs permettant le contrôle au sens large. Les fonctions exécutives, aussi appelées contrôle exécutif ou contrôle cognitif, jouent un rôle central dans la complexité et la dynamique de la cognition. Elles constituent un ensemble de mécanismes généraux, dépendant du cortex préfrontal, qui régule la cognition et l'action (e.g., Miyake & Friedman, 2012). Ces mécanismes cognitifs sont d'importance puisqu'ils permettent à l'individu de s'adapter et de s'autoréguler dans la vie de tous les jours (e.g., Mischel et al., 2011 ; Miyake & Friedman, 2012). Il s'agit de processus mentaux *top-down* nécessaires pour maintenir son attention et être concentré, pour agir de manière adaptée lorsque l'action requise demande de sortir des schémas automatiques ou instinctifs étant insuffisants pour la situation présente. Les fonctions exécutives assurent un nombre considérable de tâches et de fonctions larges et variées qui les rendent difficilement définissables et mesurables (Miyake & Friedman, 2012). De manière générale, il s'agit de processus cognitifs de haut niveau qui désignent la capacité d'une personne à maintenir activement les objectifs des tâches et les informations liées aux objectifs ainsi qu'à utiliser ces informations pour influencer le traitement de plus bas niveau (e.g., Friedman & Miyake, 2017 ; Miyake & Friedman, 2012). Le terme « fonctions exécutives » est utilisé pour décrire un nombre important de capacités qui permettent une adaptation de l'individu aux situations présentes. Il s'agit par exemple de pouvoir planifier, prendre des décisions, résister à l'interférence, stopper une réponse automatique pour s'adapter à une nouvelle situation, pouvoir passer d'une tâche à une autre malgré leurs différences, maintenir, manipuler ou mettre à jour des informations en mémoire de travail (e.g., Banich et al., 2009 ; Diamond, 2013 ; Friedman & Miyake, 2017).

Dans la littérature, un consensus existe concernant trois fonctions exécutives principales : l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail (e.g., Diamond, 2013 ; Lehto et al., 2003 ; Miyake et al., 2000). Pour certains scientifiques, ces trois fonctions exécutives servent de fondement à d'autres fonctions exécutives de plus haut niveau telles que le raisonnement, la résolution de problème et la planification (Colins & Koechin, 2012 ; Diamond, 2013 ; Lunt et al., 2012). Prises ensemble, les capacités de raisonnement (inductif et déductif) et de résolution de problèmes s'apparentent à l'intelligence fluide. Cette relation étroite explique pourquoi les fonctions exécutives sont indépendamment corrélées aux mesures d'intelligence fluide (Conway et al. 2003 ; Duncan et al. 2008 ; Kane & Engle 2002 ; Roca et al. 2010), telles que les matrices de Raven (Raven, 2000).

2. Les fonctions exécutives selon Miyake et collègues (2000)

2.1 Les trois composantes exécutives

La définition et la compréhension des fonctions exécutives par Miyake et collègues (2000) dominent largement au sein de la littérature en neuropsychologie. Selon ces chercheurs (Miyake et al., 2000), les fonctions exécutives se subdivisent en trois fonctions capitales au fonctionnement de l'individu: l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour (e.g., Miyake et al., 2000).

L'inhibition se réfère à la capacité à rejeter délibérément ou à inhiber une réponse dominante ou automatique.

La fonction de flexibilité permet le changement d'un état mental, d'une opération, d'une perspective ou d'une tâche à une autre. Cette fonction implique le désengagement des tâches non pertinentes pour l'action en cours suivi de l'engagement dans des tâches plus appropriées.

La mise à jour désigne la capacité à suivre et actualiser les représentations en mémoire de travail. Elle requiert le contrôle et le codage des informations entrantes pour en vérifier la pertinence par rapport à la tâche à accomplir. Ensuite, elle révisé de manière opportune les éléments conservés dans la mémoire de travail en remplaçant les anciennes informations obsolètes par des informations plus récentes et plus pertinentes (Morris & Jones, 1990).

2.2 L'inhibition plus spécifiquement

Diamond et collègues (2013) approfondissent la définition de l'inhibition en spécifiant les distinctions entre le contrôle inhibiteur, le contrôle inhibiteur de l'attention, le contrôle attentionnel, l'attention exécutive, la gestion de l'interférence, l'inhibition cognitive, l'auto-contrôle.

Le contrôle inhibiteur se réfère à la capacité de diriger et commander son attention, ses comportements, ses cognitions et ses émotions afin de réagir de manière la plus appropriée à une situation en dépassant ses prédispositions internes et apparences externes (Diamond, 2013). Si le contrôle inhibiteur n'existait pas, l'individu serait à la merci d'impulsions, d'anciens automatismes (i.e., réponses conditionnées), et se dirigerait automatiquement vers les stimuli les plus saillants dans l'environnement (Diamond, 2013). Le contrôle inhibiteur permet donc d'exercer un contrôle volontaire menant à un choix ou un changement d'attitude ou de comportement adaptés au contexte spécifique compte tenu des contingences environnementales (Diamond, 2013).

Le contrôle inhibiteur de l'attention se réfère aux capacités de gestion de l'interférence au niveau perceptif (Diamond, 2013). Il s'agit d'une focalisation de l'attention sur un stimulus parmi une quantité d'autres stimuli. Par exemple dans la vie de tous les jours, cette fonction cognitive est nécessaire pour isoler une voix parmi les bruits généraux lors d'un cocktail. D'une part, certains stimuli visuels ou auditifs sont de nature à attirer automatiquement et plus rapidement notre attention, indépendamment d'un contrôle volontaire. Dans ce cas, les propriétés du stimulus attirent involontairement l'attention. Elle est appelée attention exogène, automatique, *bottom-up* ou involontaire. D'autre part, en situation de poursuite de buts ou objectifs précis, certains stimuli ne sont captés ou inhibés par l'attention uniquement si un contrôle volontaire est appliqué. Cette capacité se nomme de plusieurs manières dans la littérature. Il s'agit du contrôle ou de l'inhibition de l'attention, du contrôle attentionnel, des processus *top-down* de l'attention, de l'attention exécutive ou encore de l'attention endogène ou volontaire (Posner & DiGirolamo, 1998 ; Theeuwes, 2010).

L'inhibition cognitive fait référence à la gestion des interférences liées aux représentations mentales dominantes (i.e., déclenchées automatiquement par un stimulus ; Diamond, 2013). Elle désigne la capacité de résister aux pensées et souvenirs, à l'interférence proactive (i.e., interférence d'informations acquises précédemment) et à l'interférence rétroactive (i.e., interférence d'informations acquises ultérieurement). L'inhibition cognitive entretient des liens étroits avec la mémoire de travail (Diamond, 2013 ; Zacks & Hasher, 2006).

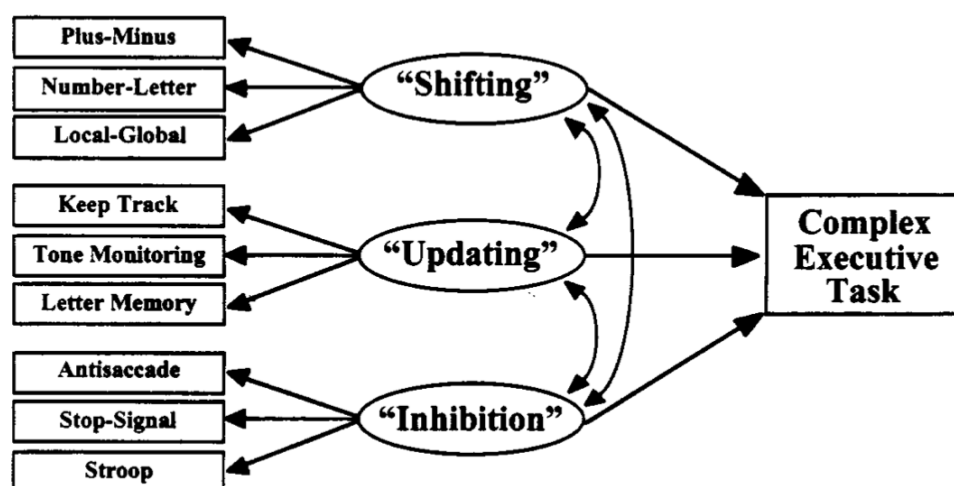
Le contrôle inhibiteur sous-tend les fonctions d'auto-contrôle et de maîtrise de soi. Cette capacité se réfère à ce que certains appelleront l'inhibition comportementale. Il s'agit du contrôle de son comportement et de ses émotions afin d'éviter les réactions impulsives en résistant aux tentations (Diamond, 2013). Cette fonction permet à l'individu d'éluder les excès ou les interdits en tenant compte des normes sociales prescrites. Le simple fait de s'arrêter ou d'attendre permet de limiter les réponses impulsives. De plus, cette capacité d'auto-contrôle permet également de persévérer dans une tâche malgré les distractions ou tentations extérieures à celle-ci. Cette aptitude à pouvoir différer une activité souhaitée à plus tard afin de pouvoir clôturer une première tâche, est souvent appelée « récompense différée » (Mischel et al., 1989 ; Louie & Glimcher, 2010). Elle permet l'accomplissement de tâches plus longues et fastidieuses et l'acceptation d'une récompense à moyen ou long terme (par exemple, la réalisation d'un mémoire ou d'une thèse de doctorat).

Tant l'inhibition de l'attention que l'inhibition comportementale semblent dépendre de zones cérébrales similaires (Bunge et al., 2002 ; Cohen et al., 2013). Dans ce sens, l'étude de Friedman et Miyake (2004) souligne une forte corrélation entre l'inhibition de l'attention (i.e., résister à l'interférence d'un distracteur) et l'inhibition comportementale ou de l'action (i.e., stopper ou inhiber une réponse dominante automatique). Ces deux fonctions relèvent d'un facteur commun (Friedman et Miyake, 2004). Par contre, l'inhibition cognitive, quant à elle, semble être dissociée (Engelhardt et al. 2008, Friedman & Miyake 2004).

2.3 Mesurer les fonctions exécutives

Initialement, les fonctions exécutives étaient considérées comme un même construit unitaire et donc mesurées à l'aide d'une seule tâche complexe appelée – Wisconsin Card Sorting Test (Friedman et al., 2008). La mise en évidence des trois fonctions cognitives composant les fonctions exécutives a mené aux choix de tâches permettant de mesurer chacune d'entre elles. Selon Miyake et collègues (2000), chaque fonction cognitive est mesurée par trois tâches (comme illustré dans la Figure 11).

Figure 11. Tâches cognitive liées au modèle en trois facteurs des fonctions exécutives



Note. Issue de Miyake et al. (2000).

L'inhibition est mesurée à l'aide des tâches de Stop-Signal, Antisaccade et Stroop. La flexibilité est évaluée au moyen des tâches de Number-Letter, Color Shape, Category Switch. La mise à jour est mesurée avec les tâches de Letter-Memory, Keep Track et n-back. Un problème de taille lié à l'impureté et à la fiabilité des tâches par rapport à la complexité et à la variété de situations dans lesquelles les fonctions exécutives interviennent est apparu. En effet, les fonctions exécutives opèrent dans des tâches complexes où plusieurs autres fonctions cognitives sont également impliquées. Il est donc extrêmement difficile de mesurer uniquement une fonction spécifique. Miyake et collègues expliquent remédier à ce problème en utilisant des variables latentes comme mesures dépendantes (e.g., Friedman & Miyake, 2017 ; Friedman et al., 2008).

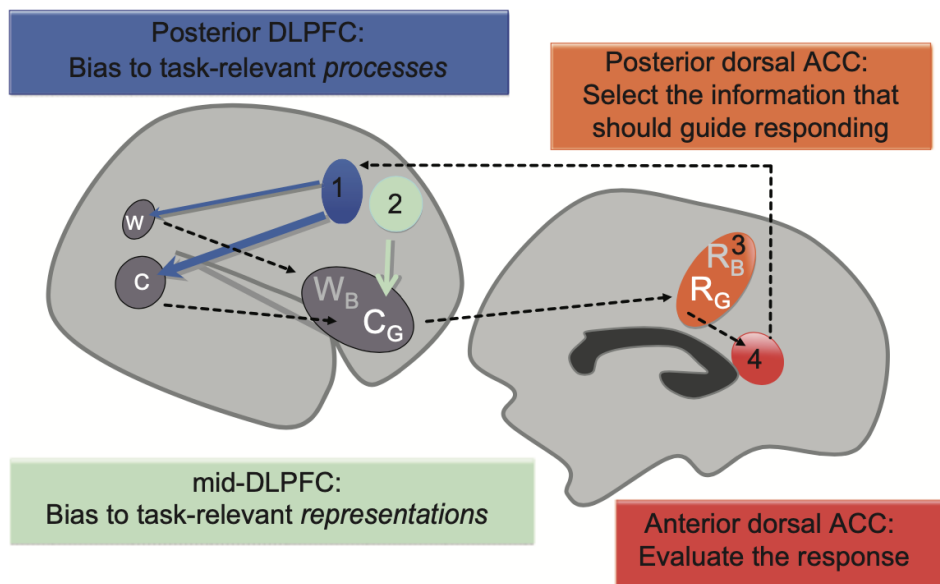
2.4 Bases neurales des fonctions exécutives

Historiquement, les fonctions exécutives ont été étudiées sur base de patients cérébrolésés présentant des difficultés à contrôler et réguler leurs comportements lors des activités quotidiennes, et ce, à la suite de lésions au niveau du lobe frontal (Miyake et al., 2000). Les fonctions exécutives sont associées principalement aux régions préfrontales responsables de la coordination et de la régulation des comportements orientés vers un but (i.e., comportements motivés par l'individu afin d'atteindre un objectif fixé ; e.g., Friedman & Miyake, 2017 ; Luria, 1966 ; Stuss, 2011).

Même si les chercheurs s'accordent au sujet de l'existence de déficits exécutifs consécutifs aux lésions frontales, un manque de consensus persiste quant à la manière dont le lobe frontal centralise ces composantes cognitives (e.g., Banich, 2009). Certains scientifiques postulent qu'une même atteinte cérébrale au niveau du cortex préfrontal latéral peut à elle seule expliquer les difficultés rencontrées dans des tâches distinctes sous-tendues par les fonctions exécutives (Duncan & Owen, 2000). D'autres scientifiques estiment que des régions distinctes du cortex préfrontal sont impliquées dans différents types de fonctions exécutives (e.g., Petrides, 2005). Pour d'autres auteurs, les zones antérieures et postérieures du cortex préfrontal ne sont pas sollicitées dans des situations identiques. Les régions antérieures seraient responsables du contrôle des informations internes qui permettent de guider le comportement alors que les régions postérieures se baseraient sur des informations issues de l'environnement (e.g., Christoff & Gabrieli, 2000). Alors que d'autres chercheurs appuient la distinction de trois types de fonctions exécutives assurant un rôle spécifique et chacune dépendantes d'une zone cérébrale précise (Stuss & Alexander, 2007). Stuss & Alexander (2007) défendent que les régions frontales médianes soient responsables de l'initiation et du maintien d'une réponse, les régions latérales gauches de la définition des tâches, les régions latérales droites du suivi, de la vérification et de la mise à jour des performances en cours de tâche.

Enfin, sur base d'études réalisées à l'aide de techniques de neuroimagerie fonctionnelle, Banich et collègues (2000 ; 2009) parlent d'une « cascade temporelle de processus de sélection » qui se produit au sein du cortex préfrontal (cfr. Figure 12). Selon cette vision, le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) sélectionne les schémas d'action pertinents pour la tâche et intervient également dans la rectification si l'information est incongruente. Les régions postérieures du cortex cingulaire antérieur dorsal jouent un rôle plus tardif lié directement à la réponse et au choix de la réponse si plusieurs sont possibles (Milham et al., 2001). Enfin, les régions antérieures du cortex cingulaire antérieur dorsal opèrent dans l'évaluation de la réponse et son adaptation pour éviter les erreurs (Milham & Banich, 2005). Selon ces auteurs (Milham et al., 2003), plus les schémas d'action choisis par le dlPFC sont adéquats et efficaces, au moins l'activation du cortex cingulaire antérieur est nécessaire.

Figure 12. Cascade des mécanismes de contrôle des fonctions exécutives dans le cortex frontal



Note. Issue de Banich (2009).

D'autres études effectuées à l'aide de techniques de neuroimagerie montrent que tant le cortex préfrontal dorsolatéral que le cortex préfrontal ventrolatéral ainsi que le cortex cingulaire antérieur sont impliqués dans les fonctions d'inhibition (Nee et al., 2007), de flexibilité (Wager et al., 2004) et de mise à jour (Wager & Smith, 2003).

Ces différentes hypothèses permettent de rendre compte du manque de consensus existant lorsqu'il est question des bases neurales des fonctions exécutives. Divergences qui ont tout leur sens compte tenu de la variété des tâches et rôles dans lesquels les fonctions exécutives interviennent.

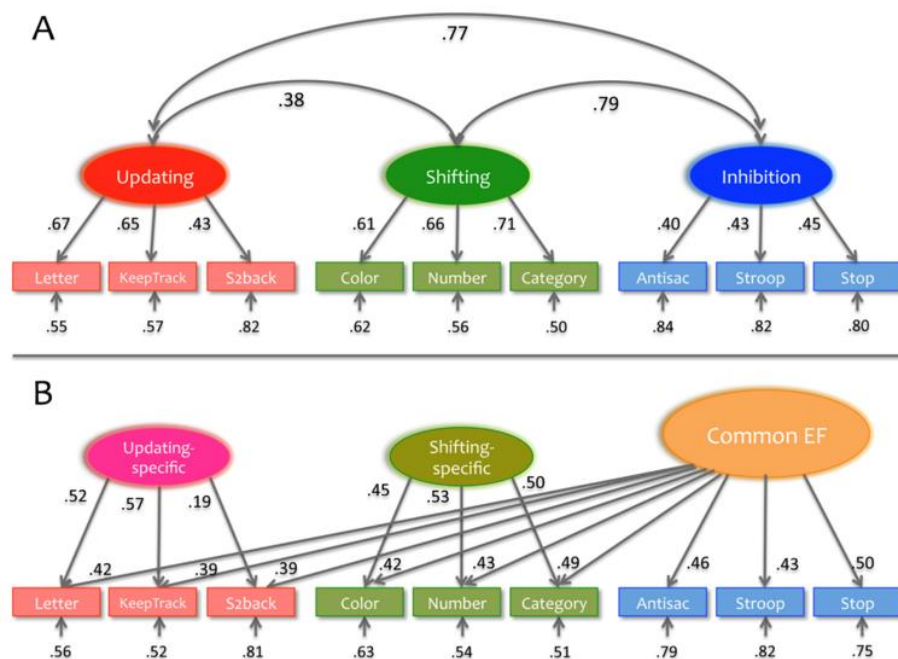
2.5 Généralités et spécificités des fonctions exécutives

Les études réalisées par Miyake et collègues appuient le caractère distinct, mais non indépendant des trois fonctions exécutives (e.g., Miyake et al., 2000). D'une part, elles sont faiblement corrélées dans les groupes de patients suggérant l'existence d'une série de processus distincts, mais fonctionnant ensemble. D'autre part, ces trois fonctions cognitives (i.e., inhibition, flexibilité, mise à jour) partagent des points communs – un facteur exécutif général. La question de la présence d'un facteur général exécutif expliquant l'unité entre les

fonctions exécutives a soulevé l'interrogation du lien entre les fonctions exécutives et l'intelligence. L'étude de Friedman et collègues (2006) a permis de mettre en évidence une relation entre les capacités de mise à jour et l'intelligence (i.e., fluide et cristallée). Par contre, aucune relation n'est apparue avec l'inhibition ou la flexibilité.

Les trois fonctions cognitives semblent être séparables et en même temps corrélées. En dehors de l'inhibition qui paraît liée à un facteur exécutif général, tant la flexibilité que la mise à jour ont des composantes qui leur sont spécifiques. Ces chercheurs définiront ceci comme – l'unité et la diversité des fonctions exécutives (e.g., Friedman & Miyake, 2017 ; Miyake et al., 2000 ; Miyake & Friedman, 2012 ; comme représenté dans la Figure 13).

Figure 13. Deux représentations de l'unité et de la diversité des fonctions exécutives

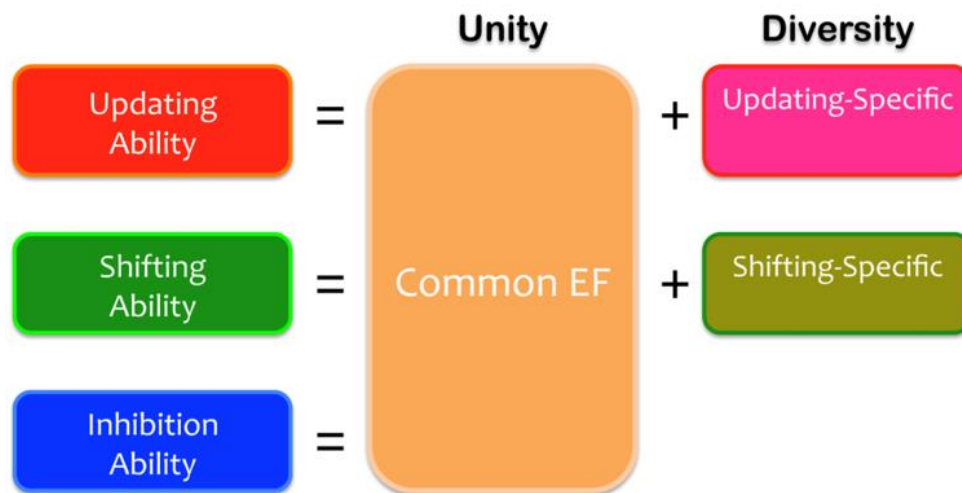


Note. Les flèches qui partent des trois fonctions exécutives vers les tâches représentent à quel point le tâche mesure la fonction exécutive. Les petites flèches en dessous des tâches représentent la variance résiduelle. Letter = Letter-Memory ; Keep = Keep Track ; S2back = Spatial 2-back ; Color = Color-Shape ; Number = Number-Letter ; Category = Category-Switch ; Antisac = Antisaccade ; Stop = Stop-Signal. Issue de Miyake & Friedman (2012).

Cette unité et diversité des atteintes frontales avait déjà été décrite par Teuber (1972). Teuber (1972) soulignait qu'une même lésion préfrontale pouvait mener à une variété

importante de manifestations comportementales et malgré ces différences garder des caractéristiques générales communes. L'unité pourrait s'expliquer par l'implication des trois fonctions exécutives dans le fonctionnement de l'inhibition (Miyake et al., 2000). Certains scientifiques conceptualisent le contrôle inhibiteur comme le sous-produit du processus général de maintien des objectifs (e.g., Munakata et al., 2011). Le cortex préfrontal et d'autres régions corticales et sous-corticales coordonnent cette fonction de poursuite des objectifs en cours lié au contrôle exécutif (e.g., Miler & Cohen, 2001). De fait, tant la mise à jour que la flexibilité interviennent lors des processus inhibiteurs. Plus précisément, la mise à jour permet de supprimer ou d'ignorer les informations non pertinentes alors que la flexibilité permet de s'adapter à la nouvelle demande ou situation. La flexibilité et la mise à jour ont toutefois également des composantes spécifiques. Spécifiquement, la flexibilité a la capacité de faciliter la transition vers de nouvelles tâches en remplaçant l'information concernant les objectifs qui ne sont plus pertinents (Friedman et al., 2016 ; Herd et al., 2014). La fonction de mise à jour extrait l'information et récupère l'information en mémoire à long terme. Ces capacités spécifiques ne sont pas liées au facteur général exécutif, mais sont propres au fonctionnement isolé de cette fonction (Miyake & Friedman, 2012 ; cfr. Figure 14). C'est pourquoi, il est vivement recommandé, d'évaluer les fonctions exécutives au moyen de plusieurs tâches.

Figure 14. Représentation schématique de l'unité et de la diversité des fonctions exécutives



Note. Issue de Miyake & Friedman (2012).

3. Fonctions exécutives et psychopathologie

Avant-propos

Comme expliqué dans les sections précédentes, les fonctions exécutives assurent un rôle multifonctionnel au cœur des activités quotidiennes de l'individu. Ces fonctions cognitives sont impliquées dans chaque action ou réponse requérant d'initier, d'exécuter, de réagir ou de s'ajuster à la situation présente. Depuis quelques années, une série d'études ont mis en évidence des déficits exécutifs associés à un nombre important de troubles mentaux (e.g., Snyder et al., 2015). Des dysfonctionnements exécutifs variés sont observés tant dans les troubles anxieux (e.g., Olley et al., 2007), que les troubles de l'humeur (e.g., Snyder, 2013), les troubles psychotiques (e.g., Fioravanti et al., 2005), les addictions et/ou les troubles de la personnalité. À travers les études, la sévérité du trouble semble aller de pair avec l'importance des déficits exécutifs observés. Cette caractéristique commune et partagée par différents troubles mentaux a mené certains chercheurs à parler des fonctions exécutives comme facteur de risque transdiagnostique (e.g., Beauchaine & Zisner, 2017 ; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2012 ; Gosche, 2014 ; Nolen-Hoeksema & Watkins, 2011). Par ailleurs, lors de la création des critères « Research domain criteria (Rdoc) », qui ont pour objectif de comprendre la nature de la santé et de la maladie mentale en fonction de degrés de dysfonctionnement des systèmes psychologiques/biologiques généraux, les fonctions exécutives ont également été définies comme dimension considérable des troubles mentaux. Dans ce cadre de recherche (i.e., critères Rdoc), les fonctions exécutives intègrent un rôle central au sein de la dimension liée au contrôle cognitif.

Le concept de fonctions exécutives est extrêmement vaste et fait intervenir un nombre important de termes s'y rapportant. De manière générale, dans la littérature, les chercheurs utilisent les vocables de fonctions exécutives, de contrôle cognitif, de contrôle exécutif, de contrôle attentionnel ou encore d'attention exécutive. La frontière théorique entre le domaine des fonctions exécutives et de l'attention semble souvent relativement fine. Ces deux sphères font référence à des tâches et des processus cognitifs fort proches, mais nommés différemment. Plus spécifiquement, une série d'études se focalisent sur une facette en particulier. Cette concentration sur une fonction spécifique amène à considérer d'autres termes tels que l'inhibition, la flexibilité (appelés *shifting*, *switching* ou *flexibility*), la mise à jour, les capacités liées à l'administrateur central en mémoire de travail, de capacités de contrôle, de gestion de l'interférence, de prises de décision, de planification, d'attention sélective, de double tâche, d'attention divisée. Ensuite des considérations liées aux processus émotionnels incitent à observer les distinctions entre fonctions exécutives liées à du matériel chargé émotionnellement (i.e., « *hot executive functions* ») ou neutre (i.e., « *cold executive functions* »).

Compte tenu de la richesse de la littérature se rapportant aux fonctions exécutives dans leurs différentes composantes, il n'est malheureusement pas possible de réaliser une revue

exhaustive des études portant sur la relation entre fonctions exécutives et psychopathologie dans leur globalité. Dans le cadre de cette thèse, nous avons décidé de nous focaliser sur les fonctions exécutives mesurées à l'aide de matériel non émotionnel. Plus spécifiquement, nous nous intéressons aux liens entre les fonctions exécutives et l'anxiété, les fonctions exécutives et la dépression et enfin les relations unissant les fonctions exécutives et la comorbidité anxio-dépressive.

3.1 Fonctions exécutives et anxiété

Les recherches menées sur le lien unissant les fonctions exécutives et les troubles anxieux mettent en évidence des résultats relativement incohérents. Malgré ces résultats mixtes, une série d'étude suggère que l'anxiété est associée à des déficits liés aux fonctions exécutives (e.g., Castaneda et al., 2008 ; Eysenck & Derakshan, 2011 ; Olley et al., 2007).

Certaines études présentent des altérations exécutives chez les sujets anxieux (e.g., Bishop, 2008 ; Eysenck & Derakshan, 2011 ; Shi et al., 2019) alors que d'autres parlent de performances comparables aux sujets contrôles (e.g., Leonard & Abramovich, 2019). L'induction d'anxiété en situation de laboratoire augmente également les déficits exécutifs (e.g., Shields et al., 2016). Initialement, Eysenck et collègues (2005) avaient démontré que l'anxiété altérait le système général exécutif mais les systèmes esclaves de la mémoire de travail (i.e., calepin visuospatial, boucle phonologique) étaient préservés.

Ensuite, plusieurs chercheurs postulent que le type de charge cognitive (i.e., faible ou élevée) modère cette relation (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011 ; Gustavson et al., 2017 ; Najmi et al., 2014). En effet, selon la théorie du contrôle attentionnel (Eysenck et al., 2007 ; Eysenck & Derakshan, 2011), les individus anxieux présentent des déficits d'inhibition et de flexibilité en situation de forte charge cognitive. En condition de faible charge cognitive, la personne déploie des stratégies de compensation pour pallier à ses difficultés et atteindre des performances comparables (e.g., Berggren & Derakshan, 2013 ; Eysenck & Derakshan, 2011). Gustavson et collègues (2017) expliquent que les individus anxieux prennent plus de temps à se désengager d'une tâche attentionnellement lourde vers une tâche moins lourde cognitivement en comparaison aux sujets contrôles. À l'inverse, lorsqu'ils doivent déplacer leur focus attentionnel d'une tâche à faible charge cognitive vers une tâche plus lourde, ils ne sont pas ralentis. Ces données poussent à penser que les sujets anxieux subissent un ralentissement de leur capacité de flexibilité en situation de forte charge attentionnelle (Gustavson et al., 2017).

Dans la littérature, une quantité importante d'études cherchent à évaluer les mêmes fonctions cognitives à l'aide de tâches différentes, ce qui complique l'interprétation et la cohérence entre les résultats. En effet, Hallion et collègues (2017) ont mis en évidence des déficits d'inhibition (affectant tant la précision de la réponse que les temps de réaction) chez les individus anxieux uniquement avec la tâche de Stroop mais pas avec la tâche de Go/NoGo. La méta-analyse de Shields et collègues (2016), quant à elle, pointe les déficits de mémoire

de travail, y compris de mise à jour, comme caractéristique de l'anxiété. Enfin, d'autres études (e.g., Airaksinen et al., 2005 ; Leonard & Abramovich, 2019) n'ont pas montré de différences en termes de fonctionnement exécutif entre les individus anxieux et contrôles.

Peu de recherches se sont focalisées sur les fluctuations temporelles des fonctions exécutives dans l'anxiété. Les études longitudinales de Zainal et Newman (2018 ; 2020) ont permis de rendre compte de l'impact des fonctions exécutives dans le décours de la pathologie. De faibles capacités d'inhibition, de flexibilité et de mise à jour constituent des facteurs de risque d'aggravation du trouble anxieux généralisé dix ans plus tard (Zainal & Newman, 2018). Les inquiétudes, caractéristiques du trouble anxieux généralisé, sont fortement liées aux capacités exécutives. En effet, dans leur étude longitudinale (Zainal & Newman, 2020), le niveau d'inquiétude entre le premier temps de mesure et le deuxième temps de mesure prédit la diminution des déficits d'inhibition et de flexibilité entre le deuxième temps de mesure et le troisième. Dans cette lignée, Gustavson et collègues (2020) ont montré que l'inquiétude est liée au facteur général exécutif mais pas aux facteurs spécifiques tels que les fonctions de flexibilité et de mise à jour. Les personnes fortement inquiètes ont des capacités cognitives réduites par rapport aux personnes moins inquiètes (e.g., Hayes et al., 2008). En effet, les préoccupations anxieuses réduisent les capacités en mémoire de travail et affaiblissent les ressources attentionnelles disponibles, les empêchant de se focaliser sur autre chose que leurs soucis (Hayes et al., 2008). De manière intéressante, les mêmes individus, lorsqu'ils pensent à une thématique positive, ne souffrent pas de ces déficits.

Pour continuer, O'Rourke et collègues (2020) ont investigué la relation entre coping non adaptatif (e.g., guidé par les émotions ou le désengagement), déficits exécutifs et anxiété. Le dysfonctionnement exécutif et l'utilisation de stratégies de coping non adaptées favorisent l'accroissement du niveau d'anxiété (O'Rourke et al., 2020). Selon ces scientifiques, ces stratégies de coping non appropriées modèrent la relation entre défaillance exécutive et augmentation de la symptomatologie anxieuse. Par ailleurs, Bernstein et collègues (2017) ont montré que la rumination prédit de pauvres capacités de contrôle exécutif qui à leur tour augmente la propension à l'autocritique.

3.2 Fonctions exécutives et dépression

Depuis les années 90, une série d'études et de méta-analyses ont mis en évidence des déficits cognitifs chez les patients dépressifs. Ces études présentent les altérations cognitives liées au fonctionnement exécutif et attentionnel, à la vitesse de traitement de l'information et aux capacités d'apprentissage des patients souffrant de dépression (e.g., Burt et al., 1995 ; Christensen et al., 1997 ; Veiel, 1997 ; Zakzanis et al., 1998). Le cortex préfrontal et les fonctions exécutives ont un rôle central dans le fonctionnement de bon nombre de fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention, la résolution de problème. L'altération des fonctions exécutives dans la dépression expliquerait par conséquent l'atteinte d'autres

capacités cognitives (Levin et al., 2007 ; Nitschke et al., 2001). Les régions cérébrales préfrontales sont sous-activées chez les patients dépressifs. Cette sous-activation engendre de larges déficits exécutifs (e.g., Davidson et al., 2002), qui préciseraient les difficultés des patients dépressifs à planifier des buts, à outrepasser les comportements et réactions préétablis ou à adopter des stratégies organisationnelles conduisant à l'action (Nitschke & Mackiewicz, 2005 ; Walters & Hines-Martins, 2018).

Le cortex préfrontal latéral, sous-activé dans la dépression, est responsable du contrôle *top-down* des réponses relatives au matériel émotionnel initié par les régions limbiques, et particulièrement l'amygdale (Heatherton & Wagner, 2011). Les capacités exécutives, sous-tendues par le cortex préfrontal, permettent donc également à l'individu de réguler ses émotions et réactions face à l'information négative (e.g., Snyder, 2013). Les patients dépressifs présentent des difficultés à mobiliser leur attention pour inhiber les stimuli émotionnellement négatifs (i.e., biais attentionnels envers l'information négative ; e.g., Peckham et al., 2010). Cette spécificité prend la forme d'un coût lié au traitement de l'information à valence négative engendrant un ralentissement du déplacement attentionnel (e.g., Murphy et al., 2012). Ces difficultés amènent ces patients à être parasités par des informations négatives, qui chargent la mémoire de travail (e.g., Foland-Ross et al., 2013), et sont associées à la rumination (e.g., Joorman, 2010).

Plusieurs chercheurs (e.g., de Lissnyder et al., 2011) ont souligné les distinctions entre les déficits exécutifs relatifs à du matériel émotionnel ou neutre. Contrairement aux déficits rencontrés dans les tâches chargées émotionnellement, confrontées à du matériel neutre, certaines études n'ont pas démontré d'altérations neuropsychologiques d'inhibition et de flexibilité basiques (de Lissnyder et al., 2011). Pourtant, d'autres études (e.g., Gohier et al., 2009) ont pointé les difficultés des patients dépressifs à inhiber également les informations émotionnellement neutres et à supprimer les informations non pertinentes de la mémoire de travail. Selon ces scientifiques (Gohier et al., 2009), ces déficits d'inhibition cognitive pourraient être à l'origine de la lenteur cognitive et des déficits attentionnels dans la dépression. Dans leur revue de la littérature, Snyder et collègues (2015) rapportent que les individus souffrant de dépression majeure présentent des dysfonctionnements exécutifs larges et variés incluant les capacités d'inhibition, de flexibilité, de mise à jour et de mémoire de travail. Cependant, les recherches centrées sur les déficits exécutifs fonction par fonction, c'est-à-dire, l'inhibition, la flexibilité, la mise à jour, sont incohérentes. Globalement, certaines études (e.g., Henry & Crawford, 2005 ; Veiel, 1997 ; Zakzanis et al., 1998) s'accordent pour dire que les individus dépressifs souffrent de déficits liés aux capacités de flexibilité spontanée (i.e., tâches de fluences) et d'inhibition (i.e., tâche de Stroop). D'autres chercheurs (e.g., Hammar et al., 2011) parlent de compétence cognitive de base préservée (e.g., capacités de dénomination) mais de déficience spécifique dans le domaine des fonctions exécutives affectant l'inhibition et la flexibilité. Un traitement plus lent de l'information chez des patients modérément déprimés s'explique par la présence de distracteurs et par l'incapacité à les filtrer (Gohier et al., 2009 ; Hammar et al., 2010). Pauls et collègues (2015) ont également observé un ralentissement des patients dépressifs dans des tâches évaluant le contrôle inhibiteur. Certaines études pointent tant un ralentissement que des déficits liés à la

qualité ou à la précision de la réponse chez les patients dépressifs. Une série de chercheurs (e.g., Rock et al., 2014 ; Rose et Ebmeier, 2006) ont démontré que les patients dépressifs ont de moins bonnes performances de mise à jour (évalués à l'aide de la tâche de n-back). Par contre, des résultats incohérents existent en ce qui concerne la capacité de flexibilité cognitive (mesurée grâce à la tâche de Trail Making Test ou du Wisconsin Card Sorting Test ; e.g., Henry & Crawford, 2005 ; Veiel, 1997 ; Zakzanis et al., 1998).

Il a, cependant, été montré que des déficits liés à la flexibilité cognitive à l'admission en hospitalisation constituent de bons prédicteurs de l'évolution psychosociale du patient dépressif après 3 mois (Withall et al., 2009). Les altérations exécutives ont un rôle dans l'adaptation sociale des individus, leur capacité à pouvoir se mettre à la place de l'autre et à pouvoir générer des réponses sociales adéquates (i.e., cognition sociale). Nous ne développerons pas ces aspects au sein de ce manuscrit. Pour le lecteur intéressé par ces difficultés, l'étude de Thoma et collègues (2015) permet d'approfondir la question en montrant que de meilleures capacités de flexibilité cognitive sont associées à la génération de solutions plus adaptées en réponse aux problèmes sociaux.

Certaines études montrent une relation linéaire entre les déficits exécutifs et la sévérité des symptômes dépressifs (e.g., McClintock et al., 2010 ; McDermott & Ebmeier, 2009). Selon la méta-analyse de Snyder (2013), la sévérité des symptômes dépressifs prédit une plus forte dégradation des scores composites liés aux capacités d'inhibition, de flexibilité et de manipulation en mémoire de travail. D'autres recherches n'ont par contre pas réussi à démontrer ce lien (e.g., Harvey et al., 2004 ; Porter et al., 2007).

Plusieurs explications permettent de rendre compte de cette variabilité des déficits exécutifs en situation émotionnellement neutre. Premièrement, Snyder (2013) explique ces incohérences par des problèmes métriques liés à l'impureté des tâches exécutives utilisées. Deuxièmement, certaines études ont mis en évidence que les déficiences exécutives étaient davantage associées à certains processus transdiagnostiques (e.g., rumination) qu'à la symptomatologie dépressive. Des déficits d'inhibition plus sévères sont observés chez les personnes qui ruminent abondamment en comparaison aux personnes qui ruminent peu (de Lissnyder et al., 2011 ; Whitmer & Banich, 2007). Ces déficits se marquent par exemple par des temps de saccades plus lents (e.g., Lissnyder et al., 2011). Troisièmement, il faut distinguer les déficits liés à la précision de la réponse et ceux liés à la rapidité de la réponse. Quatrièmement, de récentes recherches ont soulevé le rôle central de la charge mentale requise pour effectuer la tâche lorsqu'il est question de dysfonctionnements cognitifs dans un trouble. Cet aspect n'a pas fait l'objet d'une attention particulière dans les premières études réalisées sur le lien entre fonctions exécutives et trouble dépressif. Tout comme expliqué précédemment dans l'anxiété, les sujets dépressifs présenteraient des déficits exécutifs plus marqués lorsqu'ils doivent accomplir une tâche engageant une charge cognitive plus lourde (e.g., Nikolin et al., 2021). La récente méta-analyse de Nikolin et collègues (2021) met en évidence que plus la tâche implique une forte charge mentale et une difficulté élevée, plus le sujet produit des erreurs. Au niveau de la rapidité de la réponse, les sujets dépressifs sont faiblement ralentis, mais ce déficit s'explique par le ralentissement psychomoteur caractéristique de cette population. Il en ressort que les personnes dépressives

souffrent probablement de déficits affectant les fonctions exécutives de haut niveau, mais peu les compétences attentionnelles de base.

Nikolin et collègues (2021) constatent également une différence en termes d'âge. Les sujets plus âgés semblent avoir des déficits plus sévères alors que les plus jeunes mettent en place des stratégies de compensation. Cette compensation va se marquer par une suractivation des régions cérébrales préfrontales, qui va leur permettre de limiter le déficit. De manière intéressante, Grant et collègues (2001) montraient déjà que de jeunes adultes (i.e., en moyenne 39 ans) atteints de dépression non chronique (e.g., dépressif depuis moins de deux ans) et soignée en ambulatoire ne présentaient pas de difficultés exécutives. Ces auteurs (Grant et al., 2001) suggéraient que l'âge du développement de la maladie ainsi que le degré de sévérité de celle-ci pouvaient influencer sur le niveau de déficits exécutifs observés chez ces patients. En effet, des incertitudes persistent quant à la nature des altérations exécutives dans la dépression (e.g., Snyder, 2013). Fluctuent-ils en fonction de la sévérité des symptômes présents ou devraient-ils être assimilés à des traits stables et non dépendants du niveau de symptomatologie ? Certains chercheurs soutiennent que contrairement aux déficits mnésiques, les dysfonctionnements attentionnels et exécutifs subsistent après rémission (e.g., Rock et al., 2014).

3.3 Fonctions exécutives et comorbidité anxio-dépressive

60 % des patients dépressifs souffrent également d'un trouble anxieux (Kessler et al., 2005). À partir des années 1990, de premières études commencent à se focaliser sur les différences en termes de déficits observés chez les patients présentant un trouble de manière isolé en comparaison à la présence simultanée de plusieurs troubles (Crown et al., 2002 ; Grunhaus et al., 1994). En effet, il est possible que les déficits exécutifs envisagés chez les individus dépressifs reflètent en réalité des difficultés exécutives liées au trouble dépressif, mais également aux troubles anxieux concomitants (e.g., Snyder, 2013). Une série d'études soulèvent l'apparition de symptômes plus précoces, des résultats moins bons, d'un handicap plus important et d'une déficience fonctionnelle plus grave lorsque la dépression est associée à un trouble anxieux (e.g., Crown et al., 2002 ; Grunhaus et al., 1994).

Les résultats de l'étude de Basso et collègues (2007) montrent de mauvaises capacités d'apprentissage chez les patients dépressifs et chez les patients anxio-dépressifs évalués à l'aide d'une tâche neuropsychologique couramment utilisée (i.e., California Verbal Learning Test). Par ailleurs, les déficits neuropsychologiques sont exacerbés chez les patients anxio-dépressifs comparés aux patients dépressifs. Dans cette étude, la présence de l'anxiété semble augmenter les déficits cognitifs de manière générale, et particulièrement liés à la flexibilité, à la rapidité du balayage visuel et à la vitesse psychomotrice (Basso et al., 2007). En effet, d'autres chercheurs (Lyche et al., 2011) présentent également des résultats montrant une altération des processus attentionnels *top-down* plus importante chez les patients anxio-

dépressifs en comparaison aux individus dépressifs ou contrôles. Toutefois, d'autres recherches n'ont pas permis de confirmer ces déficits attentionnels plus marqués en présence d'un trouble anxio-dépressif (Castaneda et al., 2010 ; Herrera-Guzmán et al., 2009).

Un nouvel article (Liu et al., 2020) vient nuancer les effets précédemment observés dans les études de Basso et collègues (2007) et de Lyche et collègues (2011) en appuyant le rôle de la sévérité du trouble dépressif dans le trouble anxio-dépressif. Ces scientifiques n'ont trouvé aucune différence significative cognitive (i.e., mémoire, attention, fonctions exécutives, vitesse de traitement) entre un groupe de patients dépressifs et un groupe de patients anxio-dépressifs. Pourtant ces deux groupes de patients présentaient significativement plus de déficits cognitifs que des sujets contrôles. Pour suivre, lorsqu'ils contrôlaient pour la sévérité de la dépression, les symptômes psychologiques d'anxiété (e.g., nervosité, tensions, peur, humeur anxieuse) prédisaient les déficits exécutifs. Les symptômes somatiques d'anxiété (e.g., difficultés respiratoires, tensions musculaires, tachycardie) ne produisaient quant à eux aucun impact. Cette étude montre d'une part l'influence de la sévérité de la dépression lorsqu'il s'agit de comorbidité anxio-dépressive mais surtout toute l'importance de considérer l'impact de l'anxiété de manière isolée. Ce dernier aspect a souvent été peu exploité. Néanmoins, plusieurs études cherchant à comprendre les activations cérébrales liées à la comorbidité anxio-dépressive (e.g., Crane et al., 2016 ; He et al., 2019) laissent penser que les symptômes anxieux dans la comorbidité anxio-dépressive seraient associés à la sollicitation de régions cérébrales spécifiques (e.g., le réseau fronto-pariétal) intervenant également lors du fonctionnement exécutif. Ces résultats issus de recherches en neuroimagerie iraient dans le même sens que les récentes données trouvées par Liu et collègues (2020) au niveau cognitif.

Plusieurs récentes études ont montré que de faibles capacités exécutives chez les jeunes adultes sont associées au développement de symptômes d'anxiété et de dépression via les confrontations à des événements stressants provoquant des ruminations (Snyder et al., 2019 ; Snyder & Hankin, 2016). Les ruminations sont associées à de meilleures performances lorsqu'il s'agit de maintenir un objectif déjà en cours, mais à de plus mauvaises performances lorsqu'il s'agit de pouvoir être flexible et rapidement changer d'une tâche à une autre (Alramirano et al., 2010). Cependant, d'autres chercheurs prônent le fait que tant les fonctions exécutives que la rumination sont des facteurs de risque pour la psychopathologie mais insistent sur le fait que ceux-ci sont indépendants (e.g., du Pont et al., 2019).

Ces mêmes chercheurs (Snyder et al., 2019) ont tâché de comprendre les connexions entre d'une part l'altération des fonctions exécutives et d'autre part le facteur P et les troubles internalisés. Leurs résultats révèlent une relation entre de faibles capacités exécutives générales et l'existence d'un facteur P. La confrontation à des événements stressants et les ruminations constituent des modérateurs de cette relation. D'autres études avaient pourtant montré une association entre les troubles internalisés et la fonction spécifique de flexibilité cognitive chez de jeunes adultes (e.g., Bloemen et al., 2018). Des expériences utilisant des techniques de neuroimagerie ont également observé un lien entre les troubles internalisés et les zones cérébrales responsables des fonctions exécutives (e.g., Shanmugan et al., 2016). De fait, une série d'études ont cherché à comprendre l'impact du facteur P sur l'évolution des

capacités exécutives (Hatoum et al., 2017 ; Caspi et al., 2014) mais inversement l'impact des fonctions exécutives sur le facteur P n'a que peu fait l'objet de recherche à ce jour.

Une récente étude de Warren et collègues (2021) appuie l'importance de se pencher sur le lien entre les dimensions constituant le trouble anxio-dépressif (e.g., l'hyperactivation anxieuse, l'anticipation anxieuse, l'humeur dépressive) et les déficits exécutifs. D'une part, ces auteurs ont mis en évidence que les dimensions d'hyperactivation anxieuse et d'humeur dépressive sont associées à des dysfonctionnements exécutifs généraux, c'est-à-dire affectant les trois composantes exécutives. Ces chercheurs relèvent le fait que ces deux dimensions sont à l'opposé l'une de l'autre. L'humeur dépressive est caractérisée par un manque d'excitation alors que l'hyperactivation anxieuse est un mode d'excitation permanent. D'autre part, l'anticipation anxieuse semble uniquement liée à des déficits de flexibilité. Ces auteurs défendent l'idée d'un dysfonctionnement exécutif général associé à la comorbidité anxio-dépressive, mais encouragent à s'interroger sur les différentes dimensions constitutives de ces troubles.

Chapitre 4. Stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)

Résumé

La stimulation transcrânienne à courant continu est une technique de neuromodulation non invasive qui induit, selon la polarité de la stimulation, une augmentation ou une diminution de l'excitabilité corticale. Bien que son efficacité clinique ait été démontrée dans l'amélioration de déficits cognitifs survenant après un accident vasculaire cérébral, des travaux récents suggèrent également son utilité dans le traitement des troubles psychiatriques ainsi que sa valeur ajoutée dans la remédiation de processus psychopathogènes impliqués dans la chronification de ces troubles. Au vu de son faible coût, cette technique pourrait rapidement venir renouveler l'univers des soins de santé mentale.

Référence

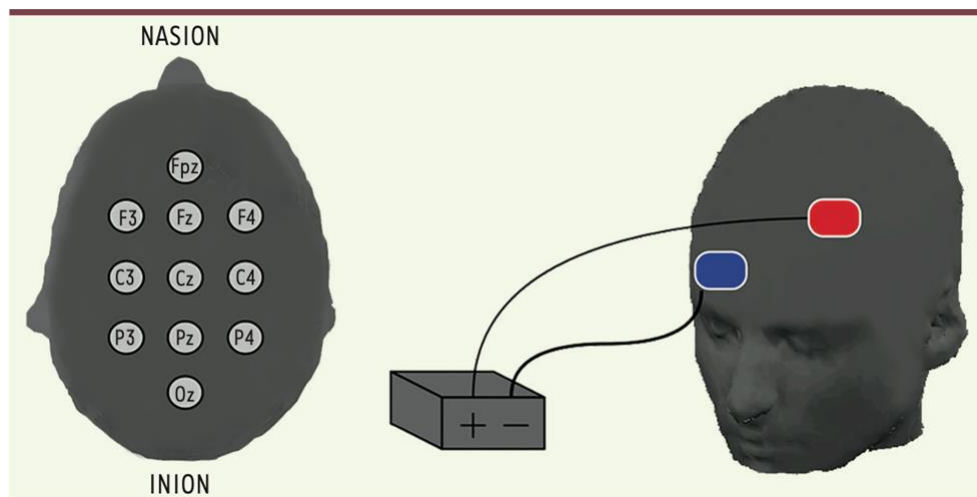
Adapté de Heeren, A., Coussement, C., & Colon, E. (2016). La stimulation transcrânienne à courant continu en psychiatrie : Vers de nouvelles perspectives d'interventions. *Médecine/Sciences*, 32(8-9), 752. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163208>

Stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)

1. Description et fonctionnement de la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)

La tDCS consiste en l'induction, par l'intermédiaire de deux électrodes posées sur le scalp, d'un courant continu de faible intensité en vue de moduler l'activité neuronale des régions cérébrales localisées en dessous de ces électrodes (Figure 15).

Figure 15. Illustration schématique de la technique de stimulation transcrânienne à courant continu



Note. L'électrode rouge représente l'anode (chargée positivement) et l'électrode bleue représente la cathode (chargée négativement). Dans la partie gauche, le schéma représente les sites les plus courants de placement des électrodes selon le système 10-20 relatif à l'électroencéphalographie. Le nasion est un repère anthropométrique situé au point de rencontre de la ligne médiane du nez et de la suture unissant les deux os propres du nez à l'os frontal. L'inion est le point le plus proéminent de l'os occipital, dans la partie inférieure de l'arrière du crâne. Dans la partie droite se situe un montage destiné à stimuler uniquement le cortex préfrontal gauche, avec l'anode placée sur le cortex préfrontal gauche et la cathode sur l'orbite contralatérale. Ce montage constitue l'un des plus fréquents décrits dans la littérature sur

l'utilisation de la tDCS (transcranial direct current stimulation) en psychiatrie. Issue de Heeren et al. (2016).

Le courant reste stable et continu durant la stimulation, générant ainsi un circuit (ou diode) dans lequel le courant circule de l'anode vers la cathode. Cette induction mène à une hyperexcitabilité des neurones des régions corticales situées sous l'anode et à une hypoexcitabilité de ceux des régions situées en regard de la cathode. En comparaison des autres méthodes de neuromodulation, la tDCS a pour avantage d'être simple, non invasive et peu coûteuse (Table 3). En outre, les effets secondaires sont relativement faibles et généralement limités à la manifestation transitoire de picotements ou de démangeaisons sous les électrodes de stimulation (Bikson et al., 2019 ; Brunoni et al., 2011).

Table 3. Comparaison de la technique de stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) avec les autres méthodes de neuromodulation utilisée en psychiatrie

Technique	Intensité	Focalité	Coût	Invasivité	Effets indésirables
tDCS	Faible	Modérée	Faible	Non	Faibles
Électroconvulsivothérapie	Très élevée	Très faible	Élevé	Non	Élevés
Stimulation magnétique transcrânienne	Faible	Élevée	Modéré	Non	Faibles
Stimulation cérébrale profonde	Élevée	Très élevée	Très élevé	Oui (implants chirurgicaux)	Élevés

Note. Bien qu'une description exhaustive des autres méthodes de neuromodulation dépasse largement le cadre de cette synthèse, ces méthodes peuvent être résumées comme suit. L'électroconvulsivothérapie (aussi connue sous le nom de traitement par électrochocs) consiste en l'application de stimulations électriques (avec une intensité pouvant aller de 200 à 1 600 milliampères) sur le scalp durant une à six secondes (le temps d'atteindre le seuil convulsif qui varie d'un individu à l'autre). Réalisé sous anesthésie générale, l'objectif de cette technique est de déclencher une crise d'épilepsie de type grand mal. La stimulation magnétique transcrânienne consiste en l'application d'impulsions magnétiques sur le cortex de façon indolore au moyen d'une bobine (solénoïde). La variation rapide de flux magnétique induit un champ électrique qui module l'activité des neurones situés dans le champ magnétique. À partir d'un certain seuil d'intensité, la modification rapide du champ magnétique induit localement une dépolarisation neuronale. La stimulation cérébrale profonde consiste à implanter par voie chirurgicale des électrodes, reliées par voie sous-cutanée à un stimulateur disposé en région sous-claviculaire, de sorte à délivrer une stimulation électrique à haute fréquence (par exemple, 130 Hz) dans certaines structures cérébrales spécifiques. Issue de Heeren et collègues (2016).

Au vu de ces qualités, l'application clinique de cette technique a rapidement suscité un réel enthousiasme. Ainsi, de nombreuses études ont-elles été conduites en vue d'évaluer l'efficacité clinique de la tDCS dans l'amélioration de déficits moteurs ou langagiers survenant après un accident vasculaire cérébral, dans la réduction des acouphènes chroniques invalidants ou de la douleur chronique (e.g., Cai et al., 2021 ; Kuo et al., 2014). Au fil du temps, cet engouement s'est également généralisé aux troubles psychiatriques. Au niveau de l'Union européenne, la tDCS a obtenu un statut réglementaire pour la dépression et la douleur. Une série de centres l'utilisent également dans d'autres troubles comme « thérapie expérimentale » (e.g., Fregni et al., 2015, 2021). Sa simplicité d'utilisation, son caractère non invasif, ainsi que son aspect extrêmement peu coûteux, ont rapidement fait de la tDCS un candidat d'espoir dans cette voie.

2. Historique du développement de la tDCS

L'utilisation de stimulation à courant continu pour soulager les troubles mentaux n'est pas récente. Vers 47, Scribonius Largus, le médecin de l'empereur romain Claude, narrait déjà avec grand soin comment placer efficacement une raie marbrée électrique (*Torpedo marmorata* ou torpille) sur le scalp afin de provoquer une décharge électrique importante et ainsi soulager des patients migraineux ou souffrant de douleurs (Kellaway, 1946). De l'Antiquité à la Renaissance, des recommandations analogues sont fréquemment dépeintes dans les traités médicaux (Kellaway, 1946). À la fin du XVIIIe siècle, avec la découverte de la pile électrique, Galvani et Volta sont toutefois les premiers à expérimenter les corollaires physiologiques directs d'une stimulation électrique sur l'être humain et l'animal (Kellaway, 1946). Ces travaux ont le mérite d'avoir amorcé la recherche sur les effets cliniques de la stimulation par courant continu, et ce notamment par les travaux pionniers d'Aldini (le cousin de Galvani ; Aldini, 1804) et d'Arndt (1869) qui, au début du XIXe siècle, traitaient déjà avec succès des cas sévères de dépression par cette méthode. Malgré des débuts enthousiastes, la découverte de l'électroconvulsivothérapie dans les années 1930 (Kellaway, 1946) marque une perte d'intérêt pour la stimulation par courant continu. Dans les années 1960, un bref regain d'enthousiasme a toutefois lieu grâce aux recherches d'Albert (1966) qui démontraient qu'une stimulation transcrânienne anodique, chez le rat, améliorait la consolidation en mémoire, alors qu'une stimulation cathodique réduisait cet effet. Néanmoins, ce regain d'intérêt est demeuré temporaire et limité à la recherche fondamentale. L'image négative associée à l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie ainsi que le développement de la pharmacothérapie et des interventions psychologiques, qui ont toutes deux radicalement transformé la prise en charge et le pronostic des patients, ont sans aucun doute contribué à ce désintérêt progressif.

Cela étant, les nouvelles molécules développées ces dernières années n'ont pas permis de progressions notables en matière d'efficacité, même si elles ont amélioré la tolérance aux traitements (e.g., Mojtabai et al., 2011). De même, bien que l'efficacité des procédures psychothérapeutiques soit de plus en plus éprouvée empiriquement, de nombreux patients ne répondent pas à ces interventions (e.g., Mojtabai et al., 2011). En outre, le développement récent de la tDCS dans d'autres secteurs cliniques ainsi que l'amélioration de la compréhension des mécanismes cérébraux mis en œuvre dans les troubles psychiatriques, et ce grâce aux progrès

soutenus des neurosciences, ont constitué un terrain favorable à la réintégration progressive au cours de ces dernières années de la neuromodulation dans le domaine de la psychiatrie (Aouizerate et al., 2005 ; Kuo et al., 2014).

3. Dispositif nécessaire à la stimulation

Avant de procéder à la stimulation, les zones où seront placées les électrodes doivent être préalablement désinfectées et exfoliées afin d'éliminer le plus d'obstacles entre le scalp et l'électrode. Les sites de stimulation sont habituellement déterminés à l'aide du système international 10-20 relatif à l'électroencéphalographie (comme illustré dans la Figure 15). Le placement des électrodes est donc réalisé en fonction des régions dont on désire influencer le fonctionnement. La taille des électrodes varie généralement de 3,5 cm² à 100 cm² en fonction du niveau de précision souhaité, celles de plus petite taille permettant une stimulation plus focalisée. Les électrodes de 25 cm² et 35 cm² sont les plus couramment utilisées (e.g., Brunoni et al., 2019). L'utilisation de l'imagerie cérébrale anatomique permet de positionner les électrodes de manière plus précise.

Au début de chaque séance, les deux électrodes, entourées chacune d'un manchon en tissu spongieux, sont imbibées de sérum physiologique avant d'être placées sur le cuir chevelu du patient. Cette procédure permet d'assurer une conduction sécuritaire et de minimiser les éventuels effets désagréables relatifs au passage du courant à travers le scalp. Les électrodes sont habituellement maintenues en place à l'aide d'une bande de caoutchouc. La stimulation est généralement appliquée pour une durée de 9 à 30 minutes avec une intensité électrique variant de 1 à 2 milliampères (mA) en fonction des études.

4. Mécanismes d'action

La tDCS est une méthode de stimulation cérébrale superficielle non invasive qui permet de moduler l'excitabilité neuronale au moyen d'un faible champ électrique délivré sur le scalp par l'intermédiaire d'électrodes de polarité différente. Le courant circule de l'anode (chargée positivement) vers la cathode (chargée négativement) et seule une petite partie du courant dispensé atteint le tissu cérébral (entre 40 et 60 %), le reste étant perdu au niveau du scalp et du crâne (Miranda et al., 2006). Cet effet est d'autant plus marqué que la distance entre les électrodes est importante (Moliadze et al., 2010). Bien que le seuil de dépolarisation neuronale ne soit pas dépassé lors de l'application de la tDCS et qu'aucun potentiel d'action ne soit déclenché par la stimulation en tant que telle, les répercussions instantanées de cette stimulation sont visibles à deux niveaux. On observe en effet, d'une part, un décalage des potentiels de repos de la membrane vers un seuil de dépolarisation inférieur (une hyperexcitabilité), pour les neurones corticaux en regard de l'anode et, d'autre part, une augmentation du potentiel de repos de la membrane, avec un décalage du seuil de dépolarisation vers l'hyperpolarisation, pour les neurones corticaux en regard de la cathode. La stimulation anodale augmente les transmissions

synaptiques excitatrices en stimulant les transmissions de glutamate et en supprimant les transmissions de GABA dans le cortex (e.g., Hunter et al., 2015 ; Yamada & Sumiyoshi, 2021). Elle module le système dopaminergique, accroît et supprime les transmissions de sérotonine et d'acétylcholine, respectivement (e.g., Fonteneau et al., 2018 ; Yamada & Sumiyoshi, 2021).

Les effets post-stimulation sont, quant à eux, liés à une modulation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs activés par le glutamate (Nitsche et al., 2003). En effet, il a été observé qu'un blocage des canaux ioniques voltage-dépendants, et plus particulièrement des canaux calciques, est associé à la suppression tant des effets immédiats que des effets post-stimulation (Nitsche et al., 2003). A contrario, le blocage des récepteurs NMDA a pour conséquence la suppression des effets post-stimulation et le maintien des effets immédiats (Nitsche et al., 2004). Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que la modification du niveau de polarisation membranaire est responsable des effets immédiats de la tDCS, alors que la modulation des récepteurs NMDA sous-tendrait les effets post-stimulation. Les récepteurs NMDA sont impliqués dans les phénomènes de potentialisation à long terme (PLT) et de dépression à long terme (DLT), deux phénomènes de neuroplasticité bien documentés (e.g., Choquet & Lounis, 2008).

La PLT est un processus de renforcement synaptique qui correspond, à l'inverse de la DLT, à une augmentation d'amplitude de la réponse post-synaptique à la suite d'une intense activation présynaptique. Cette activation conduit à une dépolarisation post-synaptique suffisante pour permettre une entrée massive de calcium via l'évacuation des ions magnésium qui bloquent les récepteurs NMDA. La participation de mécanismes de nature non synaptique, tels que des changements du niveau de pH membranaire ainsi que de production de protéines transmembranaires, a également été évoquée pour expliquer les effets post-stimulation (Ardolino et al., 2005). Ainsi, bien que les effets instantanés semblent résulter d'une modification du potentiel membranaire, les mécanismes d'action sous-tendant les effets post-stimulation restent encore sujets à de nombreux débats.

5. Applications cliniques à l'anxiété et à la dépression

Depuis une dizaine d'années, les études portant sur l'impact de la neuromodulation sur les troubles psychiatriques explosent. Cet engouement a poussé bon nombre de chercheurs à effectuer des métaanalyses et revues systématiques conséquentes permettant de rendre compte de l'étendue du domaine (e.g., Brunoni et al., 2019 ; Fregni et al., 2021 ; Homan et al., 2021 ; Kekic et al., 2016 ; Kuo et al., 2014). Il est aujourd'hui certain que les patients souffrant de troubles psychiatriques présentent une connectivité fonctionnelle altérée (e.g., Yamada et al., 2020). C'est pourquoi énormément de scientifiques ont marqué leur intérêt pour l'utilisation de la tDCS avec l'espoir d'agir sur la symptomatologie psychiatrique.

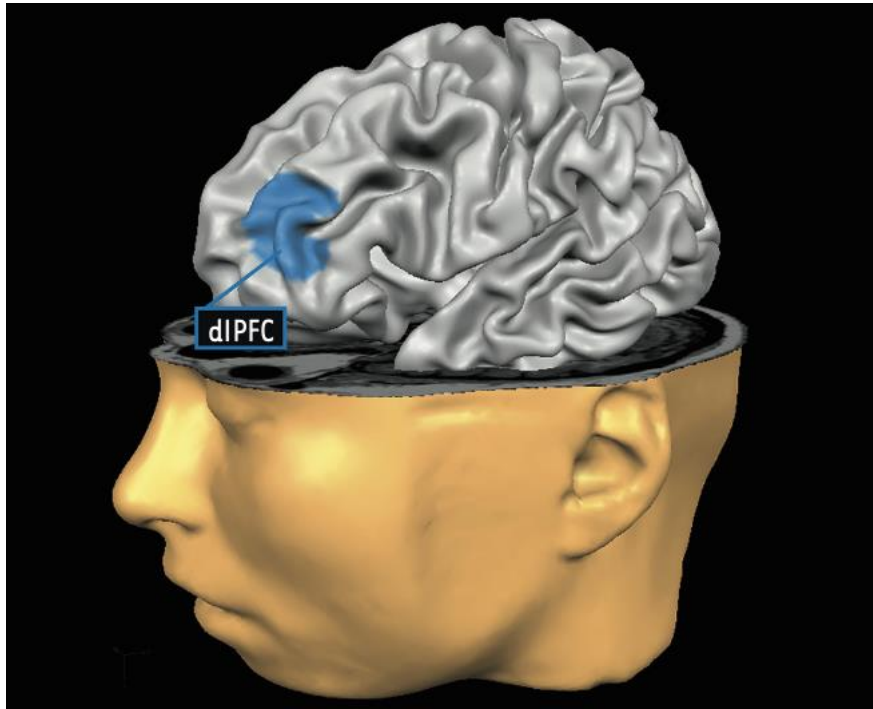
À ce jour, les résultats de la recherche, relatifs à l'application de la tDCS dans la réduction du niveau de symptomatologie psychiatrique, peuvent être regroupés en quatre catégories distinctes: les troubles de l'humeur, les troubles liés aux addictions, les troubles psychotiques et

les troubles anxieux. Dans ce manuscrit, l'accent sera orienté uniquement vers la dépression et l'anxiété.

Malgré plusieurs incohérences dans la littérature, une série de chercheurs recommandent l'usage de la tDCS pour moduler la symptomatologie anxio-dépressive (e.g., Lefaucheur et al., 2017 ; Milev et al., 2016). Il faut cependant noter que l'efficacité clinique dépend d'une série de paramètres tels que la taille et le positionnement de l'électrode, l'intensité et la polarité du courant, la durée de la stimulation, le nombre d'électrodes (e.g., Dedoncker et al., 2016). Les effets comportementaux d'une seule séance de stimulation tDCS ne durent pas. Par contre, des sessions multiples peuvent prolonger les effets de la stimulation pendant des semaines et sont donc plus adaptées à la pratique clinique (e.g., Brunoni et al., 2019).

Globalement, les études réalisées avec des patients dépressifs montrent un effet de la tDCS sur la symptomatologie dépressive (e.g., Brunoni et al., 2016 ; Fregni et al., 2021 ; Schiozawa et al., 2014) et également sur la réponse au traitement ainsi qu'au niveau de la rémission (e.g., Moffa et al., 2020 ; Razza et al., 2020). Dans la plupart de ces études, l'intensité était de 2 mA et les séances de stimulation étaient administrées sur des durées allant de 5 à 15 jours consécutifs. Des travaux ayant indiqué l'existence d'une hypoactivation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal gauche (*dorsolateral prefrontal cortex* – dlPFC ; comme illustré dans la Figure 16) chez les patients présentant un trouble dépressif (Fitzgerald et al., 2006), des recherches ont été menées afin d'examiner les effets cliniques de l'application d'une stimulation anodique de 20 minutes sur cette région (avec la cathode localisée sur l'orbite controlatérale – c'est-à-dire du côté opposé à l'anode). En comparaison à une stimulation placebo (une procédure similaire, mais incluant l'arrêt de la stimulation après quelques secondes), une amélioration de la symptomatologie de ces patients, avec un maintien des bénéfices jusqu'à 1 mois après la fin de l'intervention en l'absence de tout autre traitement, a été rapportée (Boggio et al., 2008 ; Loo et al., 2012).

Figure 16. Localisation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal



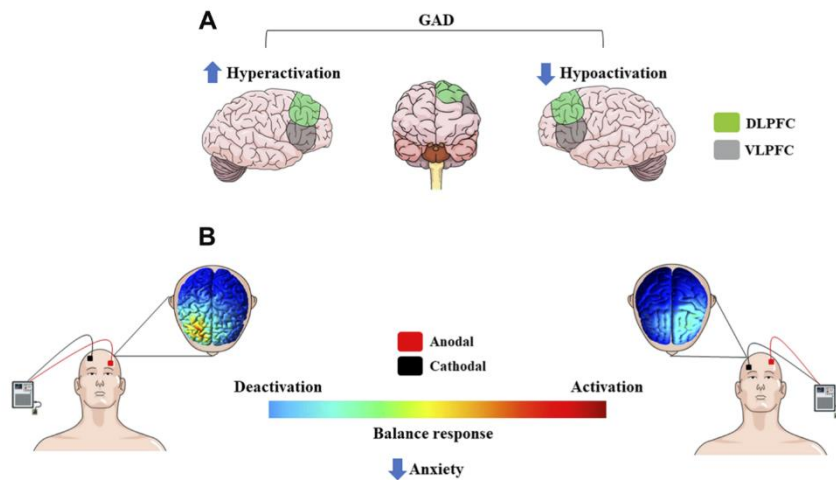
Note. En raison de nombreuses publications indiquant la présence d'une hypoactivation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal (dorsolateral prefrontal cortex: dlPFC) dans l'hémisphère gauche chez les personnes souffrant de troubles dépressifs (Fitzgerald et al., 2006), cette région a longtemps constitué une cible privilégiée pour la stimulation anodique dans le traitement de la dépression par stimulation transcrânienne à courant continu. Au vu des résultats prometteurs de l'application de la technique dans le traitement de la dépression, cette région a également constitué, par la suite, une région d'intérêt dans les travaux ultérieurs sur l'application de cette méthode de stimulation auprès de populations présentant d'autres pathologies psychiatriques. Issue de Heeren et al. (2016).

Lefaucheur et collègues (2017) recommandent une stimulation anodale du dlPFC gauche(F3)/cathode dlPFC droit (F4) pour les patients dépressifs non chroniques. La supériorité, en matière de réduction du niveau de symptomatologie, d'une procédure de stimulation bifrontale (l'anode placée sur le dlPFC gauche (F3) et la cathode sur le dlPFC droit (F4)) administrée durant 10 jours consécutifs à raison de 30 minutes par jour avec une intensité de 2 mA, a également été observée, en comparaison à une procédure de stimulation placebo (Brunoni et al., 2013 ; Dell'Osso et al., 2012). En outre, le bénéfice de l'administration d'une telle stimulation bifrontale en association avec un traitement à la Sertraline (un antidépresseur de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) a été démontré, en comparaison à

l'administration isolée de chacun de ces ingrédients thérapeutiques (Brunoni et al., 2013). En effet, d'une part, le dlPFC gauche des patients dépressifs est sous-activé, et la tDCS vient augmenter le niveau d'activation dans cette région cérébrale. D'autre part, les sujets dépressifs présentent une suractivation de l'aire de Broadmann 25 qui est directement atténuée par les SSRI (e.g., Mayberg et al., 2000). Bon nombre de recherches et de méta-analyses ont, à ce jour, porté sur la compréhension de l'efficacité de techniques de neuromodulation, telle que la tDCS, sur le trouble dépressif majeur. Cependant, de futures recherches devraient permettre de définir et de clarifier plus finement les biomarqueurs et paramètres spécifiques responsables de l'efficacité de cette technique (e.g., Jog et al., 2019).

Enfin, bien que les troubles anxieux constituent la catégorie de troubles psychiatriques ayant la prévalence la plus élevée, l'efficacité de la tDCS sur les troubles anxieux, et plus spécifiquement pour le trouble anxieux généralisé, n'est pas encore reconnue officiellement (e.g., Fregni et al., 2021 ; Herrera-Melendez et al., 2020 ; Vicario et al., 2019). À ce jour, un collège de spécialistes a validé la tDCS comme traitement définitivement efficace uniquement pour la dépression (Fregni et al., 2021). Dans la majorité des troubles anxieux, il existe un dysfonctionnement de la voie méso-cortico-limbique (e.g., Duval et al., 2015). De plus, un déséquilibre interhémisphère entre l'activation cérébrale du dlPFC gauche et du dlPFC droit serait à l'origine des troubles anxieux (Vicario et al., 2019). Une sous-activation du dlPFC gauche est associée à un hyperfonctionnement de l'amygdale, structure sous-corticale responsable des émotions (e.g., Bishop, 2009 ; Duval et al., 2015). Ces dysfonctionnements corticaux poussent à penser qu'une stimulation anodale du dlPFC gauche et cathodale du dlPFC droit offrirait les effets les plus encourageants chez l'être humain (e.g., Stein et al., 2020 ; voir Figure 17).

Figure 17. Illustration des régions cérébrales dysfonctionnelles et montage le plus couramment utilisé dans l'anxiété



Note. (A) Représentation schématique des régions corticales cérébrales dysfonctionnelles chez les patients anxieux : l'hyperactivation des régions corticales frontales droites et/ou l'hypoactivation des régions corticales frontales gauches produisent des émotions négatives. (B) Montage le plus couramment utilisé du placement des électrodes pour le traitement de l'anxiété : la modulation de l'activité cérébrale à l'aide de la tDCS (anode gauche, cathode droite) améliore les symptômes de l'anxiété en régulant l'équilibre de l'activité cérébrale. Abréviations: GAD, trouble d'anxiété généralisée ; DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral ; VLPFC, cortex préfrontal ventrolatéral. Issue de Stein et al. (2020).

Pourtant, les études actuellement présentes dans la littérature continuent à soutenir que la tDCS constitue une approche thérapeutique prometteuse pour la prise en charge de l'anxiété, mais ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la tDCS pour les troubles anxieux. Les recherches sont caractérisées par de petits échantillons et les régions cérébrales stimulées varient à travers les études. Shiozawa et collègues (2014) ont effectué une analyse de cas unique sur une femme âgée de 58 ans et souffrant d'un trouble anxieux généralisé. Cette étude a montré un effet bénéfique sur les symptômes d'anxiété, après 15 séances consécutives en 15 jours d'une stimulation cathodale du dIPFC droit à raison de 2 mA, avec l'anode placée sur le muscle deltoïde contralatéral. Mohaved et collègues (2018) ont réalisé une expérience incluant trois groupes : 6 sujets recevant 2mA-tDCS sur le dIPFC droit, 6 sujets recevant une pharmacothérapie, 6 sujets tDCS-placebo. Les résultats montrent une amélioration de la mesure d'anxiété pour les personnes allouées à la condition tDCS en comparaison aux personnes allouées à la condition placebo tDCS. Une autre récente étude (de Lima et al., 2019) a testé l'effet de 5 séances (20 minutes, 2 mA) de stimulation anodale du dIPFC gauche appliquée à 30 patients souffrant de trouble anxieux généralisé. Aucune modification des symptômes d'anxiété

n'a été relevée après la stimulation. Par contre, la tDCS améliorait les symptômes physiques liés au stress (e.g., problèmes de sommeil, agitation, tension musculaire). Cependant, une série d'études basées sur les troubles anxieux et comportements liés à l'anxiété chez les sujets sains ont montré un effet positif de la stimulation anodale du dlPFC gauche sur un nombre important de mécanismes cognitifs (e.g., mémoire de travail, inhibition ; e.g., Baumert et al., 2020) et émotionnels (e.g., biais attentionnel envers la menace ; e.g., Heeren et al., 2017 ; Ironside et al., 2019).

Dans l'idée d'utiliser la tDCS à des fins thérapeutiques dans les troubles anxieux, une série d'études récentes se sont focalisées plus systématiquement sur les effets de la tDCS cumulée aux thérapies par exposition, bien connues pour leur efficacité thérapeutique sur les troubles anxieux (e.g., Cobb et al., 2021 ; Dittert et al., 2018 ; Markovic et al., 2021 ; Ney et al., 2021). Ces recherches ont montré l'impact direct de la tDCS appliquée au niveau du cortex préfrontal ventromédial (vmPFC) sur les mécanismes d'extinction liés à la peur. De précédentes études (e.g., Diekhof et al., 2011) avaient identifié le vmPFC comme une structure cérébrale directement impliquée dans la régulation des affects négatifs et impactant le ressenti subjectif de détresse émotionnelle.

Ce champ de recherche est en perpétuelle évolution. Les prochaines années devraient permettre d'éclaircir la plus-value de l'utilisation de la tDCS dans la prise en charge des troubles anxieux, que ce soit par la compréhension stricto sensu de l'impact de l'application de la tDCS sur les symptômes d'anxiété, ou par la combinaison de techniques de neuromodulation et de techniques psychothérapeutiques permettant d'agir sur les processus centraux caractéristiques de ces troubles. À ce jour, Stein et collègues (2020) dans leur méta-analyse soulignent le manque criant de recherches utilisant des designs expérimentaux solides, randomisés et en double-aveugle, incluant plusieurs sessions de stimulations, et se focalisant sur le trouble anxieux généralisé.

En utilisant des designs contrôlés, randomisés en double-aveugle, plusieurs études effectuées à l'aide de la stimulation transcrânienne magnétique (rTMS, une autre technique de neuromodulation non invasive ; cfr. Table 3) démontrent l'efficacité de 25 à 30 sessions de stimulation du dlPFC droit étalée sur 4 à 6 semaines, avec un maintien de la diminution de la symptomatologie anxieuse (relative au trouble anxieux généralisé) jusqu'à 3 mois après la période de stimulation (e.g., Assaf et al., 2018 ; Cui et al., 2019 ; Diefenbach et al., 2016 ; Dilkov et al., 2017).

Enfin, quelques études ont considéré les effets d'une stimulation magnétique du cortex préfrontal sur la symptomatologie anxieuse et dépressive (e.g., Chen et al., 2019 ; Clarke et al., 2019). Globalement, il en ressort que les protocoles utilisés produisent un effet tant sur la symptomatologie liée à la dépression que sur l'anxiété. En effet, ces résultats ne sont pas surprenants puisqu'un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral caractérise ces deux troubles. Le dlPFC gauche est hypoactif alors que le dlPFC droit est hyperactif (Uchida & Hirao, 2020). Les zones cérébrales visées par la stimulation sont donc majoritairement identiques. Malheureusement, ces études ont été effectuées uniquement à l'aide de technique de rTMS. À ce jour, Nasiri et collègues (2020) sont les seuls à s'être intéressé à

cette question en utilisant la tDCS. Ils obtiennent un effet supérieur de l'application d'un protocole psychothérapeutique unifié pour les troubles émotionnels cumulé à une stimulation anodale du dlPFC gauche avec l'électrode de référence sur le dlPFC droit, que sans tDCS. Ces résultats montrent l'importance de considérer tant le dlPFC gauche que le dlPFC droit comme régions cérébrales cible pour moduler la symptomatologie anxio-dépressive.

6. Moduler les capacités attentionnelles à l'aide de la tDCS

Au-delà de l'application isolée de la tDCS afin de réduire le niveau de symptomatologie de certains patients, de nombreux scientifiques se sont tournés vers l'exploration des effets de la tDCS sur l'efficacité de processus cognitifs (par exemple l'attention ou la mémoire ; e.g., Baumert et al., 2020 ; Filmer et al., 2014). De façon générale, la tDCS est administrée, dans ces études récentes, de manière concomitante à l'exécution d'une tâche informatisée qui évalue le ou les processus cognitifs analysés (Baumert et al., 2020 ; Filmer et al., 2014). Récemment, des travaux ont démontré la possibilité d'améliorer significativement la récupération de capacités cognitives après un accident vasculaire cérébral par l'utilisation de séances de remédiation cognitive couplées à une procédure de tDCS (Lefebvre et al., 2015). Ces résultats ont stimulé l'envie d'évaluer une telle démarche pour son application dans la remédiation de processus cognitifs jouant un rôle psychopathogène avéré (Coussemont & Heeren, 2015 ; Coussemont et al., 2020 ; Heeren et al., 2014 ; 2015 ; Maurage et al., 2014).

Récemment, une série d'études ont montré des résultats encourageants pour modifier les mécanismes neuronaux impliqués dans les processus cognitifs en utilisant des techniques de neuromodulation, telles que la tDCS. Elles ont démontré l'effet modulateur de la tDCS sur l'attention (par exemple, Sanchez-Lopez et al., 2018 ; Van Noppen et al., 2020) et le fonctionnement exécutif (par exemple, Nejati et al., 2018 ; Salehinejad et al., 2019).

De nombreux chercheurs ont testé l'efficacité d'une stimulation à l'aide de la tDCS sur les réseaux attentionnels tant avec des populations cliniques (e.g., Ayache et al., 2016 ; Chalah et al., 2017 ; Silva et al., 2017), qu'avec des sujets sains (e.g., Lo et al., 2019 ; Luna et al., 2020 ; Miler et al., 2017). La Table 4 permet de rendre compte des études ayant testé l'efficacité de la tDCS sur les trois réseaux attentionnels évalués à l'aide de l'Attention Network Task (ANT).

Table 4. Synthèse des études réalisées investiguant l'effet d'une stimulation tDCS sur les trois réseaux attentionnels évalués par Attention Network Task

Auteurs	Année	Population	Design	Région cérébrale stimulée	Montage	Stimulation Durée Surface électrode	Résultats
Ayache et al.	2016	16 patients souffrant de sclérose en plaques et de douleurs neuropathiques	Intra	Anodal dlPFC (F3), Sham	Bicéphalique Anode F3 – Cathode FP2	2mA/20min 25 cm ²	Effet analgésique de la tDCS sur les douleurs neuropathiques. Pas d'effet sur l'humeur, la fatigue et les réseaux attentionnels.
Chalah et al.	2017	10 patients souffrant de sclérose en plaques	Intra	Anodal gauche, dlPFC Anodal cortex pariétal postérieur droit, Sham	Bicéphalique Anode F3 – Cathode supraorbital droit (FP2) ; Anode P4 – cathode Cz	2mA/20min 25 cm ²	Anodal F3 améliore la fatigue ; anodal P4 améliore l'humeur. Pas d'effet sur l'attention.
Coffman et al.	2012	20 volontaires sains	Inter	Anodal F10, Sham	Extracéphalique Anode F10, Cathode haut du bras gauche	2mA/30min 11 cm ²	Augmentation des capacités d'alerte mais pas d'orientation de l'attention, ni de contrôle exécutif.
Coussement et al.	2019	20 volontaires tout venant	Intra	Anodal gauche Sham	Extracéphalique	2mA/25min 35 cm ²	Pas d'effets sur les réseaux attentionnels.

						Anode F3, Cathode avant bras gauche		
Coussement et al.	2020	50 volontaires tout venant	Intra	Anodal gauche Sham	dlPFC (F3),	Extracéphalique Anode F3, Cathode avant bras gauche	2mA/25min 35 cm ²	Pas d'effets sur les réseaux attentionnels. Plus la symptomatologie anxio- dépressive est élevée, plus la tDCS impacte le contrôle exécutif.
Lema et al.	2021	27 volontaires sains	Intra	Anodal gauche Sham	dlPFC (F3),	Bicéphalique Anode F3, cathode FP2	2mA/20min 35 cm ²	Pas d'effet de la tDCS sur les réseaux attentionnels.
Lo et al.	2019	26 volontaires sains	Intra	Anodal P4, Sham		Bicéphalique Anode P4, Cathode FP2	1,5mA/20min 35 cm ²	Augmentation des capacités d'orientation de l'attention après une stimulation anodale P4, pas d'effet sur l'alerte et le contrôle exécutif.
Lu et al.	2020	39 volontaires sains	Inter	Anodal F3, Sham		Bicéphalique Anode F3, Cathode AF3, F1, F5 and FC3	1,5mA/20min	Augmentation des capacités de contrôle exécutif et des performances psychomotrices après 4 semaines de séances répétées de stimulation anodale F3. Pas d'effet sur l'alerte et l'orientation de l'attention.
Luna et al.	2020	92 volontaires sains	Inter	Anodal F4, Anodal P4, Sham		Bicéphalique Anode F4 – Cathode AF4, Fz, FC2, FC6 ; Anode P4 –	1,5mA	Les stimulations anodale F4 et P4 réduisent la vigilance phasique, pas d'effet sur l'orientation de l'attention, ni sur le contrôle exécutif.

						Cathode CP2, CP6, PO4, PO8		
Mannarelli et al.	2019	25 volontaires sains	Intra	Anodal Cerebelleux, Anodal Muscle Deltoide, Sham	Cortex Muscle	Bicéphalique Anode Cortex Cerebelleux – Cathode muscle deltoïde ; Anode muscle deltoïde – Cathode cortex Cerebelleux	2mA/20min 25cm2	Pas d'effet de la stimulation anodale du cortex Cerebelleux. Diminution des capacités du contrôle exécutif à la suite de la stimulation cathodale du cortex Cerebelleux. Pas d'effet sur les capacités d'alerte et d'orientation de l'attention.
Miler et al.	2017	30 volontaires sains	Inter	Anodal gauche Sham	dIPFC (F3),	Bicéphalique Anode F3 – Cathode F4	2mA/20min 16 cm²	Augmentation des capacités liées au contrôle exécutif. Pas d'effet sur l'humeur, ni l'anxiété.
Roy et al.	2015	24 volontaires sains	Intra	Anodal F3, Anodal P3, Anodal P4, Sham	F3, P3,	Bicéphalique Anode F3 – Cathode FP2 ; Anode P3 – Cathode Cz ; Anode P4 – Cathode Cz	1,5mA/20min 25 cm²	Anodal P4 augmente les capacités d'orientation de l'attention. Pas d'effets des stimulations des autres régions cérébrales (i.e., F3 ; P3).
Sarkar et al.	2014	45 volontaires sains	Intra	Anodal F3, Sham	F3, Sham	Bicéphalique Anode F3 – Cathode F4	1mA/30min 25 cm²	Chez les sujets sains fortement anxieux des mathématiques, la tDCS améliore les temps de réaction et diminue la concentration en cortisol. Chez les sujets sains peu anxieux des mathématiques, la stimulation détériore les temps de réaction et empêche la diminution de la concentration en cortisol.

								Altérations des performances liées au contrôle exécutif dans les deux groupes.
Silva et al.	2017	40 femmes souffrant de fibromyalgie	Inter (deux groupes de 20)	Anodal (F3), Sham	dIPFC	Bicéphalique Anode F3 – Cathode FP2	1mA/20min 35 cm ²	En combinaison avec une tâche de go/nogo, Augmentation des capacités d'orientation de l'attention et de contrôle exécutif. Augmentation du seuil de douleur à la chaleur et de la tolérance.

De manière générale, les résultats de ces études sont incohérents. Certaines recherches n'ont pas réussi à mettre en évidence l'efficacité de la tDCS sur les réseaux attentionnels, alors que d'autres ont souligné des déficits affectant spécifiquement certains réseaux attentionnels. En effet, plusieurs études ont montré l'effet d'une stimulation anodale du dlPFC gauche sur le contrôle exécutif (e.g., Miler et al., 2017 ; Silva et al., 2017), tandis que d'autres études ne répliquent pas ces résultats (e.g., Coussement et al., 2019 ; Lema et al., 2021). Par ailleurs, l'hétérogénéité des paramètres utilisés (e.g., Dedoncker et al., 2016) entre les études limite leur comparaison. En effet, un nombre considérable de facteurs (e.g., durée de la stimulation, intensité de la stimulation, taille de l'électrode, nombre de séances, placement des électrodes) peuvent impacter l'efficacité de cette technique.

Dernièrement, d'autres recherches se sont axées sur la compréhension des mécanismes chimiques expliquant ces modulations cognitives à l'aide de la tDCS. Fukai et collègues (2019) ont ainsi démontré que l'efficacité de la stimulation anodale du dlPFC sur les fonctions attentionnelles dépend de l'effet de cette stimulation sur la libération de dopamine.

7. La sévérité de la symptomatologie comme déterminant de l'efficacité de la modulation des fonctions cognitives à l'aide de la tDCS

Il a été démontré que la stimulation anodale du dlPFC gauche a des effets à la fois sur les fonctions cognitives et sur les symptômes de divers troubles psychiatriques (par exemple, Fregni et al., 2021 ; Kekic et al., 2016 ; Mondino et al., 2014 ; Sagliano et al., 2019). Des études ont montré que les individus anxieux et déprimés souffrent de déficits liés au contrôle *top-down*, qui les conduisent à éprouver des difficultés cognitives dans la gestion de leurs tâches quotidiennes (par exemple, Bishop, 2009 ; Eysenck et al., 2007 ; LeMoult & Gotlib, 2019 ; Pacheco-Unguetti et al., 2011). En effet, l'anxiété et la dépression diminuent l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (dlPFC) entraînant des troubles attentionnels et exécutifs.

D'une part, la tDCS appliquée sur le dlPFC offre la possibilité de moduler les réseaux attentionnels (c'est-à-dire les réseaux d'alerte, d'orientation et de conflit exécutif), en particulier le réseau responsable du contrôle exécutif (e.g., Miler et al., 2017). D'autre part, plusieurs études ont montré une diminution des symptômes d'anxiété ou de dépression après une stimulation du dlPFC gauche (e.g., Heeren et al., 2017 ; Ironside et al., 2019 ; Lefaucheur et al., 2017). Enfin, quelques recherches ont fait valoir le rôle d'une stimulation du dlPFC tant sur les capacités cognitives (i.e., attention, fonctions exécutives) que sur l'amélioration de la symptomatologie dépressive (e.g., Salehinejad et al., 2017). Cependant, une série d'incertitudes persistent quant aux mécanismes cognitifs à l'œuvre lors de ces modifications de la symptomatologie. Certaines expériences suggèrent que la modulation du degré de sévérité de la symptomatologie en ligne de base impacterait l'efficacité de la tDCS. Cette caractéristique n'est pas propre à ce domaine d'intérêt spécifique. Des recherches récentes (Poppa et al., 2020 ; Silva et al., 2017) ont montré que le niveau de symptomatologie influence l'effet de la tDCS sur les fonctions cognitives et les systèmes physiologiques (par exemple, le système cardiovasculaire, la douleur). Ferruci et al.

(2009) ont suggéré que plus le niveau de la symptomatologie est élevé, plus la technique est efficace. En effet, diverses études ont démontré que la tDCS a plus d'effet sur les sujets anxieux ou déprimés que sur les sujets contrôles (e.g., Brunoni et al., 2014 ; Dedoncker et al., 2016 ; Hill et al., 2016). Cependant, nous ne connaissons pas actuellement l'incidence de ces changements de symptomatologie sur l'efficacité de la tDCS sur les fonctions attentionnelles.

Bien que ces travaux évoluent perpétuellement, cette dernière décennie a permis de récolter une série de résultats particulièrement prometteurs (Clarke et al., 2014 ; De Raedt et al., 2015 ; Fregni et al., 2021 ; Heeren et al., 2015). Étant donné le faible coût de la tDCS, la compréhension des mécanismes spécifiques sous-jacents à l'efficacité de cette technique pourrait renouveler l'exercice de l'intervention sur ces processus psychopathogènes (De Raedt et al., 2015). Enfin, au-delà des implications cliniques potentielles de la tDCS, la possibilité de manipuler expérimentalement l'excitabilité neuronale de régions cibles et d'en examiner les effets directs sur l'efficacité de processus cognitifs psychopathogènes devrait permettre, à terme, de dépasser les écueils rencontrés dans les études réalisées auparavant, comme l'utilisation de plans de recherche qui n'octroient pas l'inférence de relations causales (Clarke et al., 2014 ; De Raedt et al., 2015 ; Heeren et al., 2015 ; Maurage et al., 2013).

« Ce n'est que quand il fait nuit que les étoiles brillent. »

Winston Churchill

Objectifs et questions de recherche

Comme nous l'avons abordé dans le chapitre théorique sur la comorbidité anxio-dépressive, la cooccurrence entre le trouble anxieux généralisé (TAG ou GAD) et le trouble dépressif majeur (TDM ou MDD) est très fréquente. Elle engendre un nombre de complications considérables d'un point de vue sociétal et individuel. Une série d'études ont eu pour objectif d'examiner l'impact de cette comorbidité sur le plan médical, social et professionnel.

Les individus GAD et MDD rapportent des difficultés attentionnelles et exécutives. Certains modèles de la comorbidité comme le modèle d'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et collègues (2011 ; présenté à la page 40) ou encore le facteur psychopathologique explicatif des troubles mentaux (i.e., facteur P ; Caspi et al., 2014 ; voir à la page 44) ont également souligné le rôle des processus attentionnels et exécutifs dans la cooccurrence des symptômes anxieux et dépressifs. L'approche processuelle transdiagnostique (exposée à la page 47) permet de rendre compte de la comorbidité entre différents troubles mentaux par des mécanismes psychologiques explicatifs communs (e.g., Harvey et al., 2014 ; Philippot et al., 2016). Les déficits au niveau du contrôle attentionnel et exécutif ont été identifiés comme processus transdiagnostiques (e.g., Hsu et al., 2015 ; Insel et al., 2010 ; Nolen-Hoeksema & Watkins, 2011). Plus particulièrement, certaines études ont suggéré le rôle central des processus exécutifs et attentionnels dans la comorbidité anxio-dépressive (e.g., Calkins et al., 2015). Un nombre considérable de chercheurs ont d'ailleurs développé des interventions axées sur ces processus attentionnels et exécutifs, au vu de leur implication dans les troubles mentaux (e.g., Bomyea & Amir, 2011 ; Would et al., 2019), et spécifiquement pour les patients souffrant de comorbidité anxio-dépressive (e.g., Hardin et al., 2007 ; Siegle et al., 2007). Plusieurs scientifiques ont également démontré des déficits attentionnels et exécutifs plus marqués chez les patients souffrant de comorbidité anxio-dépressive que chez les patients dépressifs (e.g., Lyche et al., 2011 ; Basso et al., 2007).

Sur base de ces différents points, ce projet a pour objectifs d'approfondir les connaissances sur les processus attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive. Dans la littérature, deux modèles dominant lorsqu'il s'agit de processus attentionnels et exécutifs. D'une part, le modèle attentionnel de Posner et collègues (1990 ; 2012 ; présenté à la page 59) qui définit l'attention selon trois réseaux attentionnels fonctionnellement et neuro-anatomiquement distincts et interconnectés. D'autres part, le modèle des fonctions exécutives de Miyake et collègues (2000 ; 2012 ; présenté à la page 82) qui identifie trois composantes exécutives principales, nommées l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour. Bon nombre d'études ont évalué les processus attentionnels et exécutifs à l'aide de tâches cognitives variées permettant d'évaluer ces différentes fonctions de manière isolée dans l'anxiété (e.g., Hallion et al., 2017 ; Pacheco-Unguetti et al., 2011 ; Shi et al., 2019) et dans la dépression (e.g., Cotrena et al., 2016 ; Snyder et al., 2015 ; Wang et al., 2020). Cependant, peu de recherches se sont focalisées

spécifiquement et systématiquement sur la compréhension de ces dysfonctionnements dans la comorbidité anxio-dépressive.

Objectif 1 : Sur base de cette littérature existante, notre projet a pour objectif de clarifier ces phénomènes de graduation progressive de l'atteinte attentionnelle et exécutive dans la comorbidité anxio-dépressive. Nous souhaitons examiner si les déficits attentionnels et exécutifs sont plus prononcés dans la comorbidité en comparaison à l'apparition du trouble de manière isolée.

Plusieurs approches coexistent quand il s'agit d'appréhender les troubles mentaux, d'une part l'approche catégorielle basée sur des étiquettes diagnostiques, et d'autre part l'approche dimensionnelle basée sur des dimensions communes aux différents troubles. D'autres chercheurs ont appréhendé la comorbidité comme le reflet d'un facteur latent, non observable et sous-tendant les deux troubles (i.e., modèle structurel de Krueger (1999), voir page 42) ou encore comme le résultat de l'existence d'un facteur psychopathologique supérieur (i.e., facteur P ; tel qu'à la page 44).

Premièrement, le GAD et le MDD sont caractérisés par l'apparition d'une série de symptômes. Plusieurs symptômes partagés et identiques (e.g., problèmes de sommeil, fatigue, agitation) caractérisent ces troubles alors que d'autres symptômes spécifiques leur sont propres (e.g., inquiétudes pour la GAD et perte d'intérêt ou de plaisir pour MDD). Cependant, peu d'études se sont spécifiquement focalisées sur la compréhension de l'articulation des symptômes GAD et MDD, et plus particulièrement sur le rôle des symptômes communs et spécifiques.

Traditionnellement, la conceptualisation de la comorbidité entre les troubles mentaux s'opère par des mécanismes ou des facteurs sous-jacents qui expliquent l'apparition conjointe du trouble. Toutefois, ces dix dernières années, l'approche en réseaux (e.g., Borsboom, 2017 ; Borsboom & Cramer, 2013 ; Cramer et al., 2010 ; abordée à la page 50) a proposé une autre manière de conceptualiser la comorbidité en soulignant la coexistence d'interactions mutuelles entre symptômes (Cramer et al., 2010). Dans cette optique, la comorbidité est la conséquence naturelle de symptômes connecteurs, qui peuvent transmettre l'activation d'un trouble à l'autre (e.g., Cramer et al., 2010 ; Fried et al., 2017). Initialement focalisées sur les symptômes, une série d'études ont commencé à étudier les interactions entre processus cognitifs, émotionnels et comportementaux via l'approche en réseaux (e.g., Bernstein et al., 2017 ; 2020 ; Heeren & McNally, 2016 ; Kraft et al., 2019). Peu de recherches se sont toutefois penchées sur la possibilité que ces processus transdiagnostiques centraux dans la question de la comorbidité puissent constituer les processus connecteurs des symptômes de deux troubles.

Objectif 2 : Nos études ont pour objectif de proposer un examen des aspects différentiels de ces processus et symptômes identiques ou spécifiques au GAD et MDD. En ce sens, nos études visaient à clarifier les relations entre des symptômes GAD et MDD et processus attentionnels et exécutifs en capitalisant sur l'approche en réseaux. À l'aide des analyses en réseaux qui permettent de modéliser l'interaction entre les symptômes ou les processus caractéristiques d'un trouble, nous souhaitons explorer dans quelle mesure les processus attentionnels et exécutifs constituent des processus connecteurs entre les symptômes GAD et les symptômes MDD. Par ce biais, nous questionnons également si les associations entre les symptômes GAD et MDD s'effectuent par leurs symptômes communs ou par leurs symptômes spécifiques.

Un nombre important d'études ont montré une sous-activation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) dans l'anxiété et dans la dépression (e.g., Bishop, 2009 ; Davidson, 1998 ; Sagliano et al., 2019). Les individus anxieux et dépressifs souffrent de déficits du contrôle *top-down* qui les amènent à présenter des difficultés attentionnelles et exécutives (e.g., Bishop, 2009 ; Eysenck et al., 2007 ; LeMoult & Gotlib, 2019 ; Pacheco-Unguetti et al., 2011). Comme expliqué précédemment dans le Chapitre 4 (page 99), la tDCS est une technique de neuromodulation électrique qui permet de moduler l'activité cérébrale localement. Plusieurs recherches ont indiqué l'impact d'une stimulation du dlPFC sur les symptômes d'anxiété et de dépression (e.g., Heeren et al., 2017 ; Ironside et al., 2019 ; Lefaucheur et al., 2017). Les résultats sont incohérents concernant l'efficacité d'une stimulation anodale du dlPFC gauche sur les processus attentionnels (e.g., Coussement et al., 2019 ; Lema et al., 2021 ; Miler et al., 2017 ; Silva et al., 2017). La variété des designs expérimentaux utilisés, des paramètres choisis et des populations visées limite la comparaison entre les études (e.g., Dedoncker et al., 2016). Peu de chercheurs ont considéré le rôle du niveau de sévérité des symptômes anxieux et dépressifs sur l'impact de la tDCS sur les processus attentionnels.

Objectif 3 : Notre troisième objectif est de comprendre le rôle de la comorbidité anxio-dépressive sur la plasticité des processus attentionnels et exécutifs. D'un point de vue dimensionnel, le but poursuivi est d'explorer si une relation existait entre l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs et l'efficacité d'une stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sur les processus attentionnels. Nous souhaitons examiner si la sévérité anxio-dépressive modulait l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral liée aux processus attentionnels.

Au départ de ces trois objectifs de recherche, nous avons mené cinq études empiriques. Sur base du modèle de Posner et collègues (expliqué en détail à la page 59), fondé sur les trois réseaux attentionnels (i.e., alerte, orientation de l'attention, contrôle exécutif), deux études ont

été effectuées afin de comprendre l'articulation des processus attentionnels et des symptômes GAD et des symptômes MDD.

- (1) L'étude 1 a pour objectif de comparer les performances attentionnelles de quatre groupes de personnes présentant des symptômes GAD, des symptômes MDD, des symptômes GAD et MDD et des personnes contrôles. Le but est d'appréhender dans quelle mesure la comorbidité est associée à des dysfonctionnements attentionnels plus importants.
- (2) L'étude 2 a pour objectif de tester si un ou plusieurs des trois réseaux attentionnels jouaient le rôle de processus connecteurs dans la comorbidité GAD et MDD. L'approche en réseaux des troubles mentaux conceptualise la comorbidité comme le résultat d'interactions entre les symptômes de troubles distincts (e.g., Cramer et al., 2010). Certains symptômes dans le réseau jouent le rôle de pont connectant les symptômes des deux troubles et augmentant le risque de comorbidité (Cramer et al., 2010). Cette deuxième étude a pour objectif d'identifier ces symptômes ponts dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD.

Sur base du modèle de Miyake et collègues (expliqué en détail à la page 82), fondé sur les trois fonctions exécutives fragmentées (i.e., inhibition, flexibilité, mise à jour), deux études ont été effectuées afin de comprendre l'articulation des processus exécutifs avec les symptômes GAD et les symptômes MDD.

- (3) À la suite des résultats de l'étude 1, l'étude 3 a pour objectif de comparer les performances exécutives de quatre groupes de personnes présentant des symptômes GAD, des symptômes MDD, des symptômes GAD et MDD et des personnes contrôles. Cette étude reposait sur les trois composantes exécutives de Miyake et collègues (2000 ; 2012). Elle vise à spécifier si une ou plusieurs composantes exécutives s'altéraient davantage dans la comorbidité anxio-dépressive que dans la dépression ou l'anxiété.
- (4) À la suite des résultats de l'étude 2, l'étude 4 consiste à tester si une ou plusieurs des trois fonctions exécutives jouaient le rôle de connecteur entre les symptômes GAD et les symptômes MDD. Elle vise également à examiner comment se connectait les trois fonctions exécutives aux différents symptômes spécifiques et communs du GAD et MDD.

Enfin, à l'aide de la tDCS,

- (5) l'étude 5 a pour objectif de tester l'impact de la comorbidité anxio-dépressive sur la plasticité des processus attentionnels. Elle vise à examiner dans quelle mesure l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs module l'effet d'une stimulation du dlPFC sur les trois réseaux attentionnels.

*« L'expérience est une observation provoquée
dans le but de faire naître une idée. »*

Claude Bernard

Chapitre 5. Attentional Networks in Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: Towards a Staging Hypothesis of the Executive Control Impoverishment

Abstract

Introduction. Major Depression Disorder (MDD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD) often co-occur, but the neurocognitive mechanisms of this co-occurrence remain unknown. Prominent views have pointed to attentional processes as potent mechanisms at play in MDD and GAD, respectively. Yet uncertainty remains regarding the very nature of attentional impairments in patients with co-occurring MDD and GAD.

Methods. Inspired by contemporary models of attentional networks, we compared the three main attentional networks, namely the orienting, alerting, and executive networks of the Attention Network Task, in four groups of patients with, respectively, co-occurring DSM-5 MDD and GAD ($n = 30$), DSM-5 MDD only ($n = 30$), DSM-5 GAD only ($n = 30$), or free from any DSM-5 diagnosis ($n = 30$). To capture the multivariate nature of our data, we examined between-group differences in the attentional networks through a multivariate analysis of variance.

Results. Patients with co-occurring MDD and GAD exhibited more severe impairments in the executive control network than those with only one of the disorders. Although patients with MDD or GAD solely did not differ in attentional impairments, both groups showed significantly more impairments in the executive control network than those without either MDD and GAD (all Bonferroni-corrected post-hoc p s $< .05$).

Conclusions. Our findings align with a longstanding staging approach to comorbidity whereby, via synergistic effects, co-occurring disorders may produce more damages than the sum of each disorder. Here, for the first time, we extended this approach to the executive network of attention in the context of the co-occurrence between MDD and GAD.

Reference

Coussemont, C., De Longueville, X., & Heeren, A. (under review in Comprehensive Psychiatry). Attentional Networks in Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: Toward a Staging Hypothesis of the Executive Control Impoverishment.

Attentional Networks in Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depression Disorder: Towards a Staging Hypothesis of the Executive Control Impoverishment

1. Introduction

With lifetime comorbidity rates of nearly one-half (Brown et al., 2001; Kessler et al., 2005), major depressive disorder (MDD) and generalized anxiety disorder (GAD) often co-occur (Ruscio et al., 2017). For instance, in the general population, 51% of people qualifying for the diagnosis of MDD also meet, in the same year, the diagnostic criteria of an anxiety disorder, while only 11.8% of the people without MDD do (Olfson et al., 2017). Likewise, studies conducted in the general population indicated that individuals with GAD have a higher risk for developing an MDD in the years following the onset of GAD (Kessler et al., 1998), particularly within the first year succeeding the onset of GAD (Hirschfeld, 2001).

The comorbidity between GAD and MDD has severe clinical implications. First, it increases the risk of persistence and recurrence of both disorders (Dold et al., 2017; Schoevers et al., 2005; Zhou et al., 2017) as well as the likelihood of developing somatic complaints, like cardiovascular problems, ulcers, or migraines (Niles et al., 2015). Second, patients with co-occurring GAD and MDD have a higher risk of attempting suicide than patients qualifying for only one of these disorders (e.g., Dold et al., 2017; Niles et al., 2015; Nock et al., 2010; Schoevers et al., 2005; Zhou et al., 2017). Finally, patients with co-occurring MDD and GAD benefit less from pharmacological or psychological treatments (Ballenger, 2000; Coplan et al., 2015; Saveanu et al., 2015] and maintain fewer therapeutic gains over time (Brown et al., 1996; van Balkom et al., 2008]. Notably, some specific MDD symptoms, such as concentration and attention problems, may interfere with pharmacological and psychological treatments. In light of these adverse consequences, clarifying the mechanisms of the co-occurrence between GAD and MDD appears as a critical and timely step to usher the field forward.

Research tagging attention control—i.e., the ability to voluntarily regulate the allocation of attentional resources (Eysenck & Derakshan, 2011; Heeren et al., 2013)—as a potential neurocognitive mechanism of GAD and MDD has increasingly gained traction in the last decade (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011; Hammar & Årdal, 2009; Keller et al., 2019; Koster et al., 2011). Moreover, the recent Research Domain Criteria (RDoC) initiative has placed attention control in one of its five central dimensions for transdiagnostic mental health research (e.g., Cuthbert & Insel, 2013; for a larger discussion, see also Abramovitch et al., 2021). Note that this view should not come as a surprise as the implication of attention in mood and anxiety has been discussed by scholars for a long time (e.g., Hilgard, 1980).

Yet, although extensive empirical research has been done on investigating the attentional impairments in patients with either GAD or MDD (e.g., Hallion et al., 2017; Hammar & Årdal, 2009; Porter et al., 2007; Snyder, 2013; Stefanopoulou et al., 2014), attentional impairments in patients with co-occurring GAD and MDD have seldom been investigated. Moreover, research has so far led to mixed findings and inconclusive outcomes. Notably, two studies have thoroughly compared MDD patients with and without comorbid anxiety disorders on a broad battery of neuropsychological tests (e.g., Basso et al., 2007; Lyche et al., 2011). Both studies reported that depressed patients with comorbid anxiety showed impaired performance on tasks assessing attention and executive control. In contrast, they found that depressed patients without comorbid anxiety did not exhibit any impairment, thus pointing to a specific debilitating role of the comorbid anxiety in the impairment of attention control. However, other studies (e.g., Castaneda et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2009) did not find any difference between MDD patients with and without comorbid anxiety disorders in tasks measuring attention or executive functions, challenging the claim that comorbid anxiety might damage attention control.

However, in most of these studies, the very notion of "comorbid anxiety" referred to distinct clinical phenomena, with each of these studies relying on a different conceptualization. For instance, in some studies (e.g., Lyche et al., 2011), comorbid anxiety denoted a high score on a scale assessing various features of anxiety. In contrast, in other research, comorbid anxiety signified the presence of at least one concurrent anxiety disorder—though often more than one comorbid disorder (Basso et al., 2007). Furthermore, although all previous studies contrasted the attentional abilities of MDD patients with comorbid anxiety to those of depressed patients without anxiety, none of these studies included anxious patients without depression. As a result, because prior research only relied upon research designs including at most three groups (i.e., patients with MDD and co-occurring anxiety disorders; patients with MDD only; healthy comparison group), uncertainty remains regarding the respective influence of GAD only (devoid of MDD) on the ANT performances observed in people with co-occurring MDD and GAD (Basso et al., 2007; Lyche et al., 2011). This methodological flaw is especially troubling given the well-documented literature on the impacts of anxiety on attentional abilities (for a meta-analysis, see (Heeren et al., 2015; Moriya & Tanno, 2009; Shi et al., 2019).

Altogether, these limitations seriously impede the inference and generalization that one can make from these previous studies. As such, the very contribution of depression versus anxiety in impaired attention control among patients with co-occurring MDD and GAD remains unclear. To consider GAD's specific role and help the field move forward, the present research relies on patients with MDD solely, GAD solely, or co-occurring GAD and MDD, compared to healthy volunteers.

Another critical issue of prior research on the co-occurrence between MDD and GAD pertains to the experimental tasks assessing attention control. Indeed, previous studies relied on various neuropsychological tasks, simultaneously exploring several distinct attentional functions, ranging from lower levels of the attention systems (e.g., selective attention) to top-down executive attention control. However, most of these tasks were devoid of strong theoretical foundations, leading to the use of tasks lacking a sound theoretical conceptualization of attention and its subcomponents. As such, most of the previous research on the co-occurrence

between MDD and GAD did not examine attentional impairments through the lens of different theory-driven approaches to the attentional system; therefore, thwarting theoretical refinement and ultimately blocking scientific and clinical progress (Eronen & Bringmann, 2021).

Thus, a decisive and timely step to help usher forward research into the co-occurrence between depression and anxiety involves exploring attentional impairments through the lens of a sound integrative model of the attention system and its subcomponents. According to the attention-network perspective of attention (e.g., Fan et al., 2002; Heeren et al., 2019; Petersen & Posner, 2012; Posner & Rothbart, 2007; Raz & Buhle, 2006), the attention systems can be conceptualized as a multifaceted construct including three neuroanatomically (but overlapping brain regions) and functionally distinct attentional networks (for a review, see Raz & Buhle, 2006). These are the alerting network (i.e., maintenance of alertness), the orienting network (i.e., selective engagement and disengagement with certain stimuli rather than others), and the executive network of attention (i.e., top-down control of attention exemplified by the maintenance of attention on certain stimuli and resisting distraction by other stimuli; Petersen & Posner, 2012; Posner & Rothbart, 2007).

To assess these three networks, scholars have devised the Attention Network Test (ANT; Fan et al., 2002), which combines attentional and spatial cues with a flanker task (i.e., a central imperative stimulus is flanked by distractors that indicate either the same or opposite response to the imperative stimulus; Eriksen & Eriksen, 1974; Posner, 1980). In this task, a spatial cue is presented onscreen for each trial, followed by an array of five arrows located at either the top or the bottom of the computer screen (see Figure 18). The participant is asked to indicate the direction of the central arrow as rapidly as possible. The cue that precedes the arrows can be non-existent (i.e., no cue), a center cue, a double cue (one presented at each of the two possible target locations), or a spatial cue that deterministically indicates the upcoming target location. The ANT has been developed to reliably evaluate three attentional networks: the alerting, orienting, and executive control network. The alerting network contrasts performance with and without cues, the orienting network distinguishes performance on the task with or without a reliable spatial cue, and the executive network (conflict) is measured by interference from flankers.

Given the theoretical and metric foundations of the ANT, many scholars have capitalized on this task to probe the nature of the attentional impairments in patients with psychiatric (e.g., Gooding et al., 2006; Lannoy et al., 2017; Maurage et al., 2014; Mullane et al., 2011; Urbanek et al., 2009; Wang et al., 2020) and neurological disorders (e.g., Heeren et al., 2014; Maurage et al., 2017; Togo et al., 2015). Moreover, concerning MDD and GAD, the ANT has already been adopted to examine the distinct components of the attentional networks involved in anxiety disorders, with studies pointing to impairment in the orienting network in social anxiety disorder (Heeren et al., 2019; Togo et al., 2015; Wang et al., 2020) and an impaired executive control network in patients with various other anxiety disorders (Pacheco-Unguetti et al., 2011)—i.e., either panic disorder, GAD, obsessive-compulsive disorder, or posttraumatic stress disorder. Likewise, the ANT has also been implemented in mood disorder research, with several studies reporting impairments in the executive network in patients with MDD (e.g., Wang et al., 2020) and bipolar disorders (e.g., Gruber et al., 2007; Ossola et al., 2018).

Despite the ability of the ANT to grant new insights on the attentional impairments in patients with co-occurring GAD and MDD (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011; Hammar & Årdal, 2009; Hsu et al., 2015; Keller et al., 2019), this task has curiously not yet been adopted to compare patients with co-occurring MDD and GAD. Thus, the present study aimed at probing, for the first time, the potential impairments in the three attentional networks among patients with MDD solely, GAD solely, or co-occurring GAD and MDD, as compared to healthy volunteers.

2. Method

2.1 Ethical statement

Participants received complete details about the aims of the study and the procedure and we obtained written informed consent from each of them. The study received the approval of the Institutional Review Board B403201629865 and was carried out under the Helsinki Declaration.

2.2 Participants

The sample consisted of 120 participants (73% women). Among them, 30 patients qualified for the DSM-5 diagnosis of MDD without GAD (hereafter MDD), 30 for GAD without MDD (hereafter GAD), 30 for both diagnoses (hereafter MDD/GAD), and 30 healthy comparison participants, qualifying neither for MDD nor GAD (hereafter, HC). Patients were recruited from the "Beau Vallon" Psychiatric Hospital (Belgium) and local community listservs for clinical psychology. Exclusion criteria were: (a) the presence of other psychiatric disorders, (b) current or past heart or neurological problems, (c) pregnancy at the time of the testing, (d) impaired visual functioning, and (e) insufficient knowledge of the French language. These criteria were checked through a medical interview and an evaluation of DSM-5 mental disorders (Zimmerman, 2013) via The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). A certified CBT therapist completed all the interviews. HC were recruited through the institutional volunteer pool. Their absence of current and past psychiatric symptomatology was checked using the DSM-5 criteria interview. Participants' characteristics are in Table 5.

2.3 Measures

2.3.1 Questionnaires

All participants completed the Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1998) and the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7; Spitzer et al., 2006). The BDI-II is a self-reported questionnaire measuring depression symptoms via 21 items. The GAD-7 is a self-reported questionnaire measuring GAD symptoms via 7 items. We used the validated French versions of these scales (Beck et al., 1998; Micoulaud-Franchi et al., 2016). Their internal reliability was high in the current sample, with Cronbach's alphas of .94 and .91, respectively, for the BDI-II and the GAD-7.

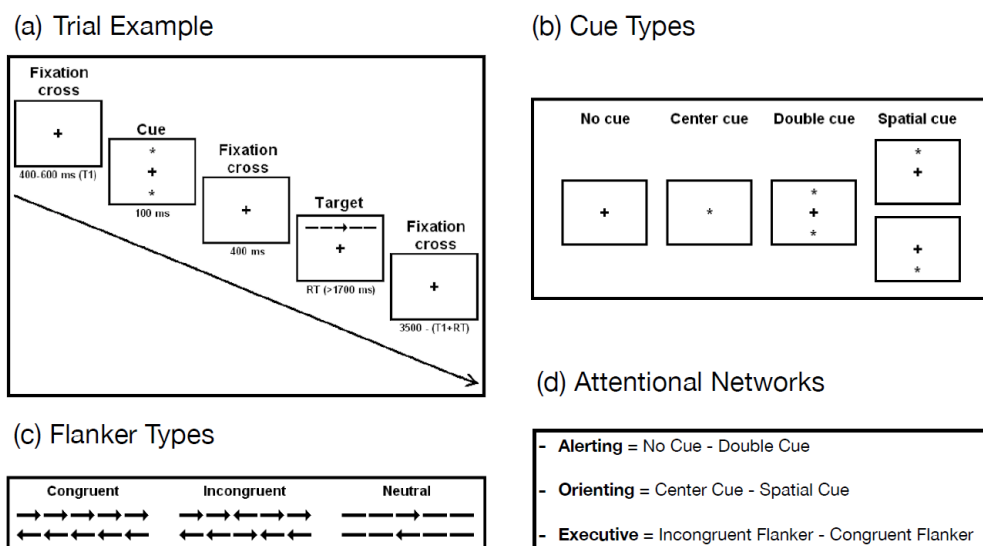
2.3.2 Experimental measure

We assessed the three independent attentional networks via the ANT (Fan et al., 2002). In this task, participants were instructed to determine, by clicking as quickly and accurately as possible on the corresponding button (i.e., left or right), the direction of a target, a central arrow flanked by four distractors that indicate either the same or opposite response and this array of arrows (or dashes, see below) was projected either at the top or the bottom of the screen. The target remained on screen until a response was detected (or for 1700 ms if no response occurred). A schematic representation of the ANT appears in Figure 18.

The cue that preceded the arrays of arrows can be non-existent (i.e., no cue), a center cue (i.e., an asterisk replacing the fixation cross), a double cue (two asterisks, each presented of one of the two possible target locations), or a spatial cue (an asterisk positioned above or below the fixation cross and deterministically indicating the upcoming target location). In addition to the target, the task also involved flankers appearing horizontally on each side of the target. As shown in Figure 18, there were three possible flanker types: congruent (i.e., two arrows pointing in the same direction as the target), incongruent (i.e., two arrows pointing in the direction opposite to the target), and neutral (i.e., two dashes).

Given the potential combination of the four types of cues, the three types of flankers, and the two directions of the target arrow (see Figure 18), there were 48 possible trials. The experiment included three blocks of 96 trials each (presenting twice the 48 possible trials), resulting in 288 trials presented in random order. There were short breaks between blocks. For each trial, RT (in ms) and accuracy were recorded.

Figure 18. Description of Attention Network Task (ANT)



Note. (a) example of a trial sequence; (b) the four possible cues; (c) the six possible targets; (d) the scores computation. Adapted from Fan et al. (2002).

2.4 Procedure

Participants completed the task individually in a quiet, dimly lit room and were sat around 50 centimeters from the computer screen. The instructor provided them with full details concerning the aims of the study and the procedure to be followed, and they signed the written informed consent. Then, the participants filled in the questionnaires. Participants were then provided with the instructions of the ANT as well as with a training phase comprising 24 randomly selected trials. Participants then completed the ANT. We-Prime 2 Professional® to run the experiment. After the experiment, the participants were debriefed individually. HC participants received compensation (10 euros) for their participation but, to align with the ethical approval, in-patients from the MDD, GAD, and MDD/GAD groups did not receive compensation.

2.5 Data Preparation and Analysis Plan

2.5.1 Power analysis

An a priori power analysis was computed to estimate the suitable total sample size for testing our hypothesis (G*Power 3.1.3; Faul et al., 2007). The power analysis indicated that a sample of at least 19 participants per group would yield adequate power (i.e., 90%) to detect a small effect size of $f = .10$ at $p < .05$ using a 4-group MANOVA with the three attentional networks as dependent variables, thus confirming that this study has sufficient statistical power to test our hypothesis.

2.5.2 Data preparation

As in previous research (e.g., Coussemment et al., 2020; Heeren et al., 2014; Maurage et al., 2014), we first discarded data from trials with incorrect responses and RTs lower than 200 ms or greater than 2000 ms for each participant. Two subjects (one MDD/GAD and one HC) were excluded due to abnormally elevated number of outliers and errors in their response pattern. The four groups did not differ in terms of percentage of error rates, $F(3, 117) = 0.82$, $p = .48$, $\eta^2p = .02$ [MMDD/GAD = .01%, SDMDD/GAD = .02; MMDD = .007%, SDMDD = .009; MGAD = .008%, SDGAD = .006; MHC = .006%, SDHC = 0.006].

Following Fan et al. (2002) and prior research on the use of ANT in mental health research (Gooding et al., 2006; Heeren et al. 2014, 2016; Lannoy et al., 2017; Maurage et al., 2014, 2017; Mullane et al., 2011; Pacheco-Unguetti et al., 2011; Urbanek et al., 2009; Wang et al., 2020), we computed the three attentional scores using the formulae depicted in Figure 18 (panel d): 1) the alerting effect was computed by subtracting the mean reaction time (RT) for double cue trials from the mean for no cue trials (No cue – Double cue); 2) the orienting effect by subtracting the mean for spatial cue trials from the mean result for center cue trials (Center cue – Spatial cue); 3) and the executive conflict effect by subtracting the mean for congruent trials (summed across cue types) from the mean for incongruent trials (Incongruent – Congruent). For both alerting and orienting effects, greater subtraction scores for RT indicate greater efficiency. In contrast, greater subtraction scores for RT on executive conflict indicate increased difficulty with executive control of attention (Fan et al., 2002; Petersen et al., 2012; Posner & Rothbart, 2007).

2.5.3 Statistical Analyses

We performed all statistical analyses using SPSS® version 25.0 (SPSS Inc.). Potential group differences in clinical severity and demographics were examined through separate one-way analyses of variance (ANOVAs). Given the multivariate nature of the dataset, the differences in

the three attention networks were probed via a one-way multivariate analysis of covariance (MANCOVA), including the 3 attentional scores as dependent variables and the 4 groups as a fixed factor, while simultaneously controlling for education level (given the presence of a significant difference between groups in terms of education level ; see below) . For each analysis, the significance level was set at an alpha level of .05 (bilateral). Significant multivariate effects were followed-up with univariate ANCOVAs. Bonferroni-corrected t-tests were used to examine post hoc comparisons while controlling for multiple comparisons. Two-tailed Pearson correlations (while controlling for education) were also computed to explore the relations between the three attentional scores (i.e., ANT scores) and GAD-7 and BDI-II scores). In an open science fashion, de-identified data as well as the data analysis code have been made publicly available via the Open Science Framework and can be accessed at <https://osf.io/kjgn9/>.

3. Results

3.1 Groups description

As shown in Table 5, the four non-matched groups did not significantly differ in age and gender. However, there was a significant difference in terms of years of education between groups.

Moreover, the clinical groups reported significantly higher levels of symptomatology (see Table 5). The GAD and MDD/GAD groups showed significantly higher scores on the GAD-7 than the MDD and HC groups, thus confirming the severity of the anxiety symptoms within those two groups. In contrast, the MDD and MDD/GAD groups reported significantly higher scores on the BDI-II than the GAD and HC groups, thus endorsing the severity of the depression symptoms within those two groups.

Table 5. Participant's characteristics as a function of disorder groups (SD in parentheses).

	Control (n = 29)	GAD (n = 30)	MDD (n = 30)	GAD/MDD (n = 29)	<i>F</i> or χ^2
Age	29.34 (8.35)	29.40 (11.61)	35.73 (14.99)	32.97 (7.43)	2.31 ^a
%Female	75.1	80	53.3	79.3	7.12 ^b
Education	17.41 (2.33)	14.23 (3.21)	12.57 (2.45)	12.72 (2.67)	20.32 ^{a*}
BDI-II	4.93 (4.44)	13.13 (4.21)	26.40 (7.60)	33.66 (12.60)	77.16 ^{a**}
GAD-7	2.14 (1.97)	12.23 (3.85)	8.53 (5.38)	14.28 (4.56)	48.00 ^{a**}

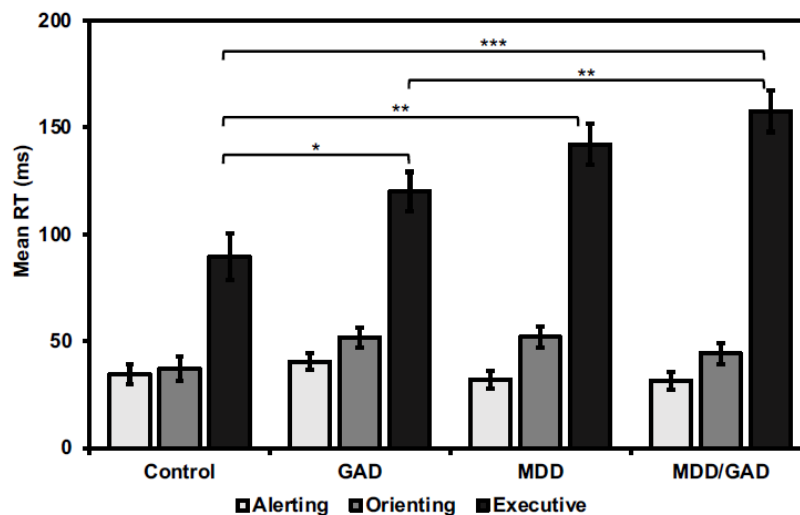
Note. GAD = Generalized Anxiety Disorder; MDD = Major Depressive Disorder; GAD/MDD = Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder.

Education level was assessed according to the number of years of education completed since starting primary school. BDI-II, Beck Depression Inventory (2nd edition); GAD-7, Generalized Anxiety Disorder 7-items. ^a Value for $F(3, 114)$; ^b Value for $\chi^2(3, N=118)$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

3.2 Difference in the attentional networks

The MANCOVA² revealed a significant multivariate main effect of Group, Wilks' $\lambda = .77$, $F(9, 270) = 3.35$, $p < .01$, $\eta^2 p = .08$. The univariate ANCOVAs only showed a significant group difference for the executive control network, $F(4, 117) = 5.80$, $p < .001$, $\eta^2 p = .17$. There were no significant differences between groups for the alerting, $F(4, 117) = .72$, $p = .58$, $\eta^2 p = .03$, or the orienting networks of attention, $F(4, 117) = 2.21$, $p = .07$, $\eta^2 p = .07$.

Figure 19. Comparison of the three attentional network's reaction time in the four groups controlling for education level



Note. Error bar show the standard error of the mean. Covariate appearing in the model are evaluated as education level = 14.22. GAD: Patients with GAD; MDD: Patients with MDD; MDD/GAD: Patients with co-occurring MDD and GAD. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Follow-up Bonferroni-corrected t-tests revealed that the MDD/GAD group show significantly higher scores for the executive control network of attention, and thus higher impairments in the efficiency of this attentional network, than the GAD ($p = .006$) and the HC ($p < .001$) groups, but did not differ from the MDD group ($p = .24$). Moreover, the GAD and

² Our data follow a normal distribution.

MDD groups also exhibited significantly higher scores than the HC group ($p = .03$ and $p = .001$, respectively) but were not significantly different from each other ($p = .10$). Figure 19 shows the attentional network scores of each group.

3.3 Associations between clinical severity and impairments in the attentional networks

As depicted in Table 6, higher scores on either BDI or GAD-7 were associated with more impairments of the executive control network of attention. None of the other correlations were significant.

Table 6. Pearson correlations between the three attentional networks and clinical severity

	Alerting	Orienting	Executive Control
BDI-II	-.05	-.06	.36**
GAD-7	.04	-.01	.38**

Note. These correlations include the level of education as a covariate. BDI-II = Beck Depression Inventory (2nd edition), GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale. ** $p < 0.01$.

4. Discussion

The main aim of this study was to compare, for the first time, the efficiency of the three attentional networks of patients with co-occurring GAD and MDD to patients with MDD solely, GAD solely, or free from GAD or MDD (i.e., healthy comparison group). Our findings reveal that the co-occurrence of MDD and GAD and either MDD or GAD solely are associated with specific impairments in the executive but not in the alerting or orienting networks of attention. Moreover, we found that patients with co-occurring MDD and GAD exhibited more severe impairments than those with MDD or GAD solely and that there was no significant difference between patients with MDD solely and GAD solely, though these latter groups show more significant impairment than those free from either diagnosis. Altogether, our findings thus call for a staging approach to the executive control's deficits, wherein patients with co-occurring disorders exhibit more impairment than those with only one disorder, and those latter showing more impairment than those free from any diagnosis.

Such a staging effect dovetails with longstanding health care models of comorbidity (e.g., Addington et al., 2019; Atlantis et al., 2020; Bokma et al., 2020; Cramer et al., 2010; Feinstein

& Wells, 1990; Kleiman and Riskind, 2012; Macdonald et al., 2016; Ndeti et al., 2018). From this approach, a staging effect reflects a situation wherein the comorbidity between any pair of disorders (that is, physical and/or mental) is considered as more damaging than the impact of any one disorder alone (Addington et al., 2019; Atlantis et al., 2020; Feinstein & Wells, 1990; Ndeti et al., 2018; for mental health, see Bokma et al., 2020; Cramer et al., 2010; Kleiman and Riskind, 2012; Macdonald et al., 2016). Note that this damaging effect has been especially viewed in terms of severity and functional impacts (Addington et al., 2019; Bokma et al., 2020). For instance, co-occurring anxiety and mood disorders have been associated with more distress and functional impairment in daily life than either of the disorders alone (e.g., Albert et al., 2008; Brown et al., 1995; Schoevers et al., 2005). Here, we offered the very first observation that such a staging phenomenon may occur for executive control impairments in co-occurring MDD and GAD. Of note, we found that patients with co-occurring MDD and GAD did not perform across all conditions and that the staging effect was specific to the executive control network of attention. Should the patients with co-occurring MDD and GAD perform poorly across all the conditions, it would have led to significant differences between this group and the three others on all the ANT indices—an observation not confirmed in the present study.

To the best of our knowledge, this is also the first study of the field to include a group of patients with GAD solely. Indeed, in most previous studies, the very assessment of comorbid anxiety referred to distinct clinical phenomena, often departing from GAD. For instance, in some studies (e.g., Lyche et al., 2011), comorbid anxiety denoted a high score on a scale assessing various anxiety features. In others, comorbid anxiety indicated the presence of at least one concurrent anxiety disorder—though often more than one comorbid disorder (e.g., Basso et al., 2007). Altogether, this confusion regarding the construct of "comorbid anxiety" had blocked progress for years. Here, for the first time, we strictly aligned with the construct of GAD. Our findings thus also dovetail with previous theoretical and empirical works of top-down executive impairments in GAD patients compared to healthy comparison groups (e.g., Pacheco-Unguetti et al., 2011).

Of note, our observation of impaired executive control in GAD patients aligns with GAD's most prominent cognitive models (Eysenck & Derakshan, 2011; Hirsch & Mathews, 2012), which postulate that compromised top-down executive control may foster excessive worrying, once the hallmark symptom of GAD—a prediction confirmed by empirical research (e.g., Hallion et al., 2018; Zainal & Newman, 2018). Like rumination, worrying has been designated a core transdiagnostic process of depression and anxiety-related psychopathology (e.g., McEvoy et al., 2019). Therefore, a critical step for future research will be to examine the specific role of executive control in the co-occurrence between MDD and GAD and the potential contribution of both executive control and worrying. Beyond the issue of the comorbidity between MDD and GAD, many studies have emphasized the clinical importance of the interplay between executive control and repetitive negative thinking (e.g., Bernstein et al., 2017; Philippot & Agrigoroaei, 2017; Zetsche et al., 2018). In particular, research has stressed the potential role of repetitive negative thinking in depleting top-down executive control resources, ultimately leading to a full-blown episode of GAD or MDD (e.g., Stefanopoulou et al., 2014). On the other hand, a couple of studies have suggested that it might also work the other way around, i.e., poor

executive control triggering anxiety and depression via repetitive negative thinking (e.g., Hsu et al., 2015). A critical next step in future iterations will thus be to clarify the respective contributions of repetitive negative thinking and executive control in co-occurring MDD and GAD.

The present study may yield clinical implications. Prominent cognitive models of psychopathology have put forward attention control as a potential candidate for maintaining anxiety and depression (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011; Hammar & Årdal, 2009; Hsu et al., 2015; Keller et al., 2019; Koster et al., 2011). Although our findings cannot directly speak to the maintenance of MDD, GAD, and their co-occurrence, they lend some support to mounting recommendations for the implementation of cognitive rehabilitation—that is, the use of psychological intervention targeting cognitive processes—in the alleviation of mental disorders (for a review, see Kim et al., 2018). Of clinical promise for practitioners, research already pointed to a few potent neuropsychological procedures for the rehabilitation of the attentional networks (e.g., Robertson, 1999; Robertson et al., 1995; Thimm et al., 2006), and practitioners may thus capitalize on those targeting the executive control network (e.g., Cicerone & Maestas, 2014; Serino et al., 2007; Sturm et al., 1997). Mindfulness training has also been identified as a highly promising and robust intervention for improving the executive control network (e.g., Heeren et al. 2009; Tang et al., 2007). Finally, recent studies have pointed to non-invasive brain stimulation techniques, and particularly transcranial direct current stimulation techniques, as plausible candidates to help restore the executive control network of attention in clinical and non-clinical samples (e.g., Miler et al., 2017; Silva et al., 2017; but see Coussement et al., 2019).

Several limitations require further examination in future iterations. First, our cross-sectional study design precludes strong inference regarding the cause-effect relationship between executive control and the co-occurrence between MDD and GAD. Future studies may thus want to capitalize on longitudinal and experimental research methods to move us closer to elucidating these variables' relations. In this way, examining, through longitudinal research designs, whether impairments in the executive control network precedes the transition from MDD or GAD alone to their co-occurrence will be of critical importance in future research.

Second, the symptoms' structure of co-occurring MDD and GAD may differ from those of patients with MDD or GAD only (Cramer et al., 2010). Notably, the association between each individual symptom and the three attentional scores may differ between our four groups. However, examining the symptom's organization and its association with each of the three attentional networks would have required a very different methodological approach—for instance, a network approach (Heeren et al., 2018; Cramer et al., 2010). Interestingly, recent network research on the co-occurrence between MDD and GAD pointed to the critical role of executive control compared to the two other attentional networks in the connections with key symptoms common to MDD and GAD, and particularly sleep problems (Coussement et al., 2022). A critical step in future iteration would thus be to test whether this connection increases in patients with co-occurring MDD and GAD, as compared to those with MDD or GAD solely—i.e., in other words, whether one can expect a staging approach to the network structure of the relations between symptoms and attentional networks.

Third, in the group of patients with co-occurring MDD and GAD, we were unable to determine whether MDD preceded GAD or vice versa since we relied upon a DSM-5 structured interview, devoid of any considerations regarding the temporal order of the disorders. A critical step in future iterations would thus be to explore whether the results differ between patients with MDD with comorbid GAD and those with GAD with comorbid MDD. On the other hand, such an approach would require extensive longitudinal data collections. In the same vein, we focused on co-occurring GAD in MDD. A critical step would be to examine whether the present findings generalize to other anxiety and stress-related disorders that are frequently associated with MDD, like social anxiety disorder (Heeren et al., 2018) or posttraumatic stress disorder (Lazaroy et al., 2020).

Finally, patients with co-occurring MDD and GAD were significantly less educated. However, lower educational levels and poverty have unfortunately been associated with the severity of mental disorders—often reflected by their co-occurrence (for a review, see Ridley et al., 2020). On the other hand, our conclusions remain unchanged when controlling for educational level.

5. Conclusions

These limitations notwithstanding, this study is the first to examine the efficiency of the three attentional networks in patients with co-occurring GAD and MDD, as compared to patients with either of these disorders solely, thus filling a critical gap for the field's larger crusade to tackle comorbidity, one of the—if not the—toughest theoretical and clinical challenges of mental health research.

Chapitre 6. Sleep Problems as a Transdiagnostic Hub Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression

Abstract

Background. Major Depression Disorder (MDD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD) often co-occur, but uncertainty remains regarding the neurocognitive mechanisms linked to this co-occurrence. In this study, we applied network analytic methods to characterize the associations of the components of attention control (AC), as assessed using laboratory-based measurement tools, with MDD and GAD symptoms. Of critical interest was identifying whether AC components were primarily associated with symptoms unique or common to MDD and GAD.

Methods. We computed a regularized partial correlation network to examine the associations between attention control with symptoms specific to MDD, specific to GAD, and symptoms common to MDD and GAD (n = 371).

Results. Symptoms that are common to MDD and GAD emerged as highly influential nodes in the network. In particular, our findings pointed to sleep problems as a hub bridging attention control components to hallmark symptoms of MDD and GAD.

Limitations. The present results should not be interpreted as definitive but instead as hypothesis-generating and highlighting the utility of rethinking the conceptualization of the associations between attention control, MDD, and GAD through the lens of sleep problems. Future studies would especially want to consider the temporal unfolding of the network structure.

Conclusions. To our knowledge, this is the first study to identify sleep problems as a potent pathway bridging together components of attention control with symptoms of GAD and MDD.

Reference

Coussemant, C. & Heeren, A. (2022). Sleep problems as Transdiagnostic Hubs Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression. *Journal of Affective Disorders*, 296, 305-308. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.092>

Sleep Problems as Transdiagnostic Hubs Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression

1. Introduction

Generalized anxiety disorder (GAD) and Major Depressive Disorder (MDD) often co-occur (e.g., Ruscio et al., 2017), and this co-occurrence has severe consequences. For instance, it decreased response to gold-standard pharmacological or psychological treatment options and increased the risk of attempting suicide (e.g., Dold et al., 2017). As a result, clarifying the mechanisms fostering the co-occurrence between symptoms of GAD and MDD has emerged as a hot topic of contemporary affective disorders research (e.g., Dold et al., 2017; Hsu et al., 2015).

Prominent cognitive views of GAD and MDD (i.e., Eysenck & Derakshan, 2011; Hsu et al., 2015) have pointed to attention control (AC)—i.e., the ability to voluntarily regulate the allocation of attentional resources—as a potential neurocognitive mechanism of GAD or MDD, respectively. Many studies have accordingly reported impaired performances of patients with MDD solely, GAD solely, or co-occurring MDD and GAD on various tasks tapping into AC (e.g., Hsu et al., 2015; Lyche et al., 2011). However, these studies have so far relied on comparing groups of patients qualifying for a DSM-5 diagnosis of MDD, GAD, or both, thus precluding any elucidation of the exact symptom-to-symptom pathway bridging AC with these disorders. Particularly, because GAD and MDD diagnoses include overlapping (e.g., sleep problems) and non-overlapping symptoms (e.g., depressed mood, excessive worry), uncertainty remains regarding whether AC is primarily associated with symptoms common or unique to the two disorders.

Moreover, prior research on MDD and GAD has often treated AC as a unitary construct. Yet, prominent contemporary models of attention postulate that AC is a multifaceted construct (e.g., Petersen & Posner, 2012) that includes at least three components: alerting (allowing the achievement of a state of alertness), orienting (allowing the selection of information from sensory inputs by engaging or disengaging attention to or from one stimulus among others), and executive (allowing conflict resolution among incompatible responses via the top-down control of attention). Inspired by the network approach to mental disorders that conceptualizes comorbidity as a natural consequence of symptom-to-symptom associations between the disorders (Cramer et al., 2010), the main goal of this project was to apply network analytic methods to characterize the associations of AC components with MDD and GAD symptoms. Of critical importance was identifying whether AC components were primarily associated with symptoms unique or common to the disorders.

2. Method

2.1 Participants

We relied on an unselected sample of 371 Belgian French-speaking participants (75.7% women) from the general community and the Belgian “Beau Vallon” Psychiatric Hospital. Following guidelines for network analysis in psychopathology (Fried, 2016), we opted for an unselected sampling approach to avoid potential problems of range restriction that are likely among samples comprising only clinical or healthy volunteers. 9.7% of the sample met the diagnostic criteria for GAD, 8.1% met the diagnostic criteria for MDD, 14.3% met both GAD and MDD criteria, and 67.9% were free from MDD or GAD. Participants were between the ages of 18 and 63 ($M=26.89$, $SD=10.84$). Their years of education completed since primary school ranged from 3 to 25 ($M=14.21$, $SD=2.60$). The study was approved by the local Institutional Review Board. Each participant provided signed informed consent and was tested individually in a dim-lit laboratory setting.

2.2 Materials and Measures

2.2.1 Symptoms measurement

We assessed MDD and GAD symptoms using the validated French version the 21-item Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1998) and the Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7; Micoulaud-Franchi et al., 2016). Their internal reliability was high in the present sample, with Cronbach’s alphas of .95 and .91, respectively, for the BDI-II and GAD-7.

2.2.2 Neuropsychological assessment of AC components

We assessed the alerting, orienting, and executive components of AC via the Attention Network Task (Fan et al., 2002), a highly validated and commonly-used tool in attention research. A complete description of the task is available in the supplementary materials.

2.3 Data Analysis Plan

2.3.1 Data preparation

Symptoms corresponding to the DSM-5 criteria unique to MDD, unique to GAD, and common to MDD and GAD were respectively estimated from the BDI-II and GAD-7 by aggregating items reflecting the same corresponding criterion (for a complete description of the procedure, see the supplementary materials). The alerting, orienting, and executive indices of the ANT were computed as in Fan et al (2002). For both the alerting and orienting components, greater values reflect greater efficiency, whereas greater values for the executive component indicate increased difficulty with executive control of attention. A full description of the computational approach is provided in the supplementary materials.

This data preparation resulted in 16 variables (see Figure 20), each belonging to one of the four following categories: AC components, symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, or symptoms common to MDD and GAD.

For each variable, we examined whether normality was violated according to benchmarks of skewness > 2 and/or kurtosis > 7 (Curran, West, & Finch, 1996). None of the variables did.

2.3.2 Network Estimation

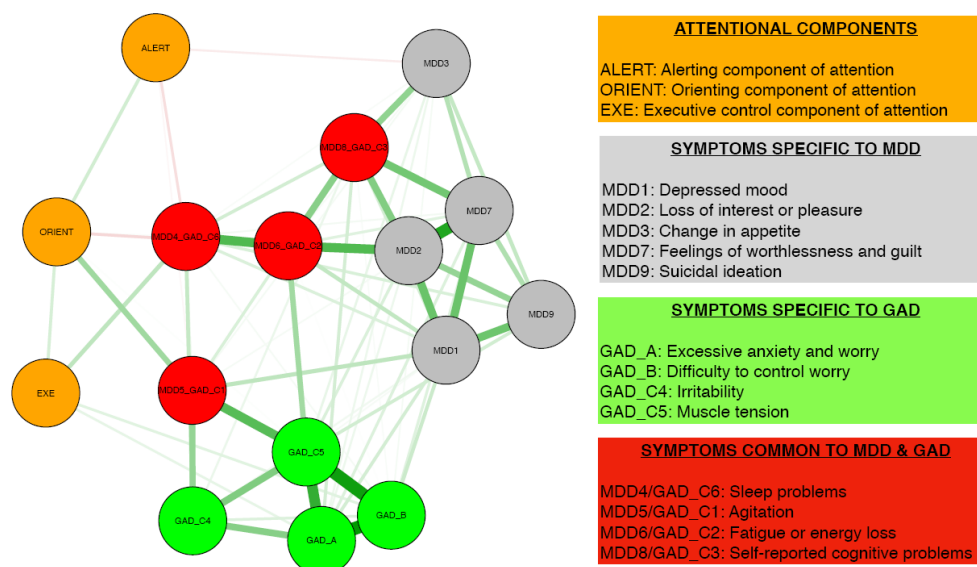
We estimated the network using a sparse Gaussian graphical model (GGM), which applies a graphical LASSO regularization (Epskamp et al., 2018) and the corresponding tuning parameter selected by minimizing the Extended Bayesian Information Criterion. We nonparanormally transformed all variables using the R package huge (Jiang et al., 2019). This ensured that the data met the assumption of multivariate normality required by the GGM. In our GGM, nodes represented our 16 variables of interest and edges the regularized partial correlations between them. To quantify the importance of the cross-associations between nodes belonging to our four clusters of interest, we estimated the bridge expected influence of each node, which is the sum of the edge-weight values connecting a given node to all nodes in the other clusters. We assessed the stability and the accuracy of the edge-weight and bridge centrality estimates using 1000-iterations bootstrap methods. De-identified data and R script are publicly available via the Open Science Framework at <https://osf.io/fm9x7/>.

3. Results

Figure 20 shows the GGM network, which was highly stable and robust (see the supplementary material). The thickness of the edge denotes the strength of the association, with a thicker edge indicating a larger association. We used the Fruchterman-Reingold layout

algorithm to determine node placement so that nodes closer to the center of the network tend to yield the strongest associations with other nodes.

Figure 20. Graphical Gaussian Model of the associations between components of attention control, symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, and symptoms common to MDD and GAD



Note. Nodes are labels are labelled according to the corresponding DSM-5 criteria. Green edges represent positive regularized partial correlations, whereas red ones represent negative regularized partial correlations.

Although there were strong associations between nodes belonging to the same category, a few strong cross-category associations stood out. First, AC components were strongly associated with symptoms common to MDD and GAD, while hardly connected to symptoms specific to either MDD or GAD. In particular, sleep problems were positively associated with poor executive control and negatively associated with the orienting and alerting components of AC. Agitation was also positively associated with the orienting component of AC. Second, nodes denoting symptoms shared by MDD and GAD exhibited the highest bridge expected values (the bridge centrality estimates are available in the supplementary materials). Finally, there were only a few connections between AC and symptoms specific to one of the two disorders. For GAD, poor executive AC was associated with excessive worry and difficulty to control worry, dovetailing with previous research (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011). For MDD, there was only a very thin negative association between alerting and change in appetite.

4. Discussion

Many people with MDD also suffer from GAD, and vice versa. Prominent cognitive models of GAD and MDD have pointed to AC as a potent neurocognitive mechanism of these disorders. To our knowledge, this is the first study to examine the network structure of the cross-associations between AC components with symptoms specific to either MDD or GAD and common to MDD and GAD.

Perhaps the most striking result was the observation that symptoms common to MDD and GAD emerged as highly influential nodes, sharing many strong associations with other nodes. In particular, our results pointed to sleep problems as a potential hub bridging AC components to symptoms of MDD and GAD.

Although our findings may seem at odds with prominent neurocognitive models pointing to AC as core processes common to MDD and GAD, they align with recent but empirically sound research viewing sleep problems as a transdiagnostic pathway at play in the onset of depression and anxiety-related psychopathology (e.g., Cox & Olatunji, 2020; Freeman et al., 2020). Likewise, numerous studies have linked sleep problems and AC, particularly with impairments in the executive control of attention (e.g., Kuula et al., 2018). To our knowledge, this is the first study to identify sleep problems as potent pathways bridging together AC components and hallmark symptoms of MDD and GAD. Interestingly, the node denoting sleep problems was also strongly associated with fatigue/energy loss, another symptom shared by MDD and GAD emerging as a hub bridging the symptoms common to MDD and GAD to the specific ones, like muscle tension, loss of interest, or depressed mood. Given the strong association between sleep problems and fatigue/energy loss, our findings invite the hypothesis that sleep problems may trigger symptoms specific to GAD or MDD via fatigue and energy loss. However, the cross-sectional nature of our data precludes any definite conclusion regarding the cause-effect relationship between our variables of interest, and further research is required to confirm our prediction.

Moreover, regarding whether AC is primarily associated with symptoms common or unique to the two disorders, we found that the strongest associations between AC components and hallmark symptoms of MDD and GAD involved symptoms common to MDD and GAD, primarily via sleep problems. This set of findings dovetails with prominent neurocognitive models pointing to AC as a potent mechanism of GAD and MDD (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011; Hsu et al., 2015) and invite to the hypothesis of sleep problems as a potent process bridging AC to the disorders. Interestingly, the orienting component of AC was also highly related to agitation—another symptom common to MDD and GAD. Although the orienting component of AC did not emerge as a bridge per se, this observation lends some support to a shred of small but mounting evidence pointing to the orienting component of AC as predictive of emotion regulation problems and psychopathology (e.g., Heeren & McNally, 2016; Rothbart et al., 2011).

While the evidence requires further advancement, especially regarding the temporal unfolding of the network structure and the assessment of sleep problems via multi-item self-

report or more objective measures (e.g., actigraphy, polysomnography), this study provides insight into how AC, MDD, and GAD bridge, which may help to guide future experimental and translational research forward. In particular, the network approach to psychopathology posits that deactivating nodes serving as hubs in the network should foster a downstream beneficial cascade (e.g., Blanchard & Heeren, 2020; Cramer et al., 2010). Consequently, if it holds for the variables investigated here, interventions directly targeting sleep should alter the interlock between AC, MDD, and GAD. Of note, recent treatment efforts have recently shed light on the benefit of treating sleep problems before other symptoms among patients with various psychiatric disorders (Freeman et al., 2020). Network theories also speculate that nodes serving as bridges might be more likely to propagate activation through the entire network when re-activated after treatment (e.g., Cramer et al., 2010). Thus, a next step would be to examine whether sleep problems constitute harbingers of relapse, deserving careful audit during follow-up.

In conclusion, although one should not interpret the present results as definitive before replications in larger and more diverse samples (e.g., less predominantly female, more geographically diverse), this study highlights the relevance of rethinking the conceptualization of the associations between AC, MDD, and GAD through the lens of sleep problems.

5. Supplementary Materials

5.1 Corresponding DSM-5 criteria for MDD and GAD and items of the BDI-II and GAD-7

Symptoms corresponding to the DSM-5 criteria unique to MDD, unique to GAD, and common to MDD and GAD were estimated from the BDI-II and GAD-7 by aggregating items reflecting the same corresponding criterion. Table 7 lists the corresponding DSM-5 symptoms for MDD and GAD, as in the DSM-5 (APA, 2013). Table 8 details the procedure used to assemble the GAD-7 and BDI-II items as to whether they matched symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, or symptoms common to MDD and GAD.

5.2 Neuropsychological assessment of the attentional systems

Description of the task. We assessed the three independent attentional networks via the ANT (Fan et al., 2002). Participants had to determine as quickly and accurately as possible the direction of a central arrow (i.e., the target) located in the middle of a horizontal line projected either at the top or the bottom of the screen. They responded by pressing the corresponding button (i.e., left or right) on the keyboard. Each target was preceded by either no cue, a center cue (an asterisk replacing the fixation cross), a double cue (two asterisks, one appearing above and one below the fixation cross), or a spatial cue (an asterisk appearing above or below the fixation cross and indicating the location of the upcoming target). Moreover, flankers appeared horizontally on each side of the target. There were three possible flanker types: either two arrows pointing in the same direction as the target (congruent condition), two arrows pointing in the opposite direction of the target (incongruent condition), or two dashes (neutral condition). Each trial had the following structure: (1) a central fixation cross (random duration between 400 and 1600 ms); (2) a cue (100 ms); (3) a central fixation cross (400 ms); (4) a target and its flankers, appearing above or below the fixation cross (the target remained on the screen until the participant responded or for 1700 ms if no response occurred); (5) a central fixation cross [lasting for 3500 ms minus the sum of the first fixation period's duration and the reaction time (RT)]. RT (in ms) and accuracy (percentage of correct responses) were recorded for each trial. Figure 21 depicts a schematic representation of the ANT.

The ANT task comprised 288 trials, divided into three blocks of 96 trials each (with a short break between blocks). There were 48 possible trials, based on the combination of four cues (no cue, center cue, double cue, spatial cue; see Figure 21b), three flankers (congruent, incongruent, neutral; see Figure 21c), two directions of the target arrow (left, right; see Figure 21) and two localizations (upper or lower part of the screen; see Figure 21). Trials were presented in random order, and each possible trial was presented twice within a block.

5.2.1 Computation of the scores

As in previous research (e.g., Coussemment et al., 2020; Heeren et al., 2015; Lannoy et al., 2017), we first excluded data from trials with incorrect responses and RTs lower than 200 ms or greater than 2000 ms for each participant. Following Fan et al. (2002), we then computed the alerting effect by subtracting the mean reaction time (RT) for double cue trials from the mean for no cue trials (No cue – Double cue); the orienting effect by subtracting the mean for spatial cue trials from the mean result for center cue trials (Center cue – Spatial cue); and the executive conflict effect by subtracting the mean for congruent trials (summed across cue types) from the mean for incongruent trials (Incongruent – Congruent). For both alerting and orienting effects, greater subtraction scores for RT indicate greater efficiency. In contrast, greater subtraction

scores for RT on executive conflict indicate increased difficulty with executive control of attention (Fan et al., 2005). Figure 21d summarizes the computation of the scores.

5.3 Accuracy of the Edge Weights

With the R package *bootnet* (Epskamp, Borsboom, & Fried, 2018), we bootstrapped confidence regions of the edge weights by using a non-parametric approach and sampling data with 1,000 replacements to estimate the accuracy of the graphical LASSO network. The edges were reasonably stable, and most edges exhibited values significantly different than zero (see Figure 22).

5.4 Centrality and Bridge Centrality Metrics and their Stability

We estimated the expected influence centrality indices to gauge each node's importance in the regularized GGM (Epskamp et al., 2018). This index quantifies the cumulative importance of each node and describes the sum of the edge weights attached to this node, considering both positive and negative values (Robinaugh et al., 2016). Hence, higher values indicate greater centrality in the network and so greater importance. The values are plotted in Figure 23. The plot represents the raw expected influence value of each node.

To quantify the importance of each node in terms of the cross-associations between nodes belonging to our four clusters of interest, we estimated the bridge expected influence, which is the sum of the edge-weight values connecting a given node to all nodes in the other clusters (Jones et al., 2019). The plot is available in Figure 24.

We then evaluated the stability of the centrality metrics by implementing a subset bootstrap procedure (Costenbader & Valente, 2003). To do so, we repeatedly correlated the centrality metrics of the original dataset with the metrics calculated from a subsample of participants missing via person-dropping bootstraps as implemented in the R package *bootnet* (Epskamp et al., 2018). If correlation values decline substantially as participants are removed, then this centrality index would be considered less stable. We set the bootstraps to 1000. Results indicated that both expected influence and bridge expected influences estimated are highly stable (see Figure 25). We also calculated the centrality stability correlation coefficient (CS-coefficient) to quantify the effects of this person-dropping procedure. The CS-coefficient represents the maximum proportion of participants that can be dropped while maintaining 95% probability that the correlation between centrality metrics from the full data set and the subset data are at least .70. Based on a simulation study (Epskamp et al., 2018), a minimum CS-coefficient of .25 (and preferably $\geq .50$) is recommended for interpreting centrality indices. In the present dataset, the CS-coefficients were .75 for the expected influence and the bridge expected influence.

Table 7. Corresponding DSM-5 symptoms for major depression disorder and generalized anxiety. Nodes in the network model are labelled using the corresponding symptom labels (in italics)

Disorder	Corresponding symptoms
Major Depression Disorder	<i>MDD1</i>. Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad, empty, hopeless) or observation made by others (e.g., appears tearful). <i>MDD2</i>. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day <i>MDD3</i>. Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month) or decrease or increase in appetite nearly every day. <i>MDD4</i>. Insomnia or hypersomnia nearly every day. <i>MDD5</i>. Psychomotor agitation or retardation nearly every day. <i>MDD6</i>. Fatigue or loss of energy nearly every day. <i>MDD7</i>. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt. <i>MDD8</i>. Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day. <i>MDD9</i>. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.
Generalized Anxiety Disorder	<i>GAD A</i>. Excessive anxiety and worry (apprehensive expectation), occurring more days than not for at least 6 months, about a number of events or activities (such as work or school performance). <i>GAD B</i>. The individual finds it difficult to control the worry. <i>GAD C</i>. The anxiety and worry are associated with three (or more) of the following six symptoms (with at least some symptoms having been present for more days than not for the past 6 months): <i>GAD C1</i>. Restlessness or feeling keyed up or on edge. <i>GAD C2</i>. Being easily fatigued. <i>GAD C3</i>. Difficulty concentrating or mind going blank. <i>GAD C4</i>. Irritability <i>GAD C5</i>. Muscle tension <i>GAD C6</i>. Sleep disturbance (difficulty falling or staying asleep, or restlessness, unsatisfying sleep).

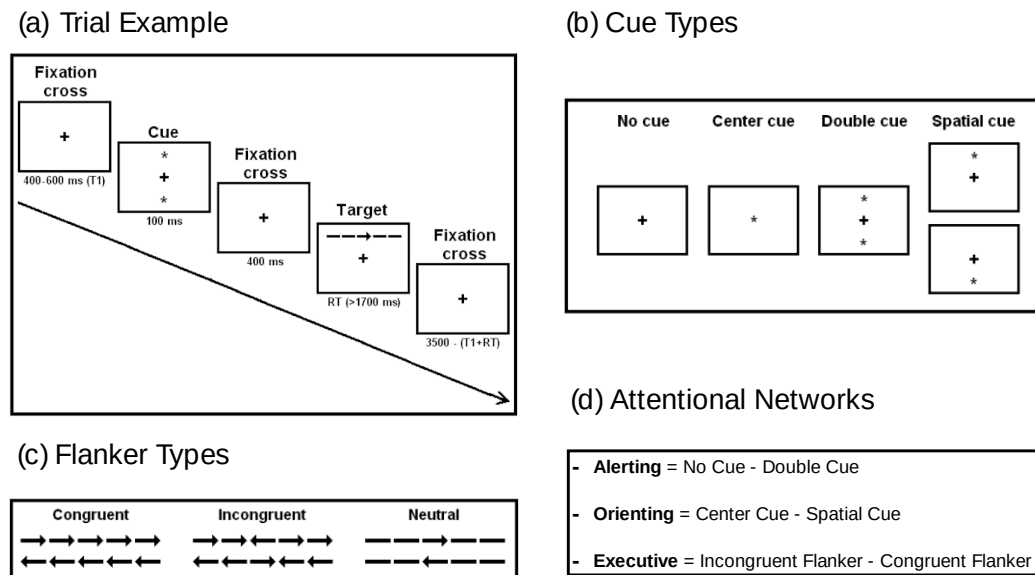
Note. Corresponding node's labels appears in italics. Corresponding BDI-II and GAD-7 items are in bold.

Table 8. GAD and MDD DSM-5 Diagnostic Criteria and corresponding BDI-II and GAD-7 items

BDI and GAD items	DSM-5 Diagnostic Criteria												
	Depressed Mood	Interest or Pleasure Loss	Appetite changes	Sleep problems	Agitation	Fatigue or Energy Loss	Worthlessness or guilt	Concentration difficulties or indecisiveness	Suicidal thoughts	Excessive anxiety and worry	Difficulties to control worry	Irritability	Muscle Tension
BDI 1: Sadness	X												
BDI 2: Pessimism	X												
BDI 4: Loss of Pleasure		X											
BDI 5: Guilty feelings							X						
BDI 9: Suicidal Thoughts									X				
BDI 10: Crying	X												
BDI 11: Agitation					X								
BDI 12: Loss of Interest		X											
BDI 13: Indecisiveness								X					
BDI 14: Worthlessness							X						
BDI 15: Loss of Energy						X							
BDI 16: Change in sleep				X									
BDI 18: Change in appetite			X										
BDI 19: Concentration difficulties								X					
BDI 20: Tiredness or Fatigue						X							

GAD 1: Nervosity, anxiety and tension							X
GAD 2: Difficulty to control the worry						X	
GAD 3: Excessive worry					X		
GAD 4: Difficulty to relax, tension							X
GAD 5: Agitation	X						
GAD 6: Irritability						X	
GAD 7: Apprehensive expectation and fear					X		

Figure 21. Description of Attention Network Task (ANT)



Note. (a) a trial example; (b) the four possible cues; (c) the six possible targets; (d) the scores computation. Adapted from Fan et al. (2002).

Figure 22. Bootstrapped confidence intervals of estimated edge weights for the graphical lasso network. The red line indicates the sample values. The dark line indicates the bootstrapped mean values.

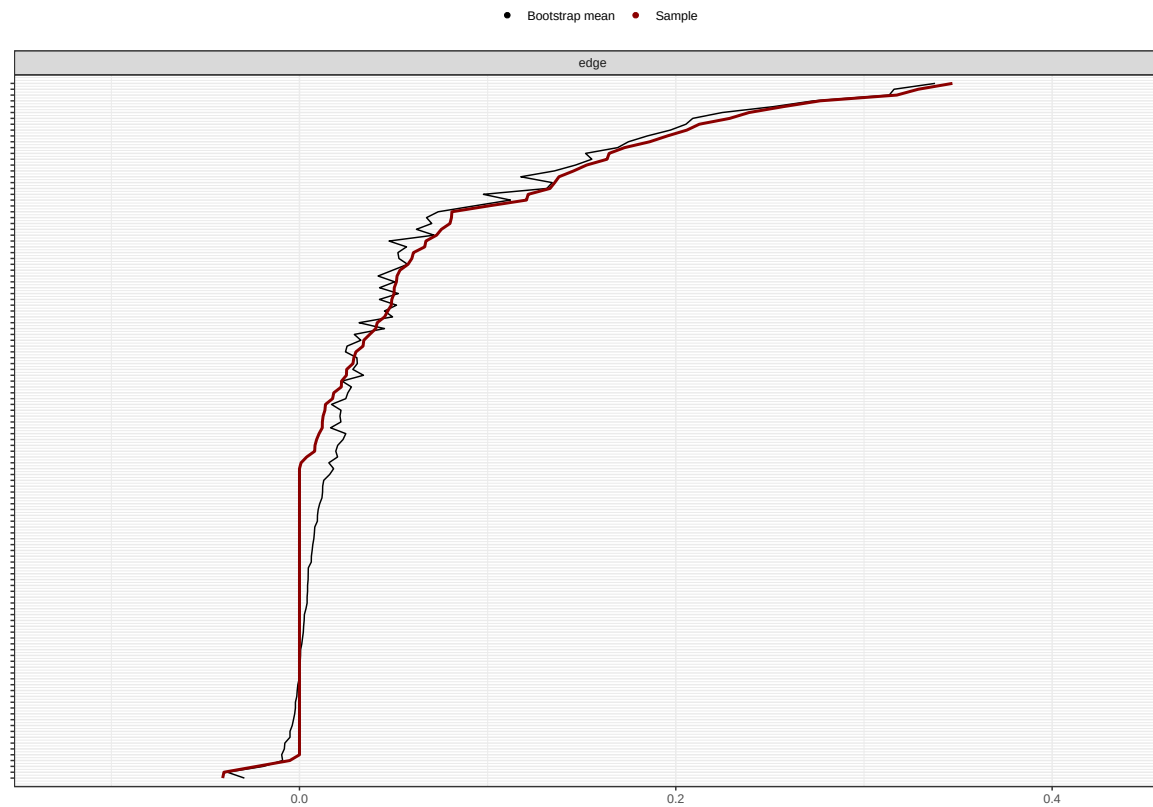


Figure 23. Expected influence estimates of the graphical Gaussian model

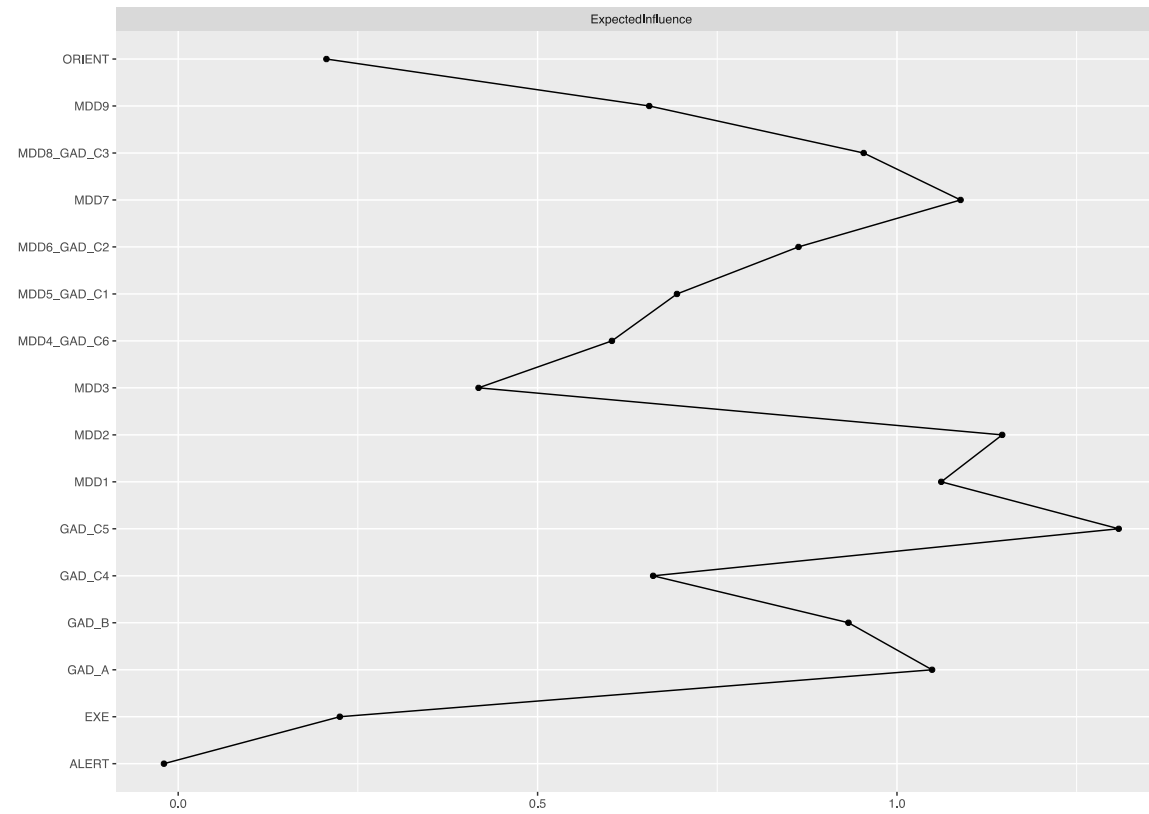


Figure 24. Bridge expected influence estimates of the graphical Gaussian model

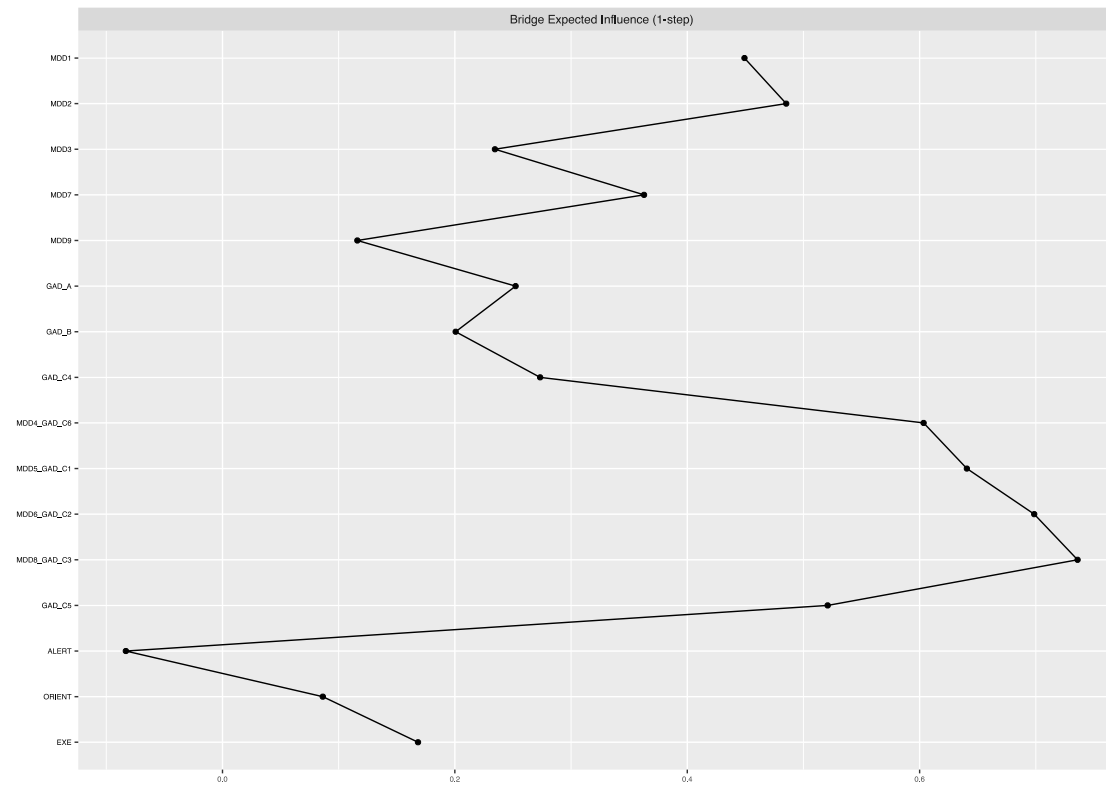
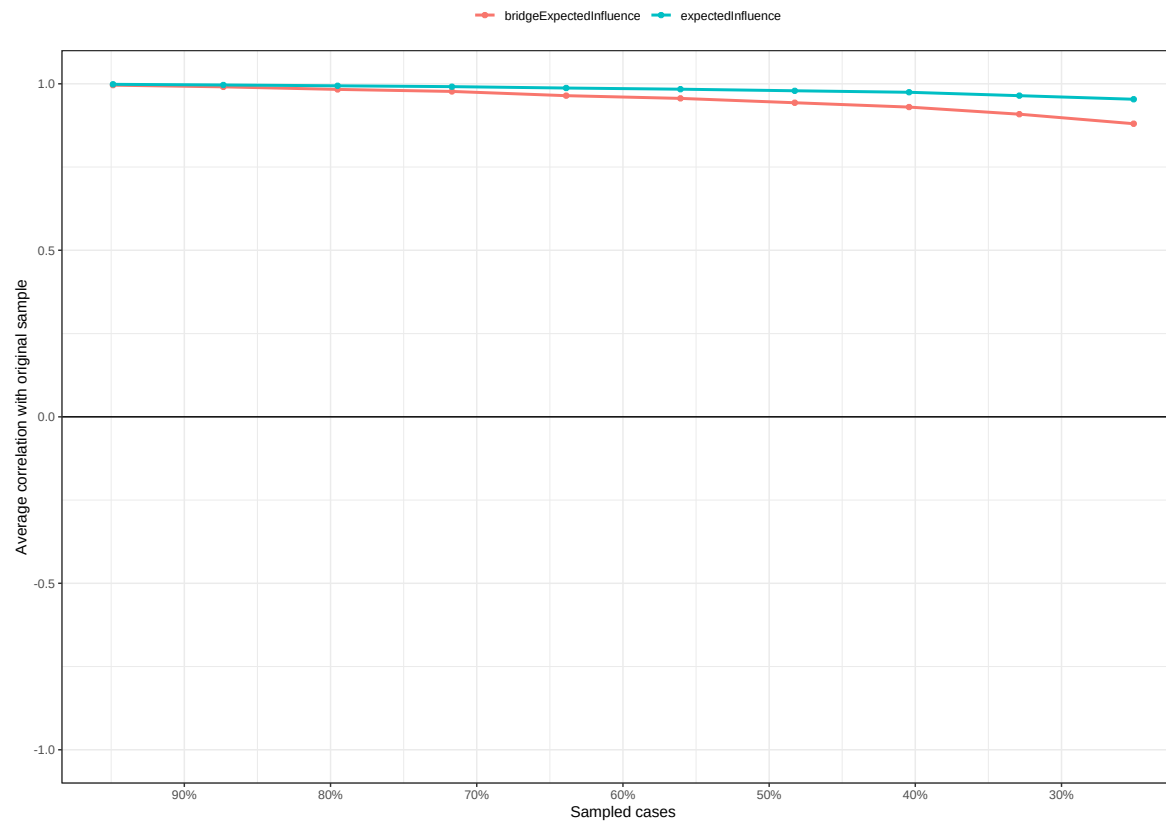


Figure 25. Average correlation between the centrality and bridge centrality indices (i.e., expected influence and bridge expected influence) of the network estimation sampled with persons dropped and the original sample.



Chapitre 7. On the executive processes impairments in patients with co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder

Abstract

Background. Major Depression Disorder (MDD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD) often co-occur, but the neurocognitive mechanisms underlying this co-occurrence remain unclear. A range of studies has shown executive dysfunction in patients with GAD and MDD. In the literature, unidimensional and multicomponent conceptualizations of executive functions co-exist. However, uncertainties remain as to the nature of the executive impairments in patients with co-occurring MDD and GAD.

Methods. Based on Miyake's seminal model, we examined the difference between the three executive functions, namely shifting, inhibition, and updating, in patients with co-occurring MDD and GAD ($n = 30$), MDD only ($n = 30$), GAD only ($n = 30$), or neither MDD nor GAD ($n = 30$).

Results. Patients with co-occurring MDD and GAD exhibited more severe impairments in the updating than those with GAD. With the exception of this result, there were no other differences between groups.

Conclusions. Our results do not show any executive dysfunctions when considering the fragmentation of executive functions into three distinct functions in the GAD, MDD, MDD/GAD patients compared to the controls. These results indicate the need to continue questioning the meaning of a unidimensional or multicomponent approach to executive functions.

Reference

Coussement, C, & Heeren, A. (in preparation). On the executive processes impairments in patients with co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder.

On the executive processes impairments in patients with co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder

1. Introduction

The co-occurrence of anxiety and depression is very frequent. Half of the people diagnosed with a generalized anxiety disorder (GAD) or major depressive disorder (MDD) simultaneously meet the criteria for the other disorder (Ruscio et al., 2017). The comorbidity between anxiety and depression has multiple negative impacts on social, professional, and health care (Dold et al., 2017; Zhou et al., 2017). In both anxiety and mood disorders, a recurring complaint from patients concerns cognitive difficulties concentrating, adapting to novelty or change, or making decisions.

In everyday life, the individual uses a series of high-level cognitive functions, mainly executive functions, to adapt to environmental contingencies. Executive functions are high-level cognitive processes that refer to an individual's ability to actively maintain task goals and goal-related information and use it to influence lower-level processing (Friedman & Miyake, 2017; Miyake & Friedman, 2012). They play a central role in a multitude of everyday situations, including planning, making decisions, resisting interference, stopping an automatic response to adapt to a new situation, moving from one task to another despite their differences, as well as maintaining, manipulating, or updating information in working memory (Banich, 2009; Diamond, 2013; Friedman & Miyake, 2017). Since Miyake and colleagues' seminal model (2000), there has been a consensus on the existence of the three assumedly distinct yet complementary executive functions: inhibition, shifting, and updating (Diamond, 2013; Lehto et al., 2003; Miyake et al., 2000). Inhibition refers to the ability to reject or inhibit a dominant or automatic response deliberately. Shifting designates the change from one mental state, operation, perspective, or task to another. It involves disengagement from irrelevant tasks to the action in progress followed by engagement in more appropriate tasks. Updating depicts the ability to follow and update representations in working memory. It involves two steps: controlling and coding the relevance of the incoming information to the current task and revising and replacing old working memory items with new ones that are more appropriate to the context (Morris & Jones, 1990).

With regard to anxiety and depression, research suggests that both patients with anxiety or depression exhibit deficits in executive functions. These cognitive difficulties prevent them from reacting quickly or adequately to the demands of the ongoing task. Some studies have attempted to investigate executive deficits by specific functions (i.e., inhibition, shifting, updating). These studies have shown that anxious and depressed individuals present

broad and varied executive deficits (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011; Hammar & Årdal, 2009; LeMoult & Gotlib, 2019; Snyder, 2013; Wang et al., 2020).

However, little research has dared to understand the cognitive specificities of GAD, MDD, and MDD/GAD. To date, few studies have sought to understand the executive deficits in MDD with and without comorbid anxiety disorders. Only two studies have shown more severe cognitive impairment in co-occurring MDD and GAD patients compared to MDD patients (Basso et al., 2007; Lyche et al., 2011). The others found no significant difference between groups (Castaneda et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2009). Only one recent study (Coussement et al., 2021) compared the three attentional networks (i.e., alerting, orienting, executive control) from Posner's attention model in people with GAD, MDD, MDD/GAD, or free of any diagnosis. They found that patients with co-occurring MDD and GAD exhibited significantly worse performance for the executive control network than patients with MDD or GAD only; these latter exhibiting themselves significantly worse performance than the participants without MDD and GAD. All together, these results thus call for a staging approach to the executive control impairments in co-occurring MDD and GAD.

However, unlike in the Miyake's model (2000), in the Posner's model (1990; 2012), the executive component refers to a unidimensional construct called executive control. The staging principle is commonly used and recognized in the medical field (e.g., Atlantis et al., 2020; Feinstein & Wells, 1990). It refers to the principle that the more severe a patient's pathology, the greater the functional impairment. This principle holds that a mutual reinforcement of the symptoms of each of the disorders has a more significant detrimental impact (physically or mentally) than the symptoms of a single disorder (e.g., Addington et al., 2019; Atlantis et al., 2020; for mental health, see Bokma et al., 2020; Cramer et al., 2010; Kleiman & Riskind, 2012).

To date, no study has compared the executive performance of GAD, MDD, MDD/GAD and control participants in the same experimental design with the fragmentation of executive functions as described by Miyake and colleagues. In our previous works (Coussement et al., 2021), we called for a staging approach to the executive impairments in MDD, GAD, and their co-occurrence. However, no study has tested this principle considering inhibition, shifting and updating. In this study, we thus want to overcome this limitation and examine whether a staging effect would also emerge using Miyake's tripartite model of executive functions and, if so, whether specific executive functions would be more impacted than others.

2. Method

2.1 Participants

The sample consisted of 120 participants (72,5% women): 30 qualifying for the DSM-5 diagnosis of GAD, 30 MDD, 30 comorbid MDD/GAD, and 30 healthy controls (HC). We recruited all the participants in Beau Vallon Psychiatric Hospital and via flyers and listservs posted to the Uclouvain community. Exclusion criteria included neurological antecedents, pregnancy, cardiovascular disease, uncorrected visual impairments, and insufficient knowledge of the French language. These criteria were checked through a medical interview and an evaluation of DSM-5 mental disorders (Zimmerman, 2013) via The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). A certified CBT therapist completed all the interviews. HC were recruited through the institutional volunteer pool. Their absence of current psychiatric symptomatology was checked using the DSM-5 criteria interview. Participants' characteristics appear in Table 9.

The Ethical Committee of the Medical School of the Université Catholique de Louvain (Belgium) approved the research, which followed the Declaration of Helsinki. Participants provided informed consent, were fully debriefed upon completion.

2.2 Measures

2.2.1 Descriptive measures

To best characterize our sample, participants completed the Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1998) and the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7; Spitzer et al., 2006). The BDI-II is a 21-item self-reported questionnaire measure of symptoms of depression. The GAD-7 is a 7-item self-reported questionnaire measuring generalized anxiety disorder symptoms. We used the validated French version of these scales (BDI, Beck et al., 1998; GAD, Micoulaud-Franchi et al., 2016). Respective Cronbach's alphas among the current sample were .94 for BDI-II and .91 for GAD-7.

2.2.2 Neuropsychological assessment of the executive functions

Selection of the executive tasks. We chose one executive task for each of the three functions (i.e., shifting, inhibition, updating). Due to time constraints with patients, it was impossible to administer all nine tasks of Miyake & Friedman (2012) used. Based on Miyake

and Friedman's (2012) model, we chose the tasks with the highest loading factor values on the common executive factor.

This procedure resulted in the following tasks: Number-Letter, Stop-Signal, and Letter-Memory.

Shifting. To assess shifting, we used the Number-Letter task (Rogers & Monsell, 1995). In this task, the subject saw a pair composed of a number and a letter (e.g., 8A) in one of the four quadrants (left-up, right-up, left-down, right-down) present on the screen. Each pair was presented on the screen for 4000ms or until the subject responds. In all three parts of the task, the subject answered by pressing two keys on the keyboard, one on the left or one on the right. If this pair of number-letters appeared in the top two boxes, the participant had to judge whether they were even or odd. If this pair of number-letters appeared in the two lower boxes, the participant had to decide whether it is a consonant or a vowel. In part A, the subject needed to focus only on the numbers and categorize them. In part B, the subject should focus only on the letters. These first two parts (i.e., A and B) were composed of 48 trials and non-executive. In the third part, the subject always categorized the numbers as even or odd if they appeared above and the letters as consonants or vowels if they appeared below. The difficulty with Part C is that the stimulus appeared alternately up and down in a clockwise direction. That was, two trials appear at the top, followed by two trials at the bottom. When the number-letter pair appeared in the two upper quadrants, the number was categorized. When it appears in the bottom two quadrants, it was a matter of categorizing the letter. This third part (i.e., C), composed of 96 trials, is executive. Figure 26 depicts the Number-Letter Task.

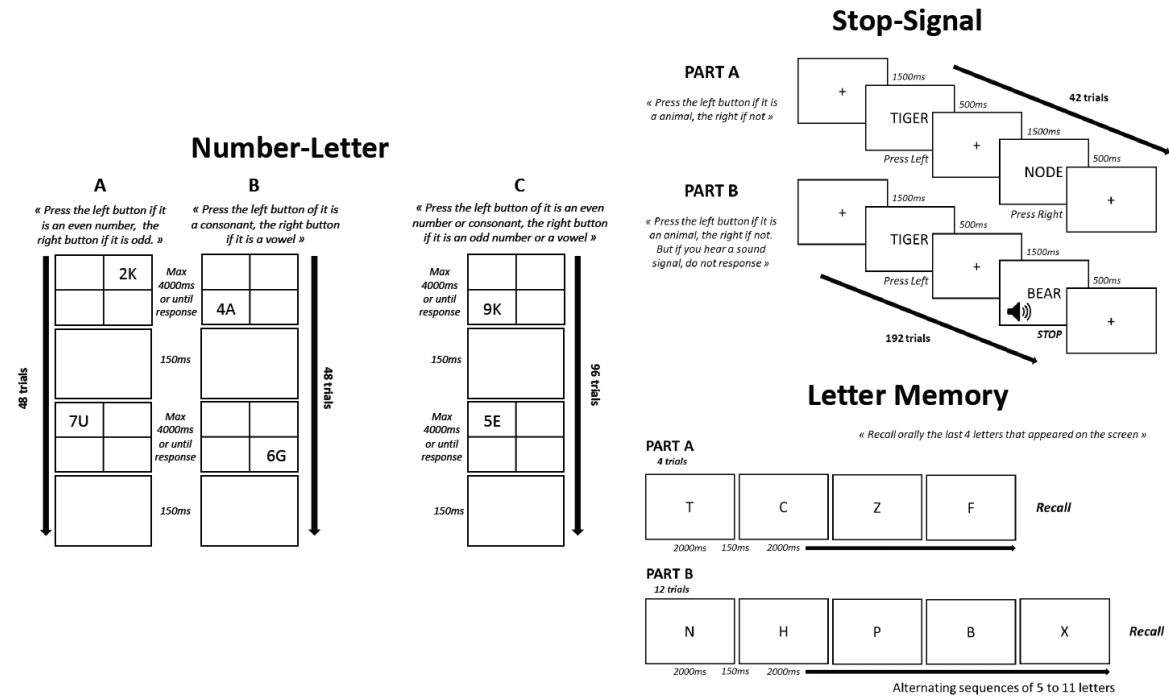
Based on these three parts, we computed an accuracy index and an executive reaction time index. We computed the accuracy index by subtracting the mean percentage of correct answers for the non-executive parts from the mean percentage of correct answers in the executive part ($C - [(A+B)/2]$). We computed the reaction time index by subtracting the mean reaction times for the non-executive parts from the mean reaction times for the executive part ($C - [(A+B)/2]$). According to Miyake and colleagues (2000), this task's executive reaction time index represents the shifting index. We used the shifting index and the accuracy index as dependent variable in the analyses.

Inhibition. Inhibition was assessed via the Stop-Signal task (Logan, 1994) that comprises two parts. In the first part, participants saw an animal or object name appeared on the screen for a maximum of 1500ms or until a response was recorded. The experimenter asked the participant to press the left button as quickly as possible if it is an animal and on the right button if it is an object. The subject answered using two keyboard keys located on the left and right. The names of animals and objects had been controlled previously about length and frequency. In the second part of the task, the subject had to categorize whether it is an animal or not, as in part A. However, if a sound signal appeared just after the word was presented, the subject had to inhibit the answer. Part A is non-executive and consists of 48 trials. Part B is executive and consists of 196 trials. Each test was separated from a screen with a fixation cross for 500ms. Figure 26 depicts the Stop-Signal Task.

The interval between the stimulus and the sound was computed individually based on the mean reaction time in part A-minus 225ms. This computation was taken directly from the article by Miyake et al. (2000). We computed the accuracy index by subtracting the average percentage of correct answers for the non-executive part A from the percentage of correct answers for the executive part B (B-A). We computed the RT index by subtracting the average reaction times for correct answers in the non-executive part A from the average reaction time for correct answers in the executive part B (B-A). We computed an inhibition index based on the number of responses recorded in the stop-signal trials. It is, therefore, the number of times the person responded when they should have abstained. We used the RT index and the inhibition index as dependent variable.

Updating. To assessed updating, we used the Letter Memory task (Morris & Jones, 1990). Two parts composed the Letter-Memory task: a first non-executive part consisting of four trials and a second executive part consisting of twelve trials. In both parts (i.e., A and B), the subject saw a series of letters appearing in the center of the screen, one by one, during 2000ms. At the end of the sequence, they had to recall orally the last four letters that were appeared. In the first part, the subject saw only four letters, so he recalled all four of them. In the second part, the subject saw between five and eleven letters (i.e., 5-7-9-11) and had to update the information in working memory to restore only the last four letters seen (without knowing the length of the sequence in advance). The number of letters presented varies randomly but so that each subject had the same number of sequences of the same length. Figure 26 depicts the Letter-Memory Task. We computed the accuracy index by subtracting the correct answers in part A from the correct answers in part B (B-A). This updating index was then used as dependent variable. For this task, no reaction times were recorded.

Figure 26. Description and illustration of the three executive tasks



Note. Number-Letter is the task assessing shifting. Stop-signal is the task assessing inhibition. Letter-Memory is the task assessing working memory.

2.3 Procedure

First, participants received the study's information and signed the informed consent. Then, they completed the medical interview assessing exclusion criteria, the DSM-5 criteria of GAD and MDD, the BDI-II, and the GAD-7. Each participant was then provided with the instructions of the first executive tasks. We counterbalanced the order of the executive tasks by systematic randomization. Each subject performed all three executive tasks, albeit in a different order. All executive tasks were adapted from Miyake and colleagues (2000), programmed, and presented via E-Prime 2.0 Professional® (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA). The distance between the participant's eyes and the screen was around 50 centimeters. The session was administrated individually in a dimly lit and quiet room. At the end of the experiment, they were fully debriefed about the study and encouraged to ask their questions. According to the ethical approval, only HC, and not inpatients, received ten euros compensation. This study was included in a larger project exploring the neurocognitive processes in GAD and MDD comorbidity.

2.4 Data Preparation and Data Analysis

2.4.1 Data Reduction

Data for three participants (one GAD, one MDD, and one HC) had to be removed from the database because their response scores were extreme (i.e., three standard deviations below or above the average of their group) or incomplete. Therefore, analyses were carried out on the four groups respectively (29 GAD, 29 MDD, 30 MDD/GAD, 29 HC).

2.4.2 Statistical Analyses

All statistical analyses were performed using SPSS® version 25.0 (SPSS Inc.). We examined potential group differences in clinical severity and demographics through separate one-way analyses of variance (ANOVAs). Given the multivariate nature of the dataset, the differences in the three executive functions (i.e., inhibition, shifting, updating) were probed via a one-way multivariate analysis of covariance (MANCOVA), including the executives scores (reaction time and accuracy) as dependent variables and the four groups as a fixed factor, while simultaneously controlling for education level (given the presence of a significant difference between groups in terms of education level; see below). For each analysis, the significance level was set at an alpha level of .05 (bilateral). Univariate ANCOVAs followed-up significant multivariate effects. Bonferroni-corrected t-tests were

used to examine post hoc comparisons while controlling for multiple comparison. Effect sizes are reported in the form of partial eta-squared (η^2_p). We also computed two-tailed Pearson correlations (while controlling for education) to explore the relations between the executive scores and the levels of anxiety and depression symptoms (i.e., GAD-7 and BDI-II scores).

3. Results

3.1 Group Description

As shown in Table 9, the four non-matched groups did not significantly differ in age and gender. However, there was a significant difference in terms of years of education between groups.

Moreover, the clinical groups reported significantly higher levels of symptomatology (see Table 9). The GAD and MDD/GAD groups showed significantly higher scores on the GAD-7 than the MDD and HC groups, thus confirming the severity of the anxiety symptoms within those two groups. In contrast, the MDD and MDD/GAD groups reported significantly higher scores on the BDI-II than the GAD and HC groups, thus endorsing the severity of the depression symptoms within those two groups.

Table 9. Participant's characteristics as a function of disorder groups (SD in parentheses)

	Control (n = 29)	GAD (n = 29)	MDD (n = 29)	GAD/MDD (n = 30)	F or χ^2
Age	28.69 (7.90)	28.62 (10.99)	35.07 (14.80)	32.97 (7.30)	2.64 ^a
%Female	75.9	79.3	55.2	80	2.06 ^b
Education	17.14(1.82)	14.31(3.24)	12.69(2.40)	12.57(2.76)	19.37 ^{a*}
BDI-II	5.34(4.53)	13.00(4.22)	26.48(7.72)	34.13(12.66)	75.70 ^{a*}
GAD-7	2.28(1.96)	12.31(3.90)	8.52(5.47)	14.07(4.53)	45.18 ^{a*}

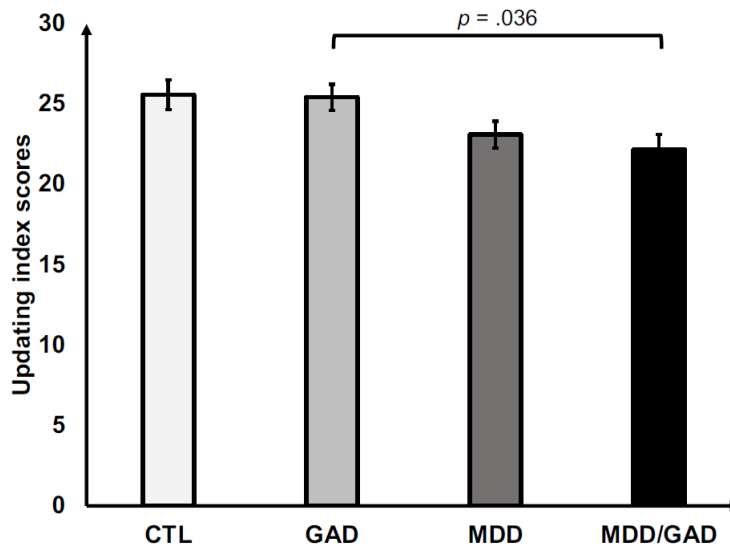
Note. GAD = Generalized Anxiety Disorder; MDD = Major Depressive Disorder; GAD/MDD = Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder. Education level was assessed according to the number of years of education completed since starting primary school. BDI-II, Beck Depression Inventory (2nd edition); GAD-7, Generalized Anxiety Disorder 7-items; ^a Value for $F(3, 116)$; ^b Value for $\chi^2(3, N= 117)$; * $p < 0.01$.

3.2 Differences in the executive functions

The MANCOVA³ revealed no significant multivariate main effect of Group, Wilks' $\lambda = .88$, $F(9, 267) = 1.65$, $p = .102$, $\eta^2 = .04$. The univariate ANCOVAs showed a significant group difference for the shifting reaction time, $F(4, 116) = 2.70$, $p = .034$, $\eta^2 = .09$, and for the updating, $F(4, 116) = 5.98$, $p < .001$, $\eta^2 = .176$. There were no significant differences between groups for the shifting accuracy, $F(4, 116) = 2.34$, $p = .06$, $\eta^2 = .08$, for the inhibition reaction time, $F(4, 116) = .23$, $p = .92$, $\eta^2 < .01$, and for the inhibition index (i.e., percentage of failed inhibition), $F(4, 116) = .75$, $p = .56$, $\eta^2 = .03$.

Follow-up Bonferroni-corrected t-tests revealed only that the MDD/GAD group exhibited significantly higher scores for the updating, and thus higher impairments in this function, than the GAD ($p = .036$) group, but did not differ from the MDD group ($p = 1$) and HC group ($p = .162$). However, no significant differences were found for any of the groups for inhibition (all p s $> .572$) and shifting (all p s $> .139$). Figure 27 shows the updating scores of each group.

Figure 27. Comparison of the updating scores in the four groups controlling for education level



Note. Error bar show the standard error of the mean. Covariate appearing in the model are evaluated as education level. GAD = Patients with GAD, MDD = Patients with MDD, MDD/GAD = Patients with co-occurring MDD and GAD.

³ Our data follow a normal distribution.

3.3 Relations between the clinical severity and the executive functions indices

As depicted in Table 10, there was no correlation between the level of anxiety and depression symptomatology and the executive scores for inhibition, shifting, and updating. Furthermore, the different executive functions do not correlate between them.

Table 10. Pearson correlations between the three executive functions and clinical severity.

	Inhibition	Shifting	Updating
BDI-II	0.09	.292	-.269
GAD-7	.08	.139	-.066
Inhibition	1	.159	-.204
Shifting		1	-.336
Updating			1

Note. These correlations include the level of education as a covariate. BDI-II = Beck Depression Inventory (2nd edition), GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale.

4. Discussion

The first goal of this study was to compare the differences between GAD, MDD, MDD/GAD, and healthy controls according to the three main executive functions. In line with our previous study (Coussement et al., 2021), we examined the extent to which individuals with co-occurring MDD and GAD exhibited greater executive impairments than patients with MDD or GAD solely.

We found that patients with co-occurring MDD and GAD showed worse performance on the updating task than patients with GAD. Besides this unique significant difference, the results of inhibition, shifting, and updating were not different between groups. These data partially confirm previous studies; the severity of the disorder and comorbidity are associated with executive deficits (Basso et al., 2007; Lyche et al., 2011) but only for the updating component. Although this observation may seem at odds with earlier studies (e.g., Basso et al., 2007; Coussement et al., 2021; Lyche et al., 2011), they dovetail with other studies (Castaneda et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2009) reporting the absence of executive impairments in patients with MDD when the executive functions are fragmented.

One may of course wonder about the discrepancy between the results emerging from studies wherein the executive functions are fragmented from those wherein they are not. This perspective can be explained by the difference between efficiency and performance of executive processes. The results previously found in terms of unidimensional executive control reflected difficulties related to executive control efficiency. However, in Miyake and colleagues' model, the executive indices representing the three executive functions are related to both efficiency and performance. However, models of anxiety (e.g., Eysenck and colleagues, 2011) point to depletion of executive control efficiency but not performance. The Miyake executive indices used in this study represent performance deficits primarily; likely, GAD, MDD, and MDD/GAD individuals do not suffer from performance deficits for the executive functions. Additional analyses based on reaction times and more specifically on the computation of a speed accuracy trade-off considering both reaction times and the proportion of correct responses did not reveal any executive deficits for the inhibition or the shifting component of the executive functions. Moreover, there was no group-difference regarding the efficiency of executive functions. However, given the results of a previous study (Coussemment et al., 2021), we could have expected to find a deficit related to the efficiency of executive control following a staging principle depending on the anxiety and depression severity. Since one of the tasks used by Miyake to measure inhibition is based on a flanker principle, we might have thought that we would find this staging principle linked to the efficiency of the inhibition function, which did not occur in this study using the Stop-Signal task. Yet, one cannot exclude that the stop-signal task does not provide a pure assessment of executive efficiency as does the flanker-based task.

Moreover, several psychometric problems might also be at play when discussing measures of executive function (e.g., Suchy et al., 2017). On the one hand, a central element is the impurity of the tasks. A task cannot precisely measure one executive function. It results from an entanglement of cognitive processes that allow the accomplishment of an action or goal. Because of task impurity, multiple tasks assess the same cognitive function but may not yield the same results. It is, therefore, possible that the tasks chosen did not measure the executive deficits present in anxiety and depression. Secondly, uncertainties persist about the metric quality of the executive tasks (e.g., Suchy et al., 2017). The modest internal consistency and the limited construct stability of executive tasks are psychometric problems often reported in the literature (e.g., Suchy et al., 2015). Furthermore, several differences in terms of reliability of executive tasks are observed between normal and clinical populations (e.g., Piovesana et al., 2015).

Several questions remain open regarding the understanding of the role and nature of executive functions in affective disorders. Although the study's cross-sectional nature has many advantages (Spector, 2019), it fails to capture the causal links and prognostic value of executive deficits in the course of these pathologies. Longitudinal studies are needed to further explore the stability and temporal dynamics of executive functions. Based on the current studies, we do not know if they should be considered as stable traits or fluctuating states. In the same way, they do not decide if the dysfunction precedes or follows the onset of the mental disorder. Future studies focusing on dynamic changes over time will help

answer these questions. A recent study showed that executive abilities were a risk factor for the onset of a generalized anxiety disorder nine years later (Zainal & Newman, 2018). The impact of the order of emergence of disorders remains an unresolved issue. Some studies suggest that anxiety may precede depression in the cooccurrence of GAD and MDD (Starr & Davila, 2012; Winer et al., 2017), while others report greater stability of MDD (Curtiss et al., 2018). To our best knowledge, studies examining the cognitive impact of the first disorder onset in comorbidity are lacking. Does the severity of cognitive impairment vary according to the first disorder that appears? Are cognitive deficits more significant if the first disorder is MDD than if it is GAD? Boschloo and colleagues (2016) suggest that it would not be a particular disorder but the presence of specific key symptoms, like for example depressed mood or fatigue. Unfortunately, our study does not distinguish the impact of the order of onset of the disorders, which is an avenue to investigate in future studies.

Finally, in the current state-of-the-literature, results between studies showed difficulties in agreeing on the specific executive functions impaired in each disorder. The data are relatively inconsistent, but all point to an executive deficit of the different executive functions. This aspect questions the meaning of subdividing an executive factor into several sub-functions. Some researchers recommend using a composite score that allows for the computation of a general executive score computed tapping onto several executive tasks (Ettenhofer et al., 2006; Suchy et al., 2015). For example, Posner's attentional model (Petersen & Posner, 2012; Posner & Petersen, 1990) holds executive control as a single factor. Likewise, prominent contemporary model of psychopathology, like the p-factor (e.g., Caspi et al., 2014) and the c-factor (Abramovitch et al., 2021) approach also call for a general executive control deficit as a vulnerability factor to psychopathology. We thus question the added value of a multicomponent executive function approach (see also, Baddeley, 1986 for a similar discussions). As said before, we can question the metric quality of the tasks but also the sample size. The sample sizes were perhaps not large enough to ensure adequate statistical power, even though these sample sizes were sufficient in our previous study on attentional networks (Coussement et al., 2021).

Chapitre 8. A Network Approach to the Associations between Executive Functions, Symptoms of Generalized Anxiety, and Depression

Abstract

Background. Generalized Anxiety Disorder (GAD) and Major Depressive Disorder (MDD) are mental disorders that often coexist. Several studies showed that patients who suffer from the co-occurrence of these symptoms have deficits related to executive control. Although many studies have attempted to understand their articulation, questions remain regarding how GAD symptoms, MDD symptoms and the three executive functions (i.e., inhibition, shifting, and updating) interact. A central issue concerns whether executive functions are more associated with GAD-specific symptoms, MDD-specific symptoms, or symptoms common to both MDD and GAD.

Methods. We used network analysis to characterize the association between the three executive functions with symptoms specific to MDD, specific to GAD, and symptoms common to MDD and GAD.

Results. The three executive functions were only poorly connected to symptoms specific to GAD, specific to MDD and common to GAD and MDD. Symptoms common to MDD and GAD emerged as the most central symptoms, particularly fatigue and self-reported cognitive impairment.

Conclusion. Our study suggest that fatigue and self-reported cognitive impairment might act as bridging symptoms between generalized anxiety and depressive symptoms. None of the three executive functions emerged as playing this role.

Reference

Coussement, C., Hoebeke, Y., & Heeren, A. (in preparation). A Network Approach to the Associations between Executive Functions, Symptoms of Generalized Anxiety, and Depression.

A Network Approach to the Associations between Executive Functions, Symptoms of Generalized Anxiety, and Depression

1. Introduction

Co-occurrence between Major Depressive Disorder (MDD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD) is very prevalent (e.g., Ruscio et al., 2017). Because of the adverse consequences it causes, understanding the mechanisms that promote co-occurrence between symptoms of MDD and GAD is nowadays a primary concern (e.g., Dold et al., 2017; Hsu, 2015). In particular, this co-occurrence affects the course of the disorders and the effectiveness of both pharmacological and psychological treatment considerably (e.g., Dold et al., 2017).

Many patients with co-occurring MDD and GAD complain of cognitive impairments, including difficulty concentrating and coping. These cognitive difficulties are common to both disorders and are recognized as diagnostic criteria for GAD and MDD. Previous studies have shown the central role of executive control in both anxiety and depression (e.g., Eysenck & Derakshan, 2011; Hsu et al., 2015; Lyche et al., 2011).

Executive functions are high-level cognitive processes that refer to an individual's ability to actively maintain task goals and goal-related information and use it to influence lower-level processing (Friedman & Miyake, 2017; Miyake & Friedman, 2012). In the literature on executive functions, Miyake's model (2000; 2012) has dominated for several years. This model defines executive functions according to three executive components, namely, inhibition, shifting, and updating. Inhibition refers to the ability to reject or inhibit a dominant or automatic response deliberately (e.g., Miyake et al., 2000; 2012). Shifting designates the change from one mental state, operation, perspective, or task to another (e.g., Monsell, 1996). It involves disengagement from irrelevant tasks to the action in progress followed by engagement in more appropriate tasks. Updating depicts the ability to follow and update representations in working memory (e.g., Miyake et al., 2000; 2012). It involves two steps: controlling and coding the relevance of the incoming information to the current task and revising and replacing old working memory items with new ones that are more appropriate to the context (Morris & Jones, 1990).

Several authors have sought to understand the alterations of executive functions in anxiety, depression and the co-occurrence between MDD and GAD (e.g., Basso et al., 2007; Eysenck & Derakshan, 2011; Lyche et al., 2011; Snyder et al., 2013).

Some studies have investigated executive functions as a unidimensional factor (e.g., Coussemont et al., 2021; Lyche et al., 2011), while others have relied on the fragmentation of executive functions as established by Miyake and colleagues (2000; 2012; e.g., Snyder et

al., 2013; 2015). In general, the results are inconsistent across studies. Some studies refer to an executive deficit affecting all three executive functions (e.g., Snyder et al., 2013; Warren et al., 2021), while others point to a deficit in a specific function (e.g., Bloemen et al., 2018; Hallion et al., 2017).

One core problem with the available studies is that they have focused on comparing disorders as categories (e.g., Basso et al., 2007; Lyche et al., 2011). Most of the studies compared groups of patients according to a specific executive process. This kind of study hinders the understanding of symptom-to-symptom relationships and the bridging symptoms to understand the role of each in comorbidity. However, disorders are composed of symptoms and processes that can be articulated in a heterogeneous way. Each of these symptoms can therefore be associated differently with inhibition, shifting, and updating.

Furthermore, MDD/GAD comorbidity is characterized by symptoms specific to each syndrome and symptoms common to MDD and GAD. For example, depressed mood or loss of interest or pleasure are symptoms specific to MDD, while excessive worry or muscle tension, for example, are symptoms specific to GAD. These syndromes also share four common symptoms: sleep problems, fatigue, agitation, and difficulty in concentrating and making decisions. To date, no study examined whether the three executive processes are associated with symptoms specific to GAD, specific to MDD, or common to MDD/GAD.

In addition, current research fails to address whether conceptualizations of executive function as a unidimensional factor or as multicomponent are equivalent and thus refer to the same construct. In one of our recent studies (Coussement & Heeren, 2021), we showed, via a network analytic framework, that executive control considered as a unidimensional factor was strongly associated with symptoms common to GAD and MDD, but not with symptoms specific to either MDD or GAD. Particularly, sleep problems and fatigue emerged as hubs bridging executive control deficits and GAD and MDD symptoms.

Following our previous work, the present network study aims to understand the articulation of GAD-symptoms, MDD-symptoms, and the three executive processes. Particularly, we aimed at examining whether the executive functions fragmented into three sub-functions are more related—when controlling for any single possible other association in the model—to symptoms common to MDD and GAD than symptoms specific to either MDD or GAD. For instance, a given executive function (e.g., inhibition) might be related to a specific symptom, while another executive function (e.g., updating) might not be related to that same symptom. Finally, we investigate whether the pattern previously observed with executive control as a unidimensional factor corresponds to the pattern observed for one or all three executive functions: that is, to what extent would sleep problems and fatigue appear as a bridge symptom between executive difficulties and symptoms of GAD and MDD.

2. Method

2.1 Participants

We relied on an unselected sample of 347 Belgian French-speaking participants (76.7% women) from the general community and the Belgian “Beau Vallon” Psychiatric Hospital. Following guidelines for network analysis in psychopathology (Fried, 2016), we opted for an unselected sampling approach to avoid potential problems of range restriction that are likely among samples comprising only clinical or healthy volunteers. 9.5% of the sample met the diagnostic criteria for GAD, 7.8% met the diagnostic criteria for MDD, 15% met both GAD and MDD criteria, and 67.7% were free from MDD or GAD. Participants were between the ages of 18 and 63 ($M=26.93$, $SD=10.68$). Their years of education completed since primary school ranged from 3 to 22 ($M=14.23$, $SD=2.59$). Table 11 shows the demographic and psychopathology scale data for the entire sample and according to the GAD, MDD, and MDD/GAD diagnoses. The study was approved by the local Institutional Review Board. Each participant provided signed informed consent and was tested individually in a dim-lit laboratory setting.

Table 11. Participant’s demographic and psychopathological characteristics as function of disorders (SD in parentheses)

	Total (n = 347)	Control (n = 235)	GAD (n = 33)	MDD (n = 27)	GAD/MDD (n = 52)
Age	26.93 (10.68)	22.36 (5.05)	28.88 (10.80)	37.26 (14.78)	40.98 (10.79)
%Female	76.7	77.9	72.7	59.3	82.7
Education	14.23 (2.59)	15.26 (7.56)	14.18 (2.93)	12.63 (2.46)	12.40 (3.01)
BDI-II	14.42 (12.93)	8.60 (7.44)	12.45 (4.16)	28.07 (9.21)	34.87 (11.94)
GAD-7	6.37 (5.52)	3.74 (3.30)	11.45 (4.45)	9.00 (5.67)	13.67(4.59)

Note. GAD: Generalized Anxiety Disorder; MDD: Major Depressive Disorder; GAD/MDD: Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder. Education level was assessed according to the number of years of education completed since starting primary school. BDI-II, Beck Depression Inventory (2nd edition); GAD-7, Generalized Anxiety Disorder 7-items.

2.2 Materials and Measures

2.2.1 Symptoms measurement

We assessed MDD and GAD symptoms using the validated French version the 21-item Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1998) and the Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7; Micoulaud-Franchi et al., 2016). Their internal reliability was high in the present sample, with Cronbach's alphas of .95 and .91, respectively, for the BDI-II and GAD-7.

2.2.2 Neuropsychological assessment of executive components

Task selection. We assessed the shifting, inhibition, and updating components of executive functions. We chose one executive task for each of the three functions (i.e., shifting, inhibition, updating). Due to time constraints with patients, it was impossible to administer all nine tasks Miyake & Friedman (2012) used. Based on Miyake & Friedman's (2012) model, we chose the tasks with the highest loading factor values on the common executive factor.

Shifting. To assess shifting, we used the Number-Letter task (Rogers & Monsell, 1995). In this task, the subject saw a pair composed of a number and a letter (e.g., 8A) in one of the four quadrants (left-up, right-up, left-down, right-down) present on the screen. Each pair was presented on the screen for 4000ms or until the subject responds. In all three parts of the task, the subject answered by pressing two keys on the keyboard, one on the left or one on the right. If this pair of number-letters appeared in the top two boxes, the participant had to judge whether they were even or odd. If this pair of number-letters appeared in the two lower boxes, the participant had to decide whether it is a consonant or a vowel. In part A, the subject needed to focus only on the numbers and categorize them. In part B, the subject should focus only on the letters. These first two parts (i.e., A and B) were composed of 48 trials and non-executive. In the third part, the subject always categorized the numbers as even or odd if they appeared above and the letters as consonants or vowels if they appeared below. The difficulty with Part C is that the stimulus appeared alternately up and down in a clockwise direction. That is, two trials appear at the top, followed by two trials at the bottom. When the Number-Letter pair appeared in the two upper quadrants, the number was categorized. When it appears in the bottom two quadrants, it was a matter of categorizing the letter. This third part (i.e., C), composed of 96 trials, is executive. Figure 28 depicts the Number-Letter Task.

Based on these three parts, we computed an accuracy index and an executive reaction time index. We computed the accuracy index by subtracting the mean percentage of correct answers for the non-executive parts from the mean percentage of correct answers in the executive part ($C - [(A+B)/2]$). We computed the reaction time index by subtracting the mean

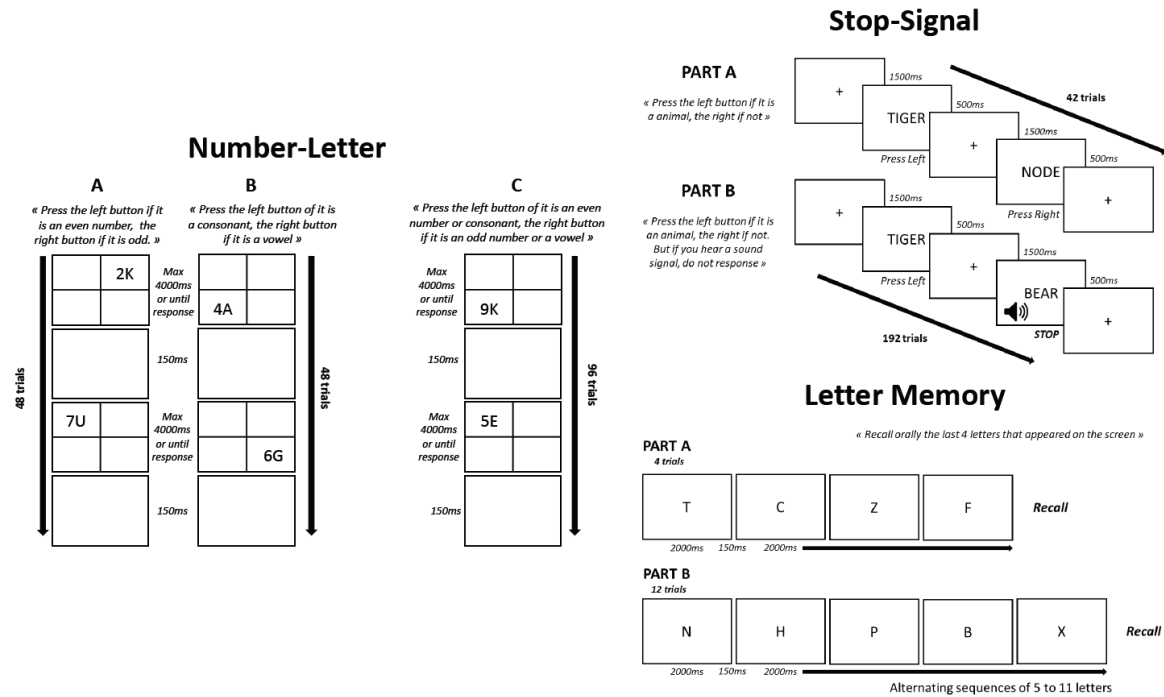
reaction times for the non-executive parts from the mean reaction times for the executive part ($C - [(A+B)/2]$). According to Miyake and colleagues (2000), this task's executive reaction time index represents the shifting index. This shifting index is therefore considered as dependent variable in the analyses.

Inhibition. Inhibition was assessed via the Stop-Signal task (Logan, 1994) that comprises two parts. In the first part, participants saw an animal or object name appeared on the screen for a maximum of 1500 ms or until a response was recorded. The experimenter asked the participant to press the left button as quickly as possible if it is an animal and on the right button if it is an object. The subject answered using two keyboard keys located on the left and right. The names of animals and objects had been controlled previously about length and frequency. In the second part of the task, the subject had to categorize whether it is an animal or not, as in part A. However, if a sound signal appeared just after the word was presented, the subject had to inhibit the answer. Part A is non-executive and consists of 48 trials. Part B is executive and consists of 196 trials. Each test was separated from a screen with a fixation cross for 500ms. Figure 28 depicts the Stop-Signal Task.

The interval between the stimulus and the sound was computed individually based on the mean reaction time in part A minus 225ms. This computation was taken directly from the article by Miyake et al. (2000). We computed the accuracy index by subtracting the average percentage of correct answers for the non-executive part A from the percentage of correct answers for the executive part B (B-A). We computed the RT index by subtracting the average reaction times for correct answers in the non-executive part A from the average reaction time for correct answers in the executive part B (B-A). We computed an inhibition index based on the number of responses recorded in the stop-signal trials. It is, therefore, the number of times the person responded when they should have abstained. According to Miyake et al. (2000), that number is the inhibition index used as dependent variable in statistical analyses.

Updating. To assess updating, we used the Letter-Memory task (Morris & Jones, 1990). Two parts composed the Letter-Memory task: a first non-executive part consisting of four trials and a second executive part consisting of twelve trials. In both parts (i.e., A and B), the subject saw a series of letters appearing in the center of the screen, one by one, during 2000 ms. At the end of the sequence, they had to recall orally the last four letters that were appeared. In the first part, the subject saw only four letters, so he recalled all four of them. In the second part, the subject saw between five and eleven letters (i.e., 5-7-9-11) and had to update the information in working memory to restore only the last four letters seen (without knowing the length of the sequence in advance). The number of letters presented varies randomly but so that each subject had the same number of sequences of the same length. Figure 28 depicts the Letter-Memory Task. We computed the accuracy index by subtracting the correct answers in part A from the correct answers in part B (B-A). This updating index was then used as dependent variable. For this task, no reaction times were recorded.

Figure 28. Description and illustration of the three executive tasks



Note. Number-Letter is the task assessing shifting. Stop-signal is the task assessing inhibition. Letter-Memory is the task assessing working memory.

2.3 Data Analysis Plan

2.3.1 Data preparation

Following our previous work (Coussement & Heeren, 2021), Symptoms corresponding to the DSM-5 criteria unique to MDD, unique to GAD, and common to MDD and GAD were respectively estimated from the BDI-II and GAD-7 by aggregating items reflecting the same corresponding criterion. Table 12 lists the corresponding DSM-5 symptoms for MDD and GAD, as in the DSM-5 (APA, 2013).

Table 12. Corresponding DSM-5 symptoms for major depression disorder and generalized anxiety.

Disorder	Corresponding symptoms
Major Depression Disorder	<i>MDD1</i>. Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad, empty, hopeless) or observation made by others (e.g., appears tearful). <i>MDD2</i>. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day <i>MDD3</i>. Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. <i>MDD4</i>. Insomnia or hypersomnia nearly every day. <i>MDD5</i>. Psychomotor agitation or retardation nearly every day. <i>MDD6</i>. Fatigue or loss of energy nearly every day. <i>MDD7</i>. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt. <i>MDD8</i>. Diminished ability to think or concentrate, <i>or</i> indecisiveness, nearly every day. <i>MDD9</i>. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.
Generalized Anxiety Disorder	<i>GAD A</i>. Excessive anxiety and worry (apprehensive expectation), occurring more days than not for at least 6 months, about a number of events or activities (such as work or school performance). <i>GAD B</i>. The individual finds it difficult to control the worry. <i>GAD C</i>. The anxiety and worry are associated with three (or more) of the following six symptoms (with at least some symptoms having been present for more days than not for the past 6 months): <i>GAD C1</i>. Restlessness or feeling keyed up or on edge. <i>GAD C2</i>. Being easily fatigued. <i>GAD C3</i>. Difficulty concentrating or mind going blank. <i>GAD C4</i>. Irritability <i>GAD C5</i>. Muscle tension <i>GAD C6</i>. Sleep disturbance (difficulty falling or staying asleep, or restlessness, unsatisfying sleep)

Note. Nodes in the network model are labelled using the corresponding symptom labels (in italics).

Table 13 details the procedure used to assemble the GAD-7 and BDI-II items as to whether they matched symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, or symptoms common to MDD and GAD.

For the executive components, we calculated three indices as described in the previous sections for each task. The inhibition index represents a percentage of error on trials where the subject had to inhibit the response. A high score represents performance difficulties. The shifting index represents the reaction time in a shifting situation. A high score represents poor efficiency. The updating index represents the number of correctly recalled responses. A low score represents poor performance.

This data preparation resulted in 16 variables (see Figure 31), each belonging to one of the four following categories: executive components, symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, or symptoms common to MDD and GAD.

For each variable, we examined whether normality was violated according to benchmarks of skewness > 2 and/or kurtosis > 7 (Curran, West, & Finch, 1996). None of the variables did.

2.3.2 Network Estimation

We estimated the network using a sparse Gaussian graphical model (GGM), which applies a graphical LASSO regularization (Epskamp et al., 2018) and the corresponding tuning parameter selected by minimizing the Extended Bayesian Information Criterion. In our GGM, nodes represented our 16 variables of interest and edges the regularized partial correlations between them.

2.3.3 Accuracy of the Edge Weights

With the R package bootnet (Epskamp et al., 2018), we bootstrapped confidence regions of the edge weights by using a non-parametric approach and sampling data with 1,000 replacements to estimate the accuracy of the graphical LASSO network. The edges were reasonably stable, and most edges exhibited values significantly different than zero — i.e., 95% confidence interval did not overlap with zero (see Figure 29).

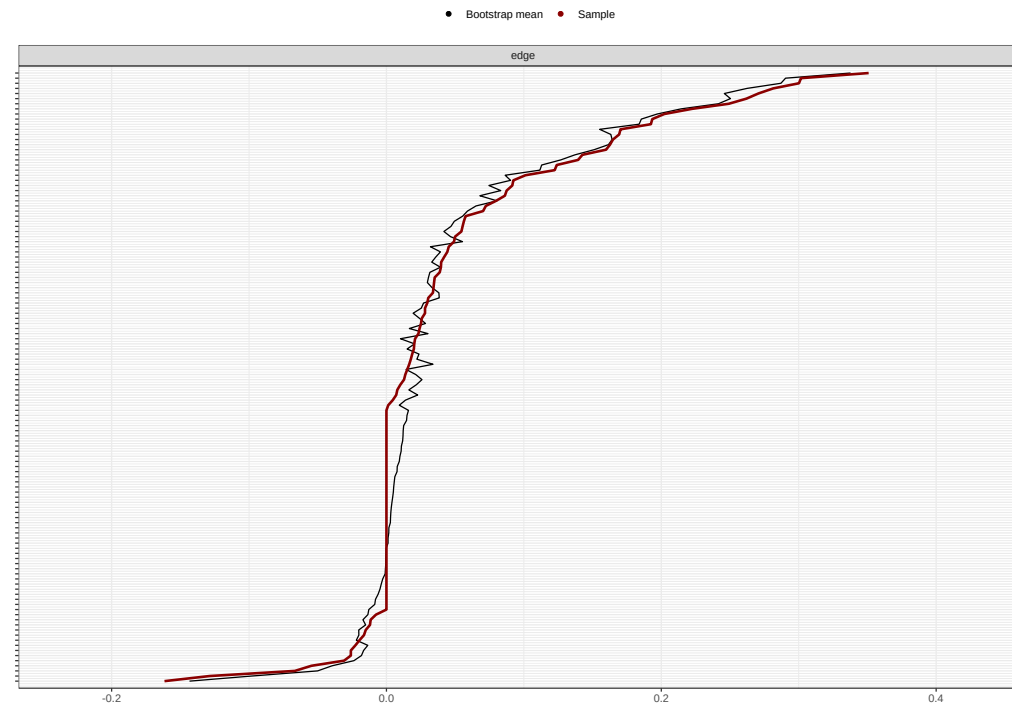
Table 13. GAD and MDD DSM-5 Diagnostic Criteria and corresponding BDI-II and GAD-7 items.

BDI and GAD items	DSM-5 Diagnostic Criteria												
	Depressed Mood	Interest or Pleasure Loss	Appetite changes	Sleep problems	Agitation	Fatigue or Energy Loss	Worthlessness or guilt	Concentration difficulties or indecisiveness	Suicidal thoughts	Excessive anxiety and worry	Difficulties to control worry	Irritability	Muscle Tension
BDI 1: Sadness	X												
BDI 2: Pessimism	X												
BDI 4: Loss of Pleasure		X											
BDI 5: Guilty feelings							X						
BDI 9: Suicidal Thoughts									X				
BDI 10: Crying	X												
BDI 11: Agitation					X								
BDI 12: Loss of Interest		X											
BDI 13: Indecisiveness								X					
BDI 14: Worthlessness							X						
BDI 15: Loss of Energy						X							
BDI 16: Change in sleep				X									
BDI 18: Change in appetite			X										
BDI 19: Concentration difficulties								X					
BDI 20: Tiredness or Fatigue						X							

Du rôle des processus attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive

	GAD 1: Nervosity, anxiety and tension	GAD 2: Difficulty to control the worry	GAD 3: Excessive worry	GAD 4: Difficulty to relax, tension	GAD 5: Agitation	GAD 6: Irritability	GAD 7: Apprehensive expectation and fear
X							
		X					
			X				
							X
					X		
						X	
					X		

Figure 29. Bootstrapped confidence intervals of estimated edge weights for the graphical lasso network. The red line indicates the sample values. The dark line indicates the bootstrapped mean values.



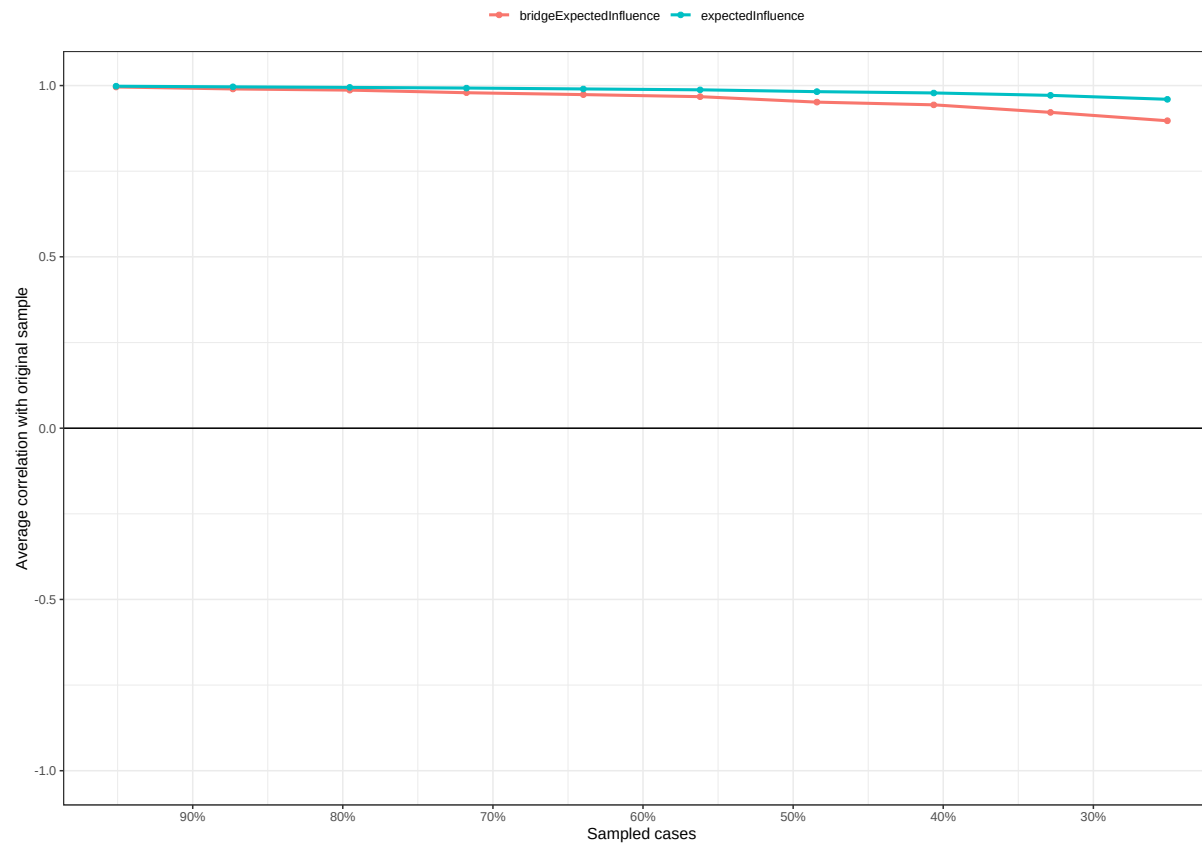
2.3.4 Centrality and Bridge Centrality Metrics and their stability

We estimated the expected influence centrality indices to gauge each node's importance in the regularized GGM (Epskamp et al., 2018). This index quantifies the cumulative importance of each node and describes the sum of the edge weights attached to this node, considering both positive and negative values (Robinaugh et al., 2016). Hence, higher values indicate greater centrality in the network and so greater importance. The plot represents the raw expected influence value of each node.

To quantify the importance of each node in terms of the cross-associations between nodes belonging to our four clusters of interest, we estimated the bridge expected influence, which is the sum of the edge-weight values connecting a given node to all nodes in the other clusters (Jones et al., 2019). The plot represents the raw bridge expected influence value of each node, with higher values indicating greater bridge centrality.

We then evaluated the stability of the centrality metrics by implementing a subset bootstrap procedure (Costenbader & Valente, 2003). To do so, we repeatedly correlated the centrality metrics of the original dataset with the metrics calculated from a subsample of participants missing via person-dropping bootstraps as implemented in the R package *bootnet* (Epskamp et al., 2018). If correlation values decline substantially as participants are removed, then this centrality index would be considered less stable. We set the bootstraps to 1000. Results indicated that both expected influence and bridge expected influences estimated were highly stable. We also calculated the centrality stability correlation coefficient (CS-coefficient) to quantify the effects of this person-dropping procedure (see Figure 30). The CS-coefficient represents the maximum proportion of participants that can be dropped while maintaining 95% probability that the correlation between centrality metrics from the full data set and the subset data are at least .70. Based on a simulation study (Epskamp et al., 2018), a minimum CS-coefficient of .25 (and preferably $\geq .50$) is recommended for interpreting centrality indices. In the present dataset, the CS-coefficients were .75 for the expected influence and the bridge expected influence.

Figure 30. Average correlation between the centrality and bridge centrality indices (i.e., expected influence and bridge expected influence) of the network estimation sampled with persons dropped and the original sample.



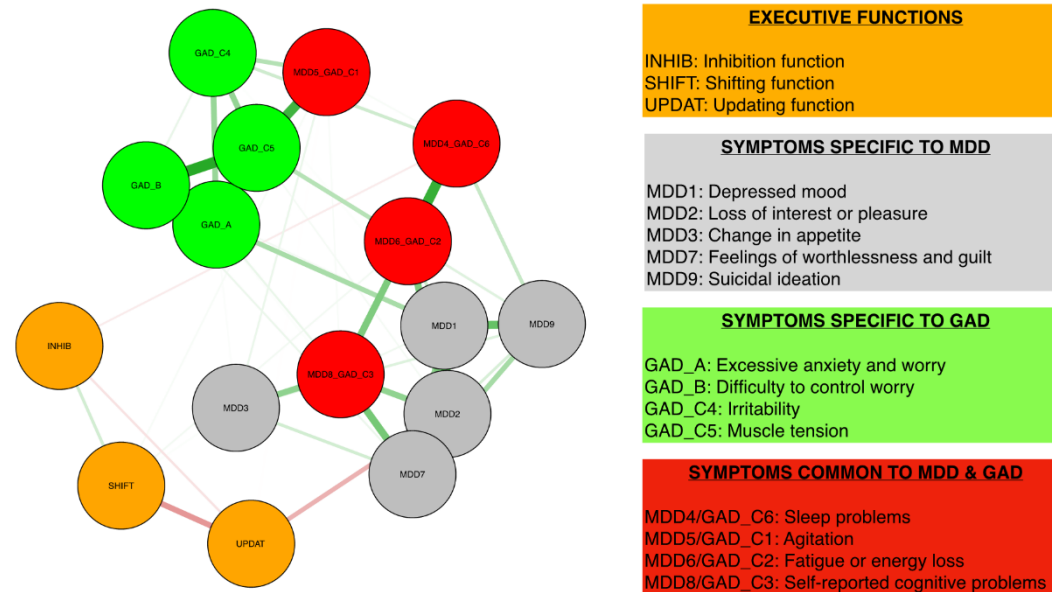
3. Results

Figure 31 shows the GGM network, which was highly stable and robust (see Figure 30). The thickness of the edge denotes the strength of the association, with a thicker edge indicating a larger association. We used the Fruchterman and Reingold layout algorithm (Fruchterman & Reingold, 1991) to determine node placement so that nodes closer to the center of the network tend to yield the strongest associations with other nodes.

Although there were strong associations between nodes belonging to the same category, a few strong cross-category associations stood out. Two cross-associations particularly stand out between GAD and MDD symptoms. First, a significant cross association was found between GAD and MDD symptoms clusters. Anxiety and excessive worry were positively connected to depressed mood. Second, muscle tension and fatigue were positively associated.

Figure 32 and Figure 33 show the centrality and bridge centrality estimates respectively. Muscle tension, depressed mood, anxiety, and worry emerge as the most central nodes in the entire network, whereas updating and inhibition as the nodes with the lowest importance in the GGM model. More importantly, self-reported cognitive difficulties (i.e., difficulty in concentrating and making decisions) and self-reported fatigue emerge as the two nodes with the highest bridge expected influence. In other words, there were two nodes connecting most other nodes from different clusters together. In contrast, updating and inhibition were the two nodes with lowest bridge expected influence in the network.

Figure 31. Graphical Gaussian Model of the associations between components of executive functions, symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, and symptoms common to MDD and GAD.



Note. Nodes are labelled according to the corresponding DSM-5 criteria. Green edges represent positive regularized partial correlations, whereas red ones represent negative regularized partial correlations.

Figure 32. Expected influence estimates of the graphical Gaussian model

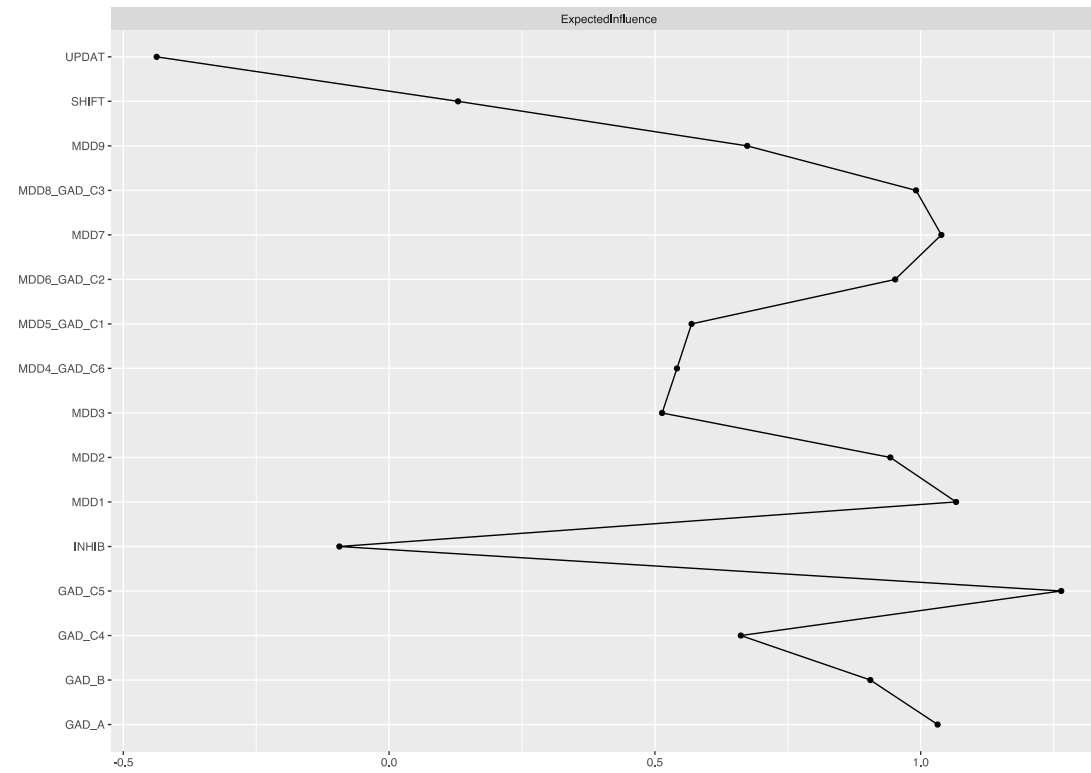
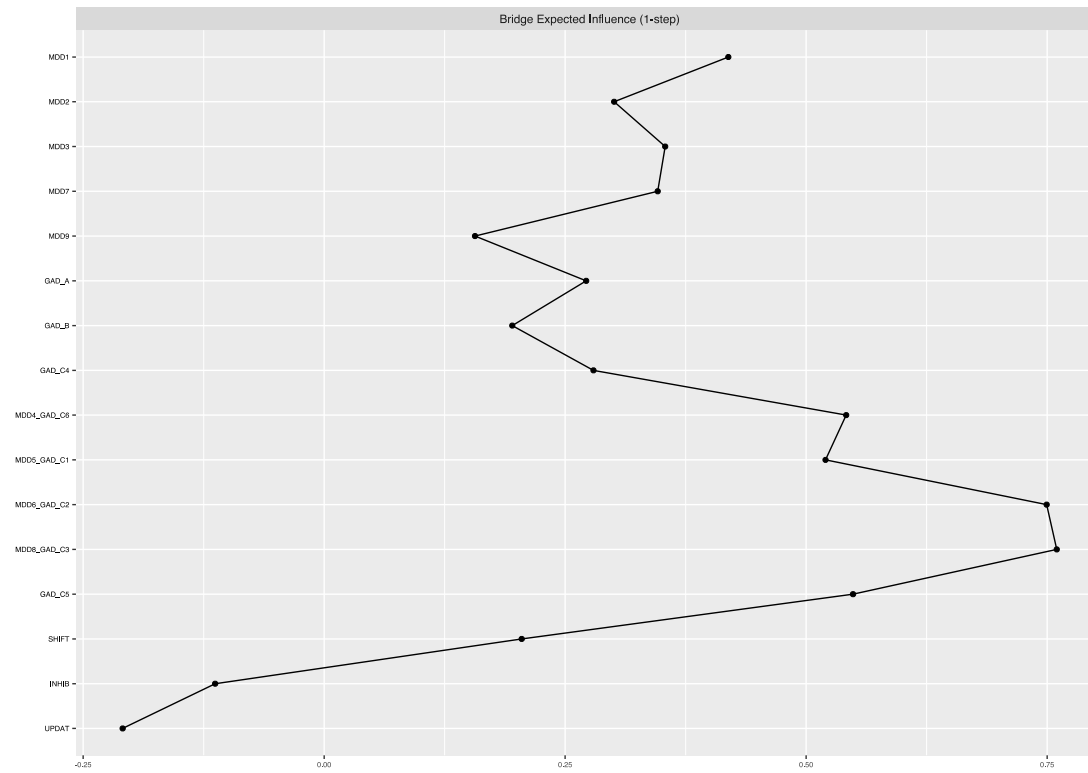


Figure 33. Bridge expected influence estimates of the graphical Gaussian model



4. Discussion

Several cross-associations emerged from our GGM. First, a cross-association appeared between excessive anxiety and worry and depressed mood. This is the only strong association between GAD-specific and MDD-specific symptoms. This strong association is not surprising given well-documented functional and conceptual overlap between worry and rumination. Worry and rumination are both perseverative and negative thought processes with overlapping features (e.g., Kircanski et al., 2015; 2018; McEvoy et al., 2013). Researchers have shown that both rumination and worry appear similarly in GAD, MDD, or MDD/GAD individuals, leading to its definition as a transdiagnostic process among these patients (Kircanski et al., 2015). A second cross-association appeared between muscle tension and loss of interest or pleasure via fatigue. This connection thus links the symptoms previously qualified as hallmark symptoms of GAD or MDD (e.g., Clark & Watson, 1991; Kem & Felmingham, 2008).

Likewise, the common symptoms that emerged as bridging symptoms were fatigue and self-reported cognitive impairments. Again, and validating Cramer et al.'s (2010) approach, common symptoms play a specific connecting role in the network. In particular, fatigue and loss of energy were the only nodes to act as direct bridges between muscle tension (i.e., GAD symptoms) and loss of interest and pleasure (i.e., MDD symptoms).

Except for the association between updating and loss of interest and pleasure, executive functions, as defined by Miyake and colleagues (2000; 2012), did not have major associations with GAD and MDD symptoms. They do not act as a bridge between MDD and GAD symptoms. In contrast, self-reported cognitive problems appear to play a critical role as they connect major MDD symptoms (i.e., loss of interest and pleasure, worthlessness and guilt, eating problems) and fatigue. On the one hand, these results surprisingly suggest that self-reported cognitive problems would be more associated with MDD and GAD symptoms co-occurrence than behaviorally assessed executive functions. Relatedly, some researchers (e.g., Snyder et al., 2020) have recently pointed out that self-reported measures of executive function and behavioral measures as used in Miyake and colleagues' approach did not measure the same constructs. Snyder and colleagues (2020) suggested that they should be considered complementary but non-substitutable. On the other hand, these self-reported cognitive problems are positively connected to vegetative symptoms such as fatigue and eating difficulties as well as with more emotional and cognitive symptoms, such as loss of interest or pleasure and guilt. These observations dovetail with studies showing that vegetative symptoms (i.e., appetite, fatigue, insomnia) are precursors of cognitive and emotional symptoms of depressive disorder (e.g., Whitcomb-Smith et al., 2014; Young et al., 1991; 2008). Indeed, vegetative symptoms are the first to be influenced by the person's immediate environment (e.g., Young et al., 1997). Furthermore, they have also been directly connected with somatic symptoms (e.g., Uhlig et al., 2014), which are strongly present in MDD/GAD comorbidity (e.g., Bekhuis et al., 2015; 2016). Consequently, our results are not

surprising. Other cross-sectional network research has already showed strong connections between vegetative symptoms such as fatigue, appetite problems, and more cognitive symptoms such as loss of interest, concentration difficulties, and guilt feelings in MDD/GAD comorbidity (e.g., Bekhuis et al., 2016).

This study has several limitations that deserve careful attention in for future iterations. First, the primary objective of this study was to understand the relationships between the three executive functions and GAD and MDD symptoms. In this way, other key transdiagnostic processes of MDD and GAD, such as rumination (e.g., Ruscio et al., 2015; Watkins & Roberts, 2020; Yapan et al., 2020), experiential avoidance (e.g., Spinhoven et al., 2014), or emotion regulation strategies (e.g., Abasi et al., 2021) were not the focus of this study. However, they are core psychological processes of GAD and MDD, and would thus deserve careful audit in follow-up studies. Alternatively, worry and rumination may play different roles in the co-occurrence of GAD and MDD symptoms.

Second, our findings suggest that the three executive functions might not play a central in the co-occurrence of GAD and MDD symptoms. Likewise, they suggest that the executive control of attention, according to Posner and colleagues (1990; 2012), does not correspond to the same construct as the executive functions as described by Miyake and colleagues (2000; 2012). By the fact that they do not replicate the bridging role of sleep problems between executive control of attention and symptoms of GAD and MDD previously found (Coussement et al., 2022). However, for feasibility reasons with patients, we measured executive functions using a single task per function, in contrast to the work of Miyake and colleagues (2000; 2012). Before asserting that executive functions are not at all associated with GAD and MDD symptoms, it will be necessary to replicate this study with other tasks by function, especially given the low metric properties of these tasks (e.g., Suchy et al., 2015; 2017).

Third, in line with prior research on the co-occurrence between GAD and MDD symptoms (Coussement & Heeren, 2021), our results call for considering fatigue as alluring candidate bridging GAD and MDD. However, our we assessed fatigue using self-reported measures, and prior research suggest that self-reported and physiological measures of fatigue and sleep may differ in patients with MDD or GAD (e.g., Difrancesco et al., 2019; but see Cox et al., 2018). Future studies should thus rely upon physiological measurement tools optimally aimed to do so, such as actigraphy or polysomnography.

Finally, the cross-sectional nature of our studies precludes strong inferences regarding the causal-effect relationships between the different connected nodes in the GGM. Instead, as the absence of an edge between two nodes in a GGM does exclude a direct causal link between them (for a discussion, see, Epskamp & Fried, 2018; Heeren, Bernstein, & McNally, 2020), this work helps to narrow down potential pathways of interest for guiding new work. On the other way around, the presence of a partial correlation—as in the GGM— between nodes A and B would only be expected to be non-zero if A causes B, B causes A, there is a reciprocal relationship between A and B, or both A and B cause a third variable in the network. Partial correlation networks are thus hypothesis-generating structures indicative of

potential causal effects (for a discussion, see Epskamp & Fried, 2018; Heeren, Bernstein, & McNally, 2020). Thus, our results can highlight viable hypotheses for future focused study.

Chapitre 9. The impact of anodal tDCS on attentional networks as a function of trait anxiety and depressive symptoms: A preregistered double-blind sham-controlled experiment

Abstract

Attention is a multifaceted construct, including three distinct attentional networks: the alerting, orienting, and executive conflict networks. Recently, researchers have started to envision strategies to enhance the attentional networks, and transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has emerged as a promising tool to do so, especially regarding the executive conflict network. On the other hand, other research lines have suggested that anodal tDCS might yield more substantial impacts among depressive and anxious participants. In this preregistered study, we thus examined two questions. First, we wanted to replicate previous observations and tested whether anodal tDCS does improve the executive conflict network's efficiency. Second, we set out to clarify the impact of anxiety and depressive symptoms on this effect. To do so, we adopted a double-blind within-subject protocol in an unselected sample ($n = 50$) and delivered a single session of anodal—applied over the dorsolateral part of the left prefrontal cortex—versus sham tDCS during the completion of a task assessing the attentional networks. We assessed anxiety and depressive symptoms at baseline. Although there were no significant direct effects of tDCS on the attentional networks, we found that the higher the levels of depression and trait anxiety, the larger the executive conflict network's enhancement during tDCS. By highlighting the importance of trait anxiety and depression when considering the impact of tDCS on the attentional networks, this study fulfils a valuable niche in clinical neuroscience, wherein preclinical data provide critical clues for larger, more definitive future translational efforts.

Reference

Coussement, C., Riesco de Vega, M., & Heeren, A. (2020). The impact of anodal tDCS on attentional networks as a function of trait anxiety and depressive symptoms : A preregistered double-blind sham-controlled experiment. *Clinical Neuropsychiatry*, 17, 225-235. <https://doi.org/10.36131/cnforitieditore20200404>

The impact of anodal tDCS on attentional networks as a function of trait anxiety and depressive symptoms: A preregistered double-blind sham-controlled experiment

1. Introduction

A vital concern for any living creature is the need to pay attention to crucial information amid all the irrelevant distractors that orbit around us. Over the last decades, several prominent attention models have been proposed to account for attention's multifaceted nature (Corbetta & Shulman, 2002; Fan et al., 2005; Posner & Rothbart, 2007). Among them, the model pioneered by Posner and Petersen (1990) has quickly become a hot topic in contemporary research on attention.

According to this perspective (Petersen & Posner, 2012; Posner & Petersen, 1990), attention can be conceptualized as a multifaceted construct including three functionally and neuroanatomically distinct but overlapping attentional subsystems (e.g., Fan et al., 2005; Petersen and Posner, 2012; Posner and Rothbart, 2007). These are the alerting network (i.e., maintenance of alertness), the orienting network (i.e., selective engagement and disengagement with certain stimuli rather than others), and the executive conflict network of attention (i.e., top-down control of attention exemplified by the maintenance of attention on certain stimuli and resisting distraction by other stimuli). These networks play a critical role in regulating behavior, both in the control of positive and negative affect and of the sensory input, and give rise to consciousness of content and voluntary behaviors (e.g., Moriya & Tanno, 2009; Tortella-Feliu et al., 2014).

Given its prominence in contemporary literature, many studies have accordingly relied on this framework to delineate specific attentional impairments in clinical populations with psychiatric (e.g., Heeren, Maurage et al., 2015; Lannoy et al., 2017; Maurage et al., 2014; Wang et al., 2020; for discussion, see Heeren, Billieux et al., 2015; Lannoy et al., 2019) and neurological disorders (e.g., Heeren et al., 2014; Maurage et al., 2017; Togo et al., 2015). Not surprisingly, research has also started to envision strategies to enhance, and potentially restore, the three distinct attentional networks. In this way, researchers examined the impact of clinical interventions on the attentional subsystems (e.g., Heeren, Mogoșe et al., 2015; Jha et al., 2007; Kwak et al., 2020; for a discussion, see Posner et al., 2019). Among these options, transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been identified as a promising tool to modify the attentional networks (e.g., Lo et al., 2019; Roy et al., 2015), and especially the executive conflict network of attention (e.g., Miler et al., 2017; Silva et al., 2017).

tDCS is a noninvasive brain neuromodulation technique that can modulate cognitive and motor domains through the modulation of brain cortical excitability (e.g., Fregni & Pascual-Leone, 2007; Nitsche & Paulus, 2001). It consists of the application of a weak, direct electric current that flows from the anode to the cathode. These two electrodes are positioned over one's scalp to reach the neuronal tissue and induce polarization-shifts on the resting membrane potential without triggering action potentials per se (e.g., Brunoni et al., 2012; Nitsche et al., 2008). Anodal stimulation increases cortical excitability, whereas cathodal tDCS decreases it (Nitsche & Paulus, 2000).

Because of its noninvasive nature, and relatively low cost compared to other neuromodulation techniques (e.g., transcranial magnetic stimulation), tDCS has quickly emerged as a promising therapeutic tool. Indeed, many several systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials indicated the safety and beneficial impact of anodal tDCS on a wide range of cognitive processes (for meta-analyses, see Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Hill et al., 2016) as well as in the alleviation of symptoms of various psychiatric disorders (for comprehensive reviews, see Kekic et al., 2016; Mondino et al., 2014; Tortella et al., 2015).

Regarding the impact of tDCS on the attentional networks, most of the previous research suggests that one may modulate the attentional networks, and especially the executive conflict network of attention, via the application of anodal tDCS over the dorsolateral part of the left prefrontal cortex (hereafter, left dlPFC; e.g., Miler et al., 2017; Silva et al., 2017). However, although departures from this protocol—that is, changes in the targeted brain regions—have been associated to changes in the alerting and orienting networks of attention (e.g., Coffman et al., 2012; Trumbo et al., 2014), several researchers failed to replicate the effect of dlPFC-based tDCS anodal on the executive conflict network of attention (e.g., Chalah et al., 2017; Coussement et al., 2019; Roy et al., 2015). On the other hand, most of these studies had relatively small sample sizes (e.g., $n = 10$, Chalah et al., 2017; $n = 20$, Coussement et al., 2019). As such, uncertainty thus remains regarding the impact of tDCS on the executive conflict network of attention.

Moreover, prior research (including meta-analyses) has shown that anodal tDCS over left dlPFC may yield larger impacts (i.e., effect sizes) on cognitive tasks' performance among clinical populations, and especially among samples with depressive symptoms, social anxiety, or with elevated trait anxiety, than healthy ones (e.g., Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Dedoncker et al., 2016; Hill et al., 2016). Ferruci et al. (2009) even suggested that the more severe the symptomatology, the more effective the technique. Regarding the impact of tDCS on the executive conflict network of attention, one may thus wonder about the influence of depression and anxiety symptoms, especially given the study-to-study variations in terms of samples in prior research. And, to date, this question has never been examined.

Based on the research mentioned above, the main goals of this project are twofold. First, we wanted to replicate whether anodal tDCS over the left dlPFC yields improvement in the efficiency of the executive conflict network of attention (hereafter, Hypothesis 1). Second, we wanted to examine whether this effect is influenced by participants' depression and

anxiety levels. Based on the existing literature regarding tDCS (e.g., Dedoncker et al., 2016; Ferruci et al., 2009) and the attentional networks in anxiety and depression (e.g., Bellaera, & von Mühlenen, 2017; Heeren et al., 2019), we predicted that the higher the levels of trait anxiety, social anxiety, and depressive symptoms, the larger the impact of anodal tDCS on executive conflict (hereafter, Hypothesis 2).

2. Method

2.1 Preregistration and Open Science Practices

Following the recommendations of Medina and Cason (2017) for tDCS research, the design, analysis plans, and hypotheses for this study were preregistered at <https://osf.io/x4quy>. De-identified data are publicly available via the Open Science Framework and can be accessed at <https://osf.io/5d9hm/>.

2.2 A priori power analysis

As stated in our preregistration (<https://osf.io/x4quy>), we conducted an a priori power analysis to determine the appropriate total sample size for testing hypotheses with the primary outcome variables. Based upon previous studies examining the impact of anodal tDCS on the attentional networks among healthy volunteers (i.e., Miler et al., 2017), our goal was to obtain .95 power to detect a medium effect size of .76 (as in Miler et al., 2017) at the standard .05 alpha error probability. We obtained a value of $n = 28.52$ and decided to target a total sample of $n = 50$ in case we would encounter dropouts among our participants.

2.3 Participants

We recruited 50 right-handed Belgian French-speaking volunteers (32 women, 64 %) from the UCLouvain's community via media and listserv advertisements. In line with previous research on the impact of tDCS on attentional networks (e.g., Coussement et al., 2019; Miler et al., 2017), we relied on an unselected community sample to avoid potential problems of range restriction and maximize generalizability.

Participants with metal or electronic implants, epilepsy, pregnancy, cardiovascular disease, lifetime history of psychiatric/alcohol/drug dependence, current pharmacological or psychological treatments, corrective eyewear for altered vision, or insufficient knowledge of French language were excluded before participating to the experiment. Participants were

between the ages of 18 and 37 ($M = 23.26$, $SD = 3.35$). Their years of education completed since primary school ranged from 11 to 21 ($M = 15.56$, $SD = 2.52$). Participants' characteristics appear in Table 14.

Table 14. Demographic and clinical characteristics of the participants

	Mean (SD)	Cronbach's alpha
Demographic measures		
Age	23.26 (3.35)	
Educational level (in years)	15.56 (2.52)	
Gender ratio (F/M)	32/18	
Psychopathology		
BDI-II	7.54 (7.83)	.91
STAI-T	40.44 (10.21)	.89
LSAS	40.22 (22.71)	.95

Note. Education level was assessed according to the numbers of years of education completed after starting primary school. Cronbach's alphas were computed over the data of the current sample. BDI-II, Beck Depression Inventory; STAI-T, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-Trait version; LSAS, Liebowitz Social Anxiety Scale.

2.4 Measures and Materials

2.4.1 Questionnaires assessing anxiety and depression

To assess depression, social anxiety, and trait anxiety, we administrated the Beck Depression Inventory (BDI-II, Beck et al., 1998), the self-report version of the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS; Liebowitz, 1987), and the Trait Anxiety Inventory (STAI-T; Spielberger et al., 1983), respectively. The questionnaires were administered before starting the experiment. The BDI-II is a 21-item self-reported questionnaire measure of symptoms of depression. The LSAS is a 24-item scale that measures fear and avoidance experienced in a range of social and performance situations over the last two weeks before completion. The STAI-T is a 20-item self-report questionnaire assessing anxiety proneness. For each measure, we used the validated French version of the scales (BDI; Beck et al., 1998; STAI-T; Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993; LSAS; Heeren et al., 2012). For each scale, the internal reliability was high in the present sample. Cronbach's alphas are presented in Table 14. For each scale, we computed total scale score, with higher score values denoting greater symptomatology.

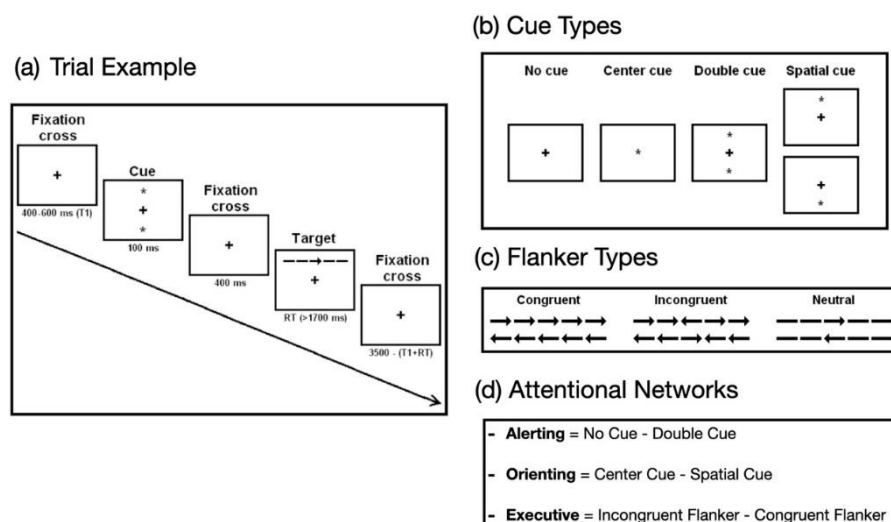
2.4.2 Attention Networks Task (ANT)

We assessed the efficiency of the three independent attentional networks (i.e., alerting, orienting, and executive control) via the ANT (Fan et al., 2002). Participants had to determine as quickly and accurately as possible the direction of a central arrow (the target) located in the middle of a horizontal line projected either at the top or at the bottom of the screen. They responded by pressing the corresponding button (left or right) on the keyboard. Each target was preceded by either no cue, a center cue (an asterisk replacing the fixation cross), a double cue (two asterisks, one appearing above and one below the fixation cross), or a spatial cue (an asterisk appearing above or below the fixation cross and indicating the location of the upcoming target). Moreover, flankers appeared horizontally on each side of the target. There were three possible flanker types: either two arrows pointing in the same direction as the target (congruent condition), two arrows pointing in the opposite direction of the target (incongruent condition), or two dashes (neutral condition). Each trial had the following structure: (1) a central fixation cross (random duration between 400 and 1600 ms); (2) a cue (100 ms); (3) a central fixation cross (400 ms); (4) a target and its flankers, appearing above or below the fixation cross (the target remained on the screen until the participant responded or for 1700 ms if no response occurred); (5) a central fixation cross [lasting for 3500 ms minus the sum of the first fixation period's duration and the reaction time (RT)]. RT (in ms) and accuracy (percentage of correct responses) were recorded for each trial.

Figure 34 depicts a schematic representation of the ANT. The ANT task comprised 288 trials, divided into three blocks of 96 trials each (with a short break between blocks). There were 48 possible trials, based on the combination of four cues (no cue, center cue, double cue, spatial cue; see Figure 34b), three flankers (congruent, incongruent, neutral; see Figure 34c), two directions of the target arrow (left, right; see Figure 34) and two localizations (upper or lower part of the screen; see Figure 34). Trials were presented in random order, and each possible trial was presented twice within a block. The task was programmed and presented via E-Prime 2.0 Professional® (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA).

Following previous studies (e.g., Heeren et al., 2014; Lannoy et al., 2017; Maurage et al., 2014, 2017), we first excluded data from trials with incorrect responses and RTs lower than 200 ms or greater than 2000 ms for each participant at each session. Following Fan et al. (2002), we then computed the alerting effect by subtracting the mean (i.e., RT or accuracy score) for double cue trials from the mean for no cue trials (No cue – Double cue); the orienting effect by subtracting the mean for spatial cue trials from the mean result for center cue trials (Center cue – Spatial cue); and the executive conflict effect by subtracting the mean for congruent trials (summed across cue types) from the mean for incongruent trials (Incongruent – Congruent). For both alerting and orienting effects, greater subtraction scores for RT indicate greater efficiency. In contrast, greater subtraction scores for RT on executive conflict indicate increased difficulty with executive control of attention (Fan et al., 2005). Figure 34d summarizes the computation of the scores.

Figure 34. Description of the Attention Network Task.



Note. (a) a trial example; (b) the four possible cues; (c) the six possible targets; (d) the scores computation. Adapted from Fan et al. (2002).

2.4.3 Transcranial direct current stimulation

Direct electrical current was delivered via a NeuroConn DC-Stimulator Plus device, with an integrated “double-blind study mode” (Neuroconn, GmbH, Ilmenau, Germany) and applied via a saline-soaked (i.e., with a 0.9% concentration of NaCl sodium chloride) pair of surface sponge rubber electrodes (35 cm²). We used a sham-controlled within-subject design, so that all participants serve as their own control—a design that substantially increases statistical power. In line with previous studies (e.g., Coussement et al., 2019), we stimulated the left dlPFC. To do so, we vertically positioned the anode electrode over F3 of the 10–20 international system for electroencephalogram electrode placement. The reference electrode (i.e., the cathode) was placed vertically over the ipsilateral arm (Cogiamanian et al., 2007; Priori et al., 2008). During the first 30 seconds of stimulation, the current was ramped up to 2 mA and then delivered consistently for 25 minutes. At the end of the stimulation, the current was ramped down to 0 mA over 30 seconds. For the sham stimulation, the electrodes' position was identical to the anodal stimulation; however, the current was ramped down to 0 mA after 30 seconds. This procedure is commonly used in tDCS research and is known to be an optimal way to provide the initial sensation of stimulation without the subsequent effects on cortical excitability (e.g., Nitsche et al., 2008; Ohn et al., 2008).

Predefined codes assigned to either sham or real stimulation were used to start the stimulator and thus allowed for a double-blind study design. Anodal stimulation, or sham stimulation, respectively, started five minutes before the beginning of the ANT and was delivered for a further 20-min period (see the Procedure below). Hence, the ANT was executed simultaneously to the stimulation. To be consistent with previous tDCS studies in the field (e.g., Fregni et al., 2005; Heeren et al., 2017), the second stimulation was carried out after an exact 48h-interval to avoid carry-over effect.

2.5 Procedure

Each participant was tested individually in a dimly lit and quiet room. Participants first completed questionnaires. Then, the two 25-min stimulation-sessions were conducted. At the beginning of each stimulation, the electrodes were soaked in saline solution and placed on the participant's scalp using the electrode montage depicted above. The order of two tDCS-stimulation conditions was counterbalanced across participants (i.e., 25 participants first received the anodal stimulation; 25 participants first receiving the sham stimulation), and the second stimulation was carried out after an exact 48h-interval. For each session, participants started with the ANT after a 5-min stimulation (anodal or sham tDCS). This 5-min period was used to ensure that participants were accustomed to both the tDCS sensations (e.g., tingling, itching, or warming sensations) and the ANT's instructions (via a practice session) before starting the actual ANT. This practice session consisted of 24 randomly selected trials. Note that the experimenter recalled the instructions and answered the remaining questions before starting the actual ANT measurement. Then, at the exact end of this 5-min period, the actual ANT measurement started. The ANT lasted approximately 20 minutes—i.e., until the end of the tDCS stimulation. Participants were asked to perform the ANT's task as quickly and accurately as possible. There were no dropouts between the two sessions. The results of the 50 participants were thus included in the analyses.

The study was approved by the Institutional Review Board at the first author's university and conducted according to the Declaration of Helsinki. Each participant provided informed consent before completing the study, was fully debriefed upon completing, and was compensated 20€.

2.6 Preregistered Data Analysis Plan

First, we computed a 2 (Stimulation) X 3 (attention networks) repeated-measures ANOVAs for RT with Stimulation (anodal tDCS, Sham) and Attention Network (Alerting, Orienting, Executive Conflict) with repeated measurement on the two factors and the network efficiency scores as dependent variables to investigate the impact of tDCS on the efficiency

of three ANT networks. We predicted that anodal tDCS yields larger impact on the executive networks than the altering and orienting networks (i.e., Hypothesis 1)

Second, we examined whether anxiety and depression indices were associated with the tDCS-induced improvement in the efficiency of the attentional networks. For both alerting and orienting networks, tDCS-induced improvement scores were computed as the difference between anodal tDCS score and sham tDCS score. In contrast, because greater subtraction scores for RT on executive conflict indicate increased difficulty with executive control of attention (Fan et al., 2005), tDCS-induced improvement score was computed as the difference between sham tDCS score and anodal tDCS score, so that higher values reflect greater improvement. As stated in our preregistration, we predicted that the potential effect of anodal tDCS on the efficiency of the executive network of attention would vary as a function of the level of mood and anxiety symptomatology. Especially, we predicted that the higher the level of psychopathology, the larger the impact of anodal tDCS on the executive network of attention (Hypothesis 2). To quantify the strength of the associations between each network efficiency and the indices of depression and anxiety, we computed the Pearson product-moment correlations between these variables and, to correct for chance capitalization, we used the Benjamini-Hochberg procedure to hold the false discovery rate at 5% for the 9 correlations of interest (Benjamini & Hochberg, 1995).

All statistical analyses were performed using SPSS software package (version 20.0). The significance level was set at an alpha level of .05 (bilateral). Effect sizes are reported in the form of partial eta-squared (η^2_p) for ANOVA and Cohen's d using the formula for paired t -test comparison (i.e., mean pairs difference divided by the pooled SD).

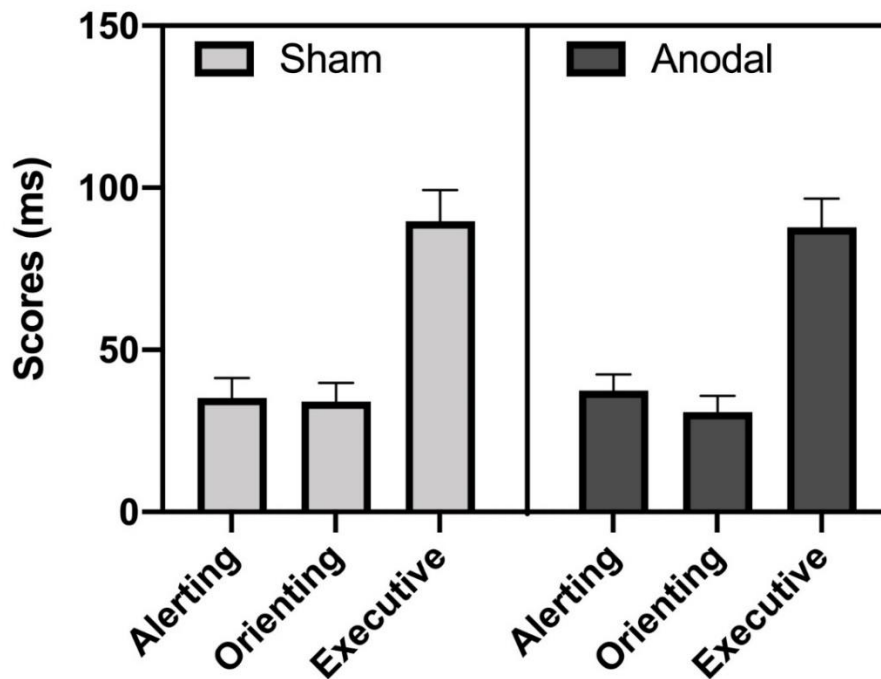
3. Results

3.1 Impact of tDCS on the Efficiency of the Attentional Networks (Hypothesis 1)

The Stimulation $\times$ Network interaction was not significant, $F(2,38) = 0.07$, $p = .93$, $\eta^2_p < .01$, implying that the stimulation did not modulate the attentional networks (as predicted by our Hypothesis 1). Likewise, the main effect of Stimulation, $F(1,19) = .37$, $p = .55$, $\eta^2_p = .01$, was not significant. The main effect of Network, $F(2,19) = 130.04$, $p < .0001$, $\eta^2_p = .87$, was, however, significant and implying that the three networks did differ. Results appear in Figure 35.

For each attentional network, we also computed paired comparison t -tests between anodal and sham tDCS. As shown in Figure 35, none of the paired comparison t -tests was significant [alerting network: $t(49) = .75$, $p = .46$, $d = .11$; orienting network: $t(49) = 1.51$, $p = .14$, $d = .21$; executive conflict network: $t(49) = .61$, $p = .55$, $d = .09$].

Figure 35. Differential latencies (in milliseconds) for the three attentional networks as a function of the stimulation.



Note. Error bars show standard errors.

3.2 Relations with anxiety and mood symptomatology indices (Hypothesis 2)

Table 15 depicts the correlations between the tDCS-induced improvements (i.e., score gains) in the efficiency of the attentional networks and the indices of anxiety and depression psychopathology. In line with our preregistered prediction (i.e., Hypothesis 2), tDCS-induced improvement in the efficiency of the executive network was significantly associated with trait anxiety and depression, but not with social anxiety. For both trait anxiety and depression, the higher the levels of psychopathology, the larger the tDCS-induced improvement in the efficiency of the executive network during anodal tDCS—that is, as predicted by our hypothesis 2. There were no other significant correlations.

Table 15. Correlation coefficients between networks improvement following anodal tDCS and indices of anxiety and mood psychopathology

	Alerting gains	Orienting gains	Executive gains
LSAS	-.13	.15	-.08
BDI	-.02	.14	.38**
STAI-T	.12	.10	.34**

Note. **, $p < .01$ after correction for multiple comparisons using the Benjamini–Hochberg false discovery rate procedure.

4. Discussion

In this preregistered study, we set out to examine two questions. First, we wanted to determine to what extent one can replicate the observation that anodal tDCS over the left dlPFC improved the efficiency of the executive conflict network of attention. In this way, we hypothesized that anodal tDCS over the left dlPFC should increase the efficiency of the executive conflict network of attention, as compared to the sham condition (Hypothesis 1). Second, in keeping with prior meta-analyses (e.g., Dedoncker et al., 2016) reporting that anodal tDCS over the left dlPFC yielded larger impacts (i.e., effect sizes) on cognitive tasks' performance among depressive and anxious samples (Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Dedoncker et al., 2016; Hill et al., 2016), we set out to clarify the influence of anxiety and depressive symptoms in the malleability of the executive conflict network of attention during anodal tDCS. In this way, we predicted that higher levels of depression and anxiety should lead to a larger improvement in the efficiency of the executive conflict network of attention during anodal tDCS (Hypothesis 2).

Our results lent some support to the second hypothesis, but no evidence was found to support the first hypothesis. In contrast with our first hypothesis (Hypothesis 1), there was no difference between anodal and sham tDCS for any of the three attentional networks, thus suggesting that anodal stimulation did not modulate, in average, the attentional networks in the present study. On the other hand, the tDCS-induced improvement in the executive network's efficiency was significantly associated with trait anxiety and depression severity, but not with social anxiety. This latter finding partially aligns with our second prediction (Hypothesis 2). There are several explanations for this unexpected pattern of results.

First, one cannot exclude that dlPFC-based anodal tDCS may only yield beneficial effects among participants who require a "neural" boost during the ANT (e.g., Horvath et al., 2015; Medina & Cason, 2017). We believe the following analogy to be especially illustrative of our concern. If one were to give a person a crutch to help them walking, one might expect that this would only be helpful if the person does present locomotor impairments justifying

such an aid. In contrast, if one does not require such assistance, a crutch would not improve one's locomotion—it may eventually lead to detrimental effects. Regarding our study, the transient tDCS neural boost within the left dlPFC may only benefit those who do require such a neural boost. Prior research indeed reported that individuals with depression or elevated trait anxiety exhibited impairments in the executive conflict network of attention (e.g., DeJong et al., 2019; Hammar et al., 2019; Wang et al., 2020) as well as reduced activation of the dlPFC when performing tasks involving such a network (e.g., Bishop et al., 2009; De Raedt & Koster, 2010; Hu et al., 2017; Wang et al., 2008). Thus, it is not surprising that we should consider the severity of depressive symptoms and trait anxiety for our effects to appear. Moreover, given that prior studies indicated that social anxiety was associated with impairments in the orienting network of attention but not with the executive conflict network (e.g., Heeren, Maurage et al., 2015; Heeren & McNally, 2016; Moriya & Tanno, 2009; Wang et al., 2020), the absence of an association between the former and the improvement of the latter during anodal tDCS should not come as a surprise. In contrast, it echoes research suggesting that interventions aiming at targeting a specific cognitive process should only be delivered in case of exhibited alterations of the incriminated process (e.g., Grafton et al., 2017; Kuckertz et al., 2014; Mogoșe et al., 2014; but see Heeren, Philippot et al., 2015). Likewise, although PFC areas, and especially the left dlPFC, are assumedly considered as key regions in depression and trait anxiety research (e.g., Bishop, 2009; De Raedt & Koster, 2010; Hare & Duman, 2020; Heeren et al., 2013), the implications of PFC regions in social anxiety are less apparent (e.g., Bas-Hoogendam & Westenberg, 2020; Brühl et al., 2014; Heeren, Dricot et al., 2017). Unfortunately, our study was not designed to examine these questions. A critical step in future iterations would thus be to recruit only participants who actually exhibit impairments in the executive conflict network of attention or, ideally, show a reduced dlPFC activation during the ANT's completion.

Second, although our decision to place the anode over the left dlPFC was built upon previous studies showing the beneficial effect of anodal tDCS on the executive conflict network of attention (i.e., Miler et al., 2017; Silva et al., 2017), we slightly departed from these studies in terms of reference electrode's placement (i.e., the anode in case of cathodal stimulation and the cathode in case of anodal stimulation). Indeed, both Miler et al. (2017) and Silva et al. (2017) positioned the anode over the left dlPFC and the reference electrode over the contralateral supraorbital area. Ours was placed over the ipsilateral arm. This decision was based upon previous works indicating that the position of the reference electrode may influence the overall current flow pattern through the brain (Moliadze et al., 2010), and thus bias the effect as they may therefore no longer be specific to the influence of the neural boost of the brain region under the anode but also reflect the decreased cortical excitability of the brain region under the cathode (e.g., Bikson et al., 2010; DaSilva et al., 2011). However, although our montage aimed at safeguarding us against such an artifact, one cannot exclude that its wider inter-electrode distance impacted the intensity of the current stimulation under the anodal electrode (e.g., Moliadze et al., 2010). Of course, one may question the relevance of this explanation if it explains only our lack of support regarding the first hypothesis but cannot tell us anything about our partial confirmation of the second hypothesis. However, uncertainties remain regarding whether (sub)clinical populations may

benefit from a distinct placement of the reference electrode. Today's tDCS research rests on the conjecture that conclusions from research on healthy volunteers can guide translational research in clinical samples. However, in the case of the impact of tDCS on the attentional networks, this conjecture remains to be empirically tested. For instance, although the placement of both the anode over the left dlPFC and the reference electrode (i.e., cathode) over the contralateral supraorbital area has been proved to be useful in the improvement of the executive conflict network of attention via tDCS in healthy samples (e.g., Miler et al., 2017), others have suggested that positioning the anode over the left dlPFC and the cathode outside the scalp (e.g., deltoid, ipsilateral arm) could be beneficial in patients with comorbid anxiety and mood disorders (Nasiri et al., 2020). However, this issue has never been explored for cognitive tasks—such as the one used in this project—and thus deserves a careful audit in future research.

Third, alike our discussion regarding the cathode placement, one may wonder whether (sub)clinical and healthy volunteers likewise benefit from the same anode placement. For instance, although the left dlPFC has been identified as a relevant target across distinct neurologic and psychiatric disorders (e.g., Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Kekic et al., 2016; Mondino et al., 2014; Tortella et al., 2015), the ideal target regions to boost the attentional networks are far much less apparent in nonclinical samples. For instance, left hemispheric structures may, in the first place, not have similar involvement in attentional performance as the right parietal cortex among healthy volunteers who do not exhibit impoverished left PFC activations when completing tasks that involve the recruitment of attentional resources (e.g., Corbetta & Shulman, 2002; Lückmann et al., 2014). Targeting the left dlPFC in a nonclinical sample might thus be less than ideal as this region may not have sufficient influence to modulate attention functions in a nonclinical group. Recent evidence indicated that applying anodal tDCS over the right posterior parietal may modulate the attentional networks (e.g., Lo et al., 2019). Although our study was not designed to examine this question, a critical step in future research would thus be to determine whether clinical and nonclinical samples differ in terms of the brain regions that should be placed under the anode to modulate the executive conflict network of attention via tDCS. If that hypothesis were correct, it would clearly explain why we had observed the emergence of a beneficial effect of tDCS only when considering trait anxiety and depression symptomatology.

The present study may have implications. Indeed, we situate this preclinical study within the field's ongoing bench-to-bedside effort. One goal of preclinical research is to set the scene for novel clinical research directions. Because the present findings suggest that anodal tDCS over the left dlPFC may improve the efficiency of the executive conflict network of attention only when one's depressive symptomatology and trait anxiety are high, our findings invite the hypothesis that anodal tDCS may constitute a viable tool to improve impairments in the executive conflict network of attention among patients with depression or trait anxiety. Future research could also examine whether the improvement of the executive conflict network of attention via tDCS will generate a beneficial cascade of downstream benefits vis-à-vis depression and anxiety symptoms. As anxiety and depressive symptoms often covary (e.g., Brown et al., 2001; Kessler et al., 2005), our study also invites future research among

patients with comorbid depression and anxiety disorders. And, lastly, given that impairments in the executive control of attention are assumed to play a role in the maintenance of a wide range of neuropsychiatric disorders (e.g., Araneda et al., 2015; Heeren et al., 2014; Maurage et al., 2014; RoCHAT et al., 2019; Woud et al., 2019), future research may also benefit from transcending current disorder-oriented nomenclature (e.g., Hayes & Hofmann, 2018; Mansell et al., 2009; Nolen-Hoeksema & Watkins, 2011) and restrict their recruitment to patients with impairments in the executive conflict network of attention, regardless of the psychiatric diagnosis.

Finally, our study has limitations that require further investigation in follow-up research. First, following previous research (e.g., Coussement et al., 2019; Miler et al., 2017; Roy et al., 2015), our participants were from an unselected community sample. However, our sample was heterogeneous, with 16% of participants reporting a total score above 14 at the BDI-II (the cut-off score for mild depression; Beck et al., 1998), 50% of participants reporting a total score above 40 at the STAI-T (the cut-off score for elevated trait anxiety; Julian, 2011), and 22 % of participants reporting a total score above 56 at the LSAS (the cut-off score for SAD for the French version; Heeren et al., 2012); thus, enabling us to avoid potential problems of restricted range variability that are common in healthy volunteers or in severe clinical samples (e.g., Terluin et al., 2016; Salkind, 2010). Nevertheless, future iterations would want to consider the impact of tDCS on the executive conflict network of attention at varying points in the development and course of depression, anxiety disorders, and their co-occurrence.

Second, we assessed the impact of anodal tDCS on the attentional networks during the stimulation (i.e., online), but did not collect post-stimulation data (i.e., offline). On the other hand, research has so far never reported any beneficial effect of tDCS on the executive conflict network of attention when this latter was assessed offline and without the completion of a cognitively-demanding task during the stimulation (e.g., Coffman et al., 2012; Lo et al., 2019; Roy et al., 2015). An offline administration of the ANT would thus require deciding which task should be administered online, in combination with the anodal tDCS. So far, only one study (Silva et al., 2017) has examined this issue and suggest that combining a go/nogo task (that is, online) to the anodal tDCS may yield post-stimulation (i.e., offline) beneficial impacts on both the orienting and the executive conflict networks. Future studies should further investigate whether trait anxiety and depressive symptoms also drive offline ANT's tDCS-induced effects. However, offline and persistent improvements often require repeated tDCS sessions (e.g., Nissim et al., 2019, but see Mosayebi Samani et al., 2020).

Third, we used a 35-cm² electrode's size. However, although this size has been proved to be optimal in terms of cortical excitability (e.g., Ho et al., 2016), it might be less than ideal in terms of focality (e.g., Bastani & Jaberzadeh, 2013; Imburgio & Orr, 2018). Future iterations would thus want to examine whether the present findings replicate with a more focal stimulation (e.g., 16cm² electrodes). This issue is especially relevant given that a beneficial impact of anodal tDCS on the executive conflict network of attention has been found in a study relying on smaller electrode's sizes (i.e., 16cm²; Miler et al., 2017).

Fourth, trait anxiety and depression do share common features that might have driven the effects of tDCS. For instance, intrusive thoughts and difficulty disengaging attention from negative concerns have been identified as central features of trait anxiety and depression (e.g., De Raedt & Koster, 2010; Clark & de Silva, 1985; Heeren et al., 2018). And, interestingly, they both have been repeatedly associated with features of the executive conflict network of attention (e.g., Bomyea, & Amir, 2011; Reinholdt-Dunne et al., 2009; Taylor et al., 2016; Verwoerd et al., 2008; Woud et al., 2019). As such, one cannot rule out the hypothesis that the mechanisms at play here are neither trait anxiety nor depression *per se* but rather the transdiagnostic processes that are shared between features of depression and trait anxiety. Future research would thus want to dispense with broad and somewhat vague clinical entities and examine whether the baseline's magnitude of transdiagnostic processes (for discussion, see Hayes & Hofmann, 2018; Mansell et al., 2009; Nolen-Hoeksema & Watkins, 2011) may boost the impact of tDCS on the attentional networks.

Finally, this study's purpose required the use of a group-level approach that does not always generalize to idiographic, within-individual approach that is requisite for the clinical recommendations for a specific patient (Fisher et al., 2018). Further exploration of the impacts of tDCS on the attentional networks via exhaustive idiographic approach to individual participants may ultimately be a more appropriate approach for clinical practice (for example in other contexts, see Billieux et al., 2015; Philippot et al., 2019). Bayesian case-control research methods might also help achieve this aim (e.g., Heeren, Busana et al., 2015).

In conclusion, the present study is not definitive, but it highlights the value of considering depression and trait anxiety when thinking about the impact of anodal tDCS on the executive conflict network of attention. Like other preclinical laboratory studies, this study fulfills a valuable niche, wherein preclinical data provide critical clues for larger, more definitive future translational efforts.

*« Seul l'arbre qui a subi les assauts du vent est vraiment vigoureux,
car c'est dans cette lutte que ses racines,
mises à l'épreuve, se fortifient. »*

Sénèque

Discussion générale

1. Synthèse générale des résultats

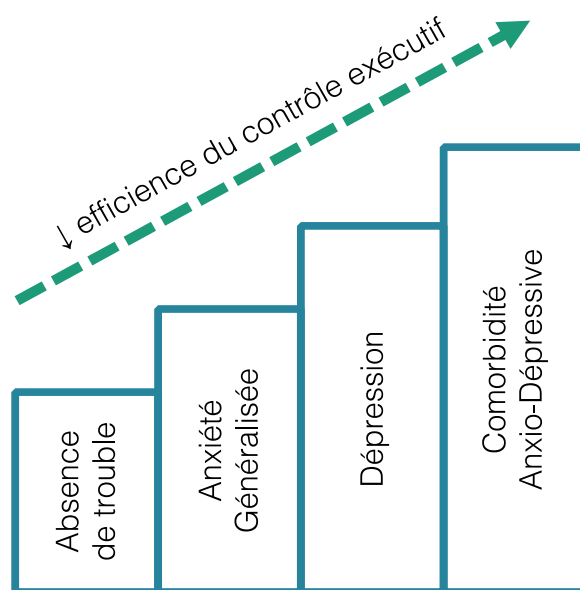
1.1 Comorbidité anxio-dépressive et réseaux attentionnels

Les deux premières recherches de ce projet avaient pour objectif de comprendre l'articulation entre les processus attentionnels les symptômes du trouble anxieux généralisé (GAD) et les symptômes du trouble dépressif majeur (MDD). Pour cela, nous avons réalisé deux études permettant d'appréhender, d'une part, dans quelle mesure les difficultés attentionnelles différaient entre les patients comorbides et les patients anxieux ou dépressifs ; d'autre part, de tester si les processus attentionnels jouaient un rôle de connecteur entre les symptômes GAD et les symptômes MDD. Ces deux études reposaient sur le modèle attentionnel de Posner et collègues (1990 ; 2012), qui définit l'attention selon trois composantes attentionnelles : l'alerte, l'orientation de l'attention et le contrôle exécutif. Les trois réseaux attentionnels étaient évalués à l'aide de l'*Attention Network Task*.

Dans notre première étude, nous avons comparé systématiquement les performances attentionnelles de quatre groupes de patients (i.e., absence de trouble, anxieux, dépressifs, anxio-dépressifs). Les résultats de cette étude ont montré que l'efficacité du contrôle exécutif (i.e., temps de réaction) était altérée chez tous les patients en comparaison aux individus qui ne présentaient aucun trouble. De manière générale, les performances exécutives étaient distribuées, selon un principe de *staging* (comme précédemment décrit dans la Chapitre 5), comme des paliers, où la sévérité du trouble était associée à des déficits attentionnels plus marqués (comme illustré dans la Figure 36, cfr. Section Résultats du Chapitre 5 relatif à la première étude). Nos résultats suggéraient que la comorbidité anxio-dépressive impactait plus sévèrement les processus de contrôle exécutif que l'anxiété ou la dépression pris isolément. Par ailleurs, plus les scores sur les échelles d'anxiété et de dépression étaient élevés, plus les individus présentaient des déficits liés au contrôle exécutif, montrant une relation positive entre le niveau de détresse et le dysfonctionnement exécutif. Une autre contribution essentielle de cette première étude est la clarification du rôle même de l'anxiété comorbide dans l'altération des performances lors de tâches évaluant l'attention et le contrôle exécutif. En effet, l'une des principales limites des recherches antérieures était l'absence d'études incluant des patients anxieux sans dépression, ce qui empêchait toute déduction rigoureuse quant à savoir si l'altération du contrôle exécutif de l'attention résultait d'un effet

néfaste cumulatif des troubles concomitants ou de la présence de l'anxiété en soi. Ici, pour la première fois, nous démontrons un effet néfaste cumulatif de la cooccurrence de MDD et du GAD non seulement par rapport au MDD seul mais aussi au GAD seul.

Figure 36. Schématisation de la distribution des déficits de l'efficacité du contrôle exécutif en fonction des groupes



À ce jour, la plupart des études se sont penchées sur la question de la cooccurrence entre l'anxiété et la dépression via des comparaisons de groupes. Pourtant, ce type de design expérimental ne permet pas d'appréhender les associations de symptômes à symptômes au-delà des étiquettes diagnostiques. Dans notre deuxième étude, à l'aide des analyses en réseaux, nous avons étudié les relations entre les trois réseaux attentionnels, les symptômes GAD et les symptômes MDD. Nous avons examiné dans quelle mesure les processus attentionnels constituent des processus connecteurs (i.e., *bridge symptoms*). Nos résultats ont montré que l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention était fortement connectée aux symptômes communs au GAD et MDD. Les symptômes communs aux deux troubles (i.e., problèmes de sommeil, fatigue, troubles cognitifs auto-rapportés, agitation) représentaient les nœuds les plus influents au sein du réseau en jouant le rôle de connecteurs entre les symptômes GAD, les symptômes MDD et les processus attentionnels. Plus particulièrement, les problèmes de sommeil apparaissaient comme processus transdiagnostique pivot connectant les processus attentionnels et les symptômes GAD et MDD. Nos résultats s'alignent sur de récentes recherches pointant le rôle transdiagnostique des problèmes de

sommeil dans l'apparition de l'anxiété et de la dépression (e.g., Cox & Olatunji, 2020 ; Freeman et al., 2020). Aussi, plusieurs recherches ont établi un lien entre les problèmes de sommeil et les difficultés liées au contrôle exécutif (e.g., Kuula et al., 2018). À notre connaissance, il s'agit de la première étude à identifier les problèmes de sommeil comme des voies puissantes reliant ensemble les processus attentionnels et les symptômes caractéristiques du MDD et du GAD.

Ces deux premières études ont permis d'approfondir la compréhension des associations entre les trois réseaux attentionnels, tels que modélisés par Posner et collègues (1990 ; 2012), et la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Premièrement, elles ont mis en évidence que les individus comorbides étaient davantage susceptibles de souffrir d'un ralentissement attentionnel lié à un dysfonctionnement de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention que les individus présentant uniquement de l'anxiété, de la dépression ou une absence de trouble. Néanmoins, tant les personnes anxieuses que dépressives et anxio-dépressives présentaient des temps de réaction rallongés en situation de conflits exécutifs. Deuxièmement, elles ont permis de rendre compte que les dysfonctionnements attentionnels ne sont pas les processus connectant ces deux communautés de symptômes. Par contre, les problèmes de sommeil ont été identifiés comme processus transdiagnostique pivot reliant les difficultés attentionnelles et les symptômes d'anxiété et de dépression.

1.2 Comorbidité anxio-dépressive et fonctions exécutives

La troisième et la quatrième étude avaient pour objectif de comprendre l'articulation des fonctions exécutives avec les symptômes de GAD et les symptômes de MDD. En effet, un nombre considérable d'études ont montré des déficits exécutifs tant chez les patients anxieux que dépressifs et souffrant des troubles concomitants. Contrairement au modèle de Posner et collègues (1990 ; 2012) qui envisage le contrôle exécutif comme un construit unidimensionnel, Miyake et collègues (2000 ; 2012) considèrent dans leur modèle les fonctions exécutives selon trois sous-composantes : l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour. Ces deux études visaient à examiner si le pattern de résultats précédemment obtenus pour le contrôle exécutif se reproduisait avec les trois fonctions exécutives.

La troisième étude avait pour objectif d'observer si la cooccurrence des symptômes GAD et MDD engendrait des déficits exécutifs plus marqués que la présence unique de symptômes GAD ou MDD. Les résultats n'ont pas démontré de différences entre les quatre groupes (i.e., absence de trouble, anxieux, dépressifs, anxieux et dépressifs) pour les trois fonctions exécutives. La seule différence significative concernait la composante exécutive de mise à jour. Les individus souffrant de comorbidité entre l'anxiété et la dépression souffraient de déficits de mise à jour plus sévères que les individus présentant uniquement de l'anxiété. De plus, aucune relation n'était observée entre les scores aux échelles d'anxiété généralisée et de dépression et les trois composantes exécutives. Même si ces résultats doivent être

reproduits avec d'autres tâches exécutives avant d'être confirmés, de manière générale, il semblerait que les patients de cette étude (i.e., GAD, MDD, MDD/GAD) ne présentaient pas de dysfonctionnements exécutifs. Les résultats de l'étude 1 et de l'étude 3 différaient, ce qui laisse penser que le contrôle exécutif unidimensionnel tel que décrit dans le modèle attentionnel de Posner et collègues (1990 ; 2012) ne correspondrait à aucune des sous-composantes exécutives telles que définies dans le modèle exécutif de Miyake et collègues (2000 ; 2012). Ces résultats questionnent la valeur ajoutée d'une approche multicomponentielle des fonctions exécutives. Ils convergeaient également avec les résultats d'études n'ayant pas montré de déficits exécutifs plus prononcés chez les individus comorbides en comparaison aux personnes dépressives ou contrôles (e.g., Castaneda et al., 2010 ; Herrera-Guzman et al., 2019). Il faut cependant noter que les déficits de contrôle exécutif observés dans l'étude 1 étaient liés à l'efficacité du contrôle exécutif alors que dans l'étude 3, les scores représentatifs des fonctions exécutives selon Miyake et collègues (2000 ; 2012) reflétaient majoritairement la performance et donc la précision de la réponse (i.e. le nombre ou le pourcentage d'erreurs).

Dans notre quatrième étude nous avons utilisé les analyses en réseaux afin de comprendre davantage l'articulation des symptômes GAD et MDD entre eux et leurs associations avec l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour. L'utilisation de cette technique a permis d'appréhender l'hétérogénéité de l'articulation des symptômes et l'identification des symptômes ou processus jouant le rôle de pivot dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Dans cette étude, nous souhaitions tester si les résultats de l'étude 2 se reproduisaient en tenant compte de la fragmentation des fonctions exécutives en trois composantes. Les analyses ont révélé des associations entre les symptômes spécifiques de GAD et les symptômes spécifiques de MDD. Premièrement, l'anxiété et les inquiétudes excessives étaient positivement connectées à l'humeur dépressive. Deuxièmement, les tensions musculaires comme symptôme spécifique au GAD étaient associées à la perte d'intérêt et de plaisir dans les symptômes spécifiques au MDD, et ce via la fatigue auto-rapportée. Cette connexion associait donc les symptômes cardinaux des deux troubles via la fatigue. Troisièmement, le résultat le plus intéressant concernait la mise en évidence du rôle pivot de la fatigue auto-rapportée et des difficultés cognitives auto-rapportées (i.e., perception subjective de difficultés de concentration et de prise de décision) au sein de l'association entre les symptômes de GAD et MDD avec les fonctions exécutives. Par contre, les fonctions exécutives ne constituaient pas des *hubs*. Elles n'étaient que très peu connectées aux symptômes GAD et MDD. Ces résultats suggéraient donc que les problèmes cognitifs auto-rapportés étaient considérablement plus associés aux symptômes d'anxiété et de dépression que les fonctions exécutives évaluées à l'aide de tâches comportementales. Comme dans l'étude 2, du fait du rôle pivot des symptômes communs au GAD et MDD, nos résultats validaient l'approche de Cramer et collègues (2010) selon laquelle les symptômes communs aux troubles constituent des *hubs* connectant les symptômes des deux troubles.

À travers ces deux études (i.e., études 3 et 4), les résultats ont permis d'identifier que les fonctions exécutives fragmentées en trois sous-composantes d'inhibition, de flexibilité et de mise à jour ne constitueraient pas des éléments centraux à la compréhension de la

cooccurrence entre symptômes de GAD et symptômes MDD. Contrairement au contrôle exécutif de l'attention (cfr. Études 1 et 2), hormis pour la composante de mise à jour, les patients GAD, MDD et MDD/GAD ne présentent pas de difficultés exécutives en comparaison aux personnes contrôles. En ce qui concerne la mise à jour, les patients anxio-dépressifs montraient davantage de déficits. Au niveau de la structure des associations entre les fonctions exécutives et la cooccurrence des symptômes GAD et MDD, les troubles cognitifs auto-rapportés et la fatigue jouaient le rôle de pivot entre les symptômes de GAD et de MDD, alors que les fonctions exécutives n'étaient que très peu reliées aux différents symptômes de ces troubles.

1.3 Plasticité des réseaux attentionnels

La cinquième étude visait deux objectifs : (1) tester dans quelle mesure une stimulation anodale du dlPFC gauche pouvait moduler les réseaux attentionnels, spécifiquement le contrôle exécutif de l'attention, (2) d'un point de vue dimensionnel, examiner si le niveau de sévérité des symptômes anxieux et dépressifs déterminait le niveau d'efficacité de la stimulation anodale transcrânienne (tDCS) appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC). L'idée était d'investiguer la plasticité des réseaux attentionnels et l'influence des symptômes anxieux et dépressifs sur celle-ci. En effet, des incohérences existaient dans la littérature (e.g., Miler et al., 2017 ; Silva et al., 2017 ; mais aussi Chalah et al., 2017 ; Coussement et al., 2019) en ce qui concerne l'efficacité d'une stimulation anodale du dlPFC gauche sur le contrôle exécutif de l'attention. Par ailleurs, certaines études suggéraient une efficacité de la tDCS augmentée en population clinique comparée aux individus sains (e.g., Brunoni & Vanderhasselt, 2014 ; Dedoncker et al., 2016 ; Hill et al., 2016). Dans cette veine, Ferrucci et collègues (2009) avaient suggéré que plus sévère était la symptomatologie, plus la tDCS était efficace.

Les résultats de notre cinquième étude ont montré que comparée à une stimulation factice, la stimulation du dlPFC gauche ne montrait aucun effet sur les réseaux attentionnels, y compris sur le contrôle exécutif. Par contre, ils ont permis de mettre en évidence que le niveau de sévérité des symptômes anxieux et dépressifs est lié au niveau d'efficacité de la stimulation sur le contrôle exécutif de l'attention. Plus une personne est anxieuse ou dépressive, plus la stimulation à l'aide de tDCS agit sur le contrôle exécutif de l'attention. Ces résultats laissent penser que la tDCS agirait comme une béquille dans le cas d'un déficit locomoteur. Une prothèse n'a pas de sens s'il n'y a pas de déficit. Nos résultats suggèrent que l'utilisation de la tDCS ne se justifierait qu'en présence de dysfonctionnements de l'efficacité du contrôle exécutif.

2. Comparaison et intégration des résultats principaux

Nos différentes études peuvent être mises en lien avec les modèles de la comorbidité précédemment présentés (cfr. Chapitre 1). Cette section a pour objectif d'intégrer les résultats principaux de nos études en regard des différents modèles théoriques de la comorbidité présentés dans le premier chapitre théorique de cette thèse. Nous terminerons par une synthèse des apports de nos données vis-à-vis des modèles existants de la comorbidité.

2.1 Modèle Tripartite de Clark & Watson (1991)

Bien que le modèle de Clark & Watson (1991) ne discute pas de déficits cognitifs dans la comorbidité anxio-dépressive, ni d'effets synergiques entre les troubles (cfr. e.g., Kleiman & Risking, 2012), il montrait déjà que la comorbidité constituait la somme des caractéristiques communes aux deux troubles (i.e., les affects négatifs), des caractéristiques propres à la dépression (i.e., diminution des affects positifs) et propres à l'anxiété (i.e., hyperactivation physiologique). Notre première étude a montré un principe de *staging* au niveau de l'efficacité du contrôle exécutif et que la sévérité du trouble s'associe à une majoration des déficits exécutifs. Ces résultats mettent en évidence la nécessité de tenir compte des déficits de contrôle exécutif comme facteur de sévérité du trouble. En effet, plus les personnes sont comorbides, plus les déficits liés au contrôle exécutif sont considérables.

L'étude 2 a pointé le rôle central des symptômes communs dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Sur base des postulats des analyses en réseaux (e.g., Cramer et al., 2010), les troubles du sommeil et la fatigue ont été identifiés comme potentiels symptômes « ponts » associant les symptômes GAD et MDD. Dans le modèle de Clark & Watson (1991), les affects négatifs constituaient la dimension commune aux deux troubles. En ce sens, notre étude s'écarte de ce modèle puisque dans notre étude, les symptômes jouant un rôle de pivot entre les symptômes anxieux et dépressifs sont les problèmes de sommeil et de fatigue. Par contre, dans le modèle de Clark & Watson (1991), les fluctuations du rythme circadien étaient associées à la diminution des affects positifs, que ces auteurs pensaient spécifiques à la dépression. Certaines études avaient déjà critiqué le modèle de Clark & Watson (1991) en suggérant que la diminution des affects positifs ne se cantonnait pas à la dépression mais s'observait aussi dans l'anxiété (e.g., Khazanov & Ruscio, 2016). Les futures études devront donc clarifier si les problèmes de sommeil et la fatigue sont en effet liés à la diminution des affects positifs tels que suggéré par Clark & Watson (1991). Si les problèmes de sommeil et la fatigue sont liés à la diminution des affects positifs, alors celle-ci serait commune à l'anxiété et à la dépression, contrairement à ce que Clark & Watson (1991) soutenaient. Il est à noter que cette hypothèse n'est pas improbable compte tenu de la forte association entre la fatigue et la perte d'intérêt ou de plaisir (qui est directement liée à la diminution des affects positifs) dans le réseau. Il est également possible que les problèmes de sommeil et la fatigue favorise l'apparition de ressentis désagréables impliquant la

survenue de manifestations émotionnelles négatives. Dans ce cas précis, les problèmes de sommeil et la fatigue seraient des précurseurs des affects négatifs. Si cette hypothèse est confirmée dans des travaux ultérieurs, alors il est possible que le rôle de pivot des problèmes de sommeil et de la fatigue observés dans l'étude 2 puisse directement être lié aux affects négatifs communs à l'anxiété et à la dépression dans le modèle de Clark & Watson (1991), et donc soutenir le rôle commun des affects négatifs. Les prochaines études devront clarifier si les problèmes de sommeil sont davantage liés à l'apparition d'affects négatifs ou à la diminution d'affects positifs.

L'étude 3 comme l'étude 1 ont mis en évidence le lien entre la sévérité du trouble et le niveau d'atteinte cognitive. Cependant, dans l'étude 3, cette différence significative n'existait qu'entre les personnes anxieuses et les personnes comorbides pour la fonction de mise à jour. Ce point rejoint le modèle de Clark & Watson (1991) sur le principe que les altérations dans la comorbidité sont plus importantes que dans le trouble non comorbide. Cependant, le modèle de Clark & Watson (1991) ne tient pas compte des dysfonctionnements cognitifs dans ces troubles. Dans notre troisième étude, de manière générale, les patients ne présentaient pas de déficits exécutifs. Ce dernier pourrait potentiellement expliquer pourquoi les déficits cognitifs n'étaient pas intégrés au modèle de Clark & Watson (1991).

Dans l'étude 4, nous cherchions à comprendre l'articulation des symptômes GAD, des symptômes MDD et des trois fonctions exécutives. Cette étude a mis en évidence que les fonctions exécutives n'étaient que très peu connectées à la comorbidité anxio-dépressive. Par contre, la fatigue et les troubles cognitifs auto-rapportés (i.e., difficulté de concentration et de prise de décision) jouaient le rôle de pivot entre les symptômes GAD et MDD. Comme suggéré dans le modèle de Clark & Watson (1991), les tensions musculaires caractéristiques de l'anxiété se connectaient à la perte d'intérêt ou de plaisir dans la dépression via la fatigue. Par ailleurs, les problèmes cognitifs auto-rapportés étaient connectés avec bon nombre de symptômes de la dépression tels que le sentiment de culpabilité ou la perte d'intérêt ou de plaisir. Si nous reprenons le modèle de Clark & Watson (1991), les affects négatifs se manifestent entre autres par de la culpabilité et un sentiment d'infériorité alors que la diminution des affects positifs est souvent assimilée à de l'anhédonie (i.e. perte d'intérêt ou de plaisir). Par ces connexions au sein du réseau, nous pourrions faire l'hypothèse que les problèmes cognitifs auto-rapportés seraient associés aux affects négatifs et positifs du modèle de Clark & Watson (1991). Ce dernier point, s'il était vérifié, laisserait à nouveau penser qu'il existerait d'autres symptômes connecteurs de la cooccurrence GAD et MDD, que les affects négatifs. Même s'il est probable que l'auto-évaluation des problèmes cognitifs puisse être directement impactée par le sentiment d'infériorité (lié aux affects négatifs) de la personne et donc être sous-estimée.

Notre cinquième étude avait pour objectif de comprendre si le niveau de symptomatologie anxieuse et dépressive affectait l'efficacité d'une stimulation du dlPFC gauche sur les réseaux attentionnels. Cette dernière n'a pas apporté d'éclaircissements particuliers au modèle de Clark & Watson (1991). Cette étude était basée sur des scores globaux aux échelles de dépression et d'anxiété, ce qui ne permettait pas de savoir si la sévérité de la symptomatologie était davantage liée aux affects négatifs, positifs ou à l'hyperactivation anxieuse tels que

décrits dans le modèle de Clark & Watson (1991). Puisque de manière générale, l'étude 5 a montré que le niveau de symptomatologie anxieuse et dépressive influait sur l'efficacité d'une stimulation anodale du dlPFC, de prochaines études pourraient questionner le rôle spécifique des affects négatifs, des affects positifs et de l'hyperactivation physiologique anxieuse sur l'efficacité de la tDCS.

Pour résumer, nos différentes études soutiennent l'existence de facteurs communs et spécifiques dans la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression comme l'avaient souligné Clark & Watson (1991). Par contre, nos études montrent que ce modèle ne tenait pas compte ni des déficits cognitifs, ni d'un potentiel rôle central du sommeil et de la fatigue dans l'installation et le maintien de la comorbidité anxio-dépressive. Nos études permettent de dire que les évolutions de ce modèle devraient tenir compte de ces deux points spécifiques afin d'améliorer la compréhension de la comorbidité entre l'anxiété généralisée et la dépression.

2.2 Modèle d'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et al. (2011)

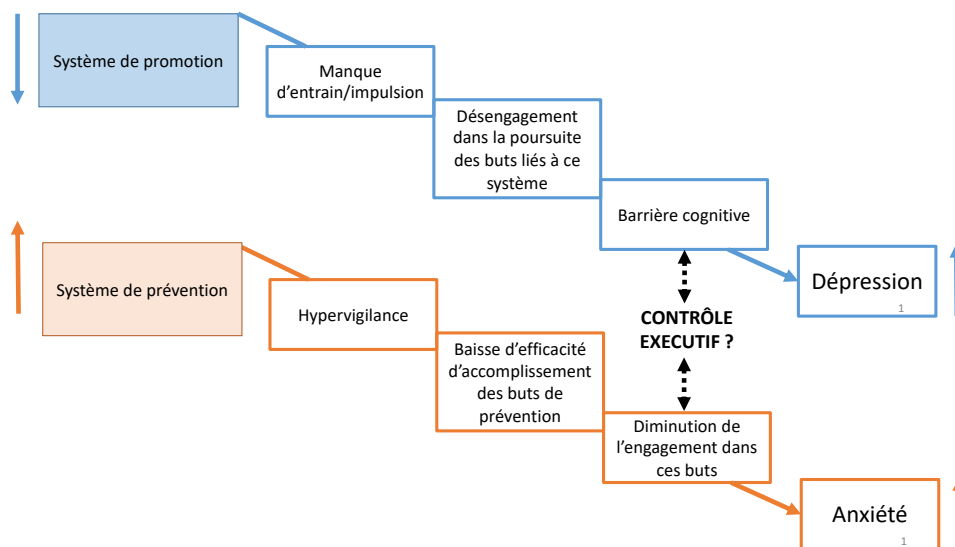
Contrairement au modèle de Clark & Watson (1991) précédemment abordé, le modèle de Klenk et collègues (2011) tient compte de déficits cognitifs dans la cascade d'éléments favorisant le développement de l'apparition conjointe de l'anxiété et de la dépression. Cependant, ces chercheurs ne parlent pas directement de fatigue ou de problèmes de sommeil. Nous avons donc réfléchi à l'intégration des résultats de nos différentes études dans ce modèle de l'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive.

Pour rappel, les résultats de l'étude 1 ont montré que plus le trouble est sévère, plus le ralentissement du contrôle exécutif est marqué. De manière générale, le contrôle exécutif est défini comme la capacité à pouvoir maintenir son attention et son engagement dans la poursuite de buts malgré des distracteurs environnants. Les résultats de nos études posent la question de l'impact du ralentissement exécutif sur la poursuite des buts liés aux deux systèmes motivationnels. En effet, Klenk et collègues (2011) expliquaient que la diminution du système de promotion provoquait un manque d'entrain et d'impulsion, qui à son tour engendrait le désengagement dans la poursuite des buts liés à ce système, générant une barrière cognitive qui augmentait la dépression. Dans quelle mesure le ralentissement exécutif constituerait cette barrière cognitive, ou serait responsable du désengagement dans la poursuite des buts favorisant la mise en place d'une barrière cognitive ?

Cette même question se pose également au niveau de l'augmentation du système de prévention. Une augmentation du système de prévention provoque de l'hypervigilance dysfonctionnelle, qui provoque à son tour une baisse d'efficacité d'accomplissement des buts de prévention, générant la diminution de l'engagement dans ces buts en augmentant le niveau d'anxiété. Dans quelle mesure la baisse d'efficacité d'accomplissement des buts de prévention et la diminution de l'engagement dans ces buts ne sont-elles pas liées à un

ralentissement des capacités de contrôle exécutif ? Nous pourrions faire l'hypothèse que les altérations de l'efficacité du contrôle exécutif observées dans l'étude 1 contribuent à la difficulté qu'ont les individus MDD/GAD de poursuivre leurs buts de promotion et de prévention (comme illustré dans la Figure 37). De prochaines études devront investiguer de manière longitudinale la place des déficits exécutifs dans cette cascade de mécanismes favorisant le développement de la cooccurrence de l'anxiété généralisée et de la dépression.

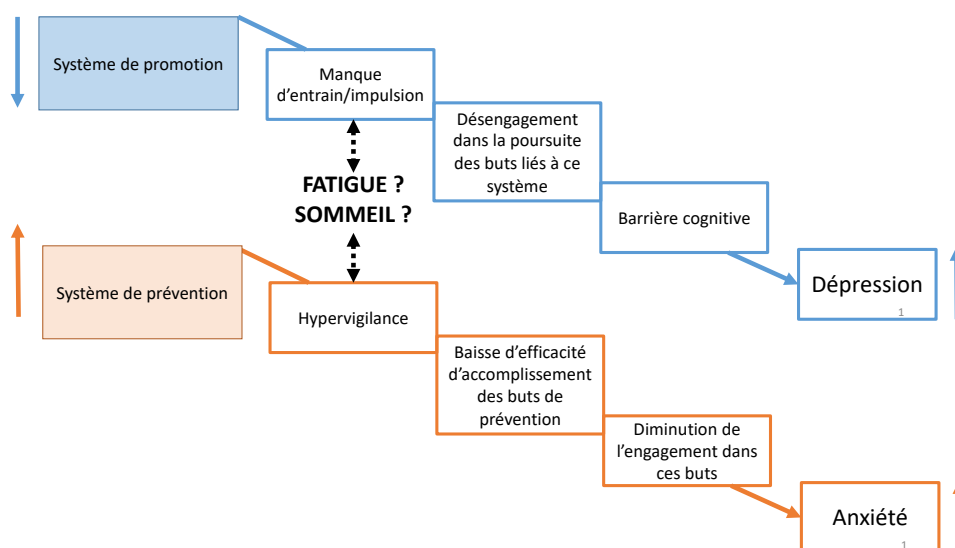
Figure 37. Questionnement du rôle du contrôle exécutif intégré au modèle de Klenk et collègues (2011)



Notre deuxième étude a montré le potentiel rôle de pivot que joueraient les problèmes de sommeil et la fatigue dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Cette étude a aussi indiqué que globalement les symptômes communs au GAD et MDD étaient les symptômes qui connectaient le plus les symptômes des deux troubles. Le modèle de l'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et collègues (2011) n'incluait pas directement les problèmes de sommeil et la fatigue. Cependant, nous pourrions nous demander si le manque d'entrain et d'impulsion conséquent à la diminution du système de promotion ne serait pas associé à des problèmes de sommeil et à la fatigue. En effet, dans nos analyses en réseaux, la fatigue et la perte d'intérêt et de plaisir sont positivement liées. Par ailleurs, l'augmentation du fonctionnement du système de prévention caractéristique de l'anxiété est associée à une hypervigilance accrue, qui pourrait être associée à des difficultés de sommeil et par conséquent à de la fatigue. Nous pourrions imaginer que l'individu anxieux ou anxio-dépressif ne dort pas correctement car il reste en alerte. Inversement, la fatigue pourrait provoquer une hyperactivation. Si nous suivons cette hypothèse, les problèmes de sommeil et la fatigue pourraient expliquer la baisse d'accomplissement des buts de prévention et la

diminution de l'engagement dans ces buts. Dans cette optique, les problèmes de sommeil et la fatigue joueraient directement un rôle prédominant dans la cascade de mécanismes à l'œuvre favorisant l'apparition conjointe de l'anxiété et de la dépression (comme présenté dans la Figure 38). Si ce modèle se vérifie, il pourrait constituer un maillon clé de la compréhension de l'apparition de la comorbidité anxio-dépressive et constituer les éléments précurseurs des difficultés d'engagement dans les buts conséquents à la diminution du fonctionnement du système de promotion et à l'augmentation dysfonctionnelle du système de prévention.

Figure 38. Questionnement du rôle des problèmes de sommeil et de la fatigue dans le modèle de Klenk et collègues (2011)



L'étude 3 n'apporte pas réellement de nouveaux éléments par rapport à l'étude 1 au modèle de Klenk et collègues. Précédemment, nous avons suggéré que la barrière cognitive dont parlent de manière assez abstraite Klenk et collègues (2011) pourrait être liée à l'efficacité des capacités de contrôle exécutif, c'est-à-dire à un ralentissement de la capacité à poursuivre une tâche malgré des distracteurs. Cette étude 3 montrerait donc que si les difficultés de contrôle exécutif de l'attention représentent la barrière cognitive ou la difficulté à s'engager dans des buts comme expliqué par Klenk et collègues (2011), alors ces difficultés cognitives ne seraient pas spécifiquement liées aux capacités d'inhibition, de flexibilité et de mise à jour. Dans cette optique, les prochaines études devraient plutôt s'axer sur la compréhension et l'identification du rôle des déficits du contrôle exécutif de l'attention, tels que définis dans le modèle attentionnel de Posner et collègues (1990 ; 2012), et non sur les trois fonctions exécutives du modèle de Miyake et collègues (2000 ; 2012), dans la cascade

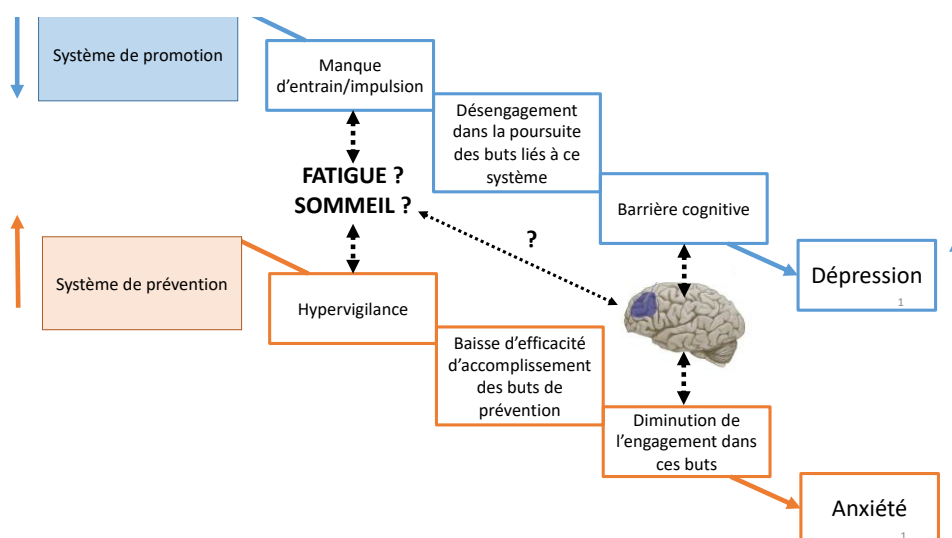
des mécanismes favorisant la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression tel que décrit dans le modèle de Klenk et collègues (2011).

L'étude 4 a montré que les fonctions exécutives n'étaient pas des processus pivots dans la cooccurrence des symptômes anxieux et dépressifs. Ce premier point vient appuyer nos propos liés à l'intégration de l'étude 3 dans le modèle de Klenk et collègues (2011). Il semblerait que les fonctions exécutives subdivisées en trois sous-composantes ne soient pas centrales dans la compréhension de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Par conséquent, il n'y a pas de raison d'essayer de les intégrer dans le modèle de Klenk et collègues (2011). Par contre, comme l'étude 2, l'étude 4 a mis en évidence que la fatigue mais aussi les troubles cognitifs auto-rapportés constitueraient des potentiels symptômes ponts connectant les symptômes GAD et les symptômes MDD. Les spéculations émises pour l'étude 2, questionnant le rôle central de la fatigue par rapport au manque d'entrain et d'impulsion et par rapport à l'effet de l'hypervigilance excessive, tiennent également par rapport à l'étude 4 (comme illustré dans la Figure 38). Les relations entre les différents nœuds, représentant les symptômes et processus constitutifs du GAD et MDD, ont permis de pousser le raisonnement encore plus loin. Dans ce réseau, les tensions musculaires qui représentent la composante d'hyperactivation dans l'anxiété entretiennent une forte relation avec le manque d'intérêt et de plaisir du MDD, et ce via la fatigue. Cette voie renforcerait notre hypothèse selon laquelle la fatigue serait directement liée tant à l'hypervigilance excessive qu'au manque d'entrain et d'impulsion à la base de la cascade favorisant la comorbidité anxio-dépressive dans le modèle de Klenk et collègues (2011). Les prochaines études devront se focaliser sur une meilleure compréhension du rôle et de la fonction du sommeil et de la fatigue en tenant compte tant de l'hyperactivation anxieuse que du manque d'entrain et d'impulsion (qui représente la facette d'anhédonie dans la dépression).

Les résultats de l'étude 5 ont montré que plus le niveau de symptomatologie anxieuse et dépressive était élevé, plus la stimulation tDCS modulait l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention. Si nous partons du principe que les déficits de contrôle exécutif de l'attention (observés dans l'étude 1) augmentent en fonction de la sévérité des symptômes GAD et MDD, et que le dlPFC gauche constitue une voie d'accès cérébrale permettant de moduler le contrôle exécutif de l'attention uniquement en présence de symptômes anxieux et/ou dépressifs (comme observé dans l'étude 5), nous pourrions penser qu'une sous-activation du dlPFC gauche puisse être liée à l'établissement de la barrière cognitive ou des difficultés d'engagement dans les buts de promotion et de prévention (comme dans la Figure 39) dont parlent Klenk et collègues (2011). Si cette hypothèse est correcte, puisque les relations entre les systèmes de promotion et de prévention sont bidirectionnelles, l'application d'une stimulation anodale sur le dlPFC gauche chez des patients anxieux et dépressifs, devraient permettre de moduler la cascade de mécanismes expliquant l'existence de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Afin de tester cette hypothèse, les prochaines études devraient premièrement tester si le principe de *staging* observé avec l'efficacité du contrôle exécutif plus amoindri chez les individus MDD/GAD en comparaison au GAD ou MDD isolé est identique au degré de sous-activation du dlPFC gauche chez les individus MDD/GAD par rapport au trouble isolé et aux sujets contrôles. Si nous retrouvons un principe de *staging* où

l'interaction mutuelle des symptômes par un effet synergique produit une sous-activation du dlPFC plus importante avec l'élévation de la symptomatologie anxieuse et dépressive, alors nous pourrions imaginer que la stimulation anodale du dlPFC gauche puisse être une manière d'agir sur les deux systèmes motivationnels au sens de Klenk et collègues (2011).

Figure 39. Questionnement du rôle de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral dans le modèle de Klenk et collègues (2011)



Pour résumer, l'intégration de nos résultats au modèle d'autorégulation de la comorbidité de Klenk et collègues (2011) a soulevé une série de questions auxquelles les prochaines études devront répondre. Premièrement, peut-on considérer que les dysfonctionnements du contrôle exécutif observés dans l'étude 1, et potentiellement dans l'étude 5 (si on considère que le dlPFC gauche est un proxy cérébral du contrôle exécutif), représentent la barrière cognitive ou les difficultés d'engagement dans des buts dont il est question dans le modèle de Klenk et collègues (2011) ? Deuxièmement, les troubles du sommeil et la fatigue sont-ils à la base de la persistance des dysfonctionnements entre ces systèmes motivationnels étant donné leurs potentielles influences réciproques sur le manque d'entrain et d'impulsion et l'hypervigilance accrue ? Troisièmement, si le dlPFC gauche est la zone cérébrale liée au contrôle exécutif de l'attention, et que celle-ci reflète en effet la barrière cognitive ou les difficultés d'engagement dans des buts, agir sur le dlPFC gauche des patients anxieux et dépressifs via l'application d'une stimulation anodale à l'aide de la tDCS permettrait-il de rétablir l'équilibre entre les deux systèmes motivationnels perturbés dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD ?

2.3 Approches relatives à un facteur psychopathologique latent

Comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre théorique, plusieurs approches ont tenté d'appréhender la comorbidité psychiatrique en l'expliquant comme le résultat d'un facteur latent, non observable, sous-tendant les deux troubles comorbides. Il s'agit du modèle de Krueger et collègues (1999), de l'existence d'un facteur psychopathologique supérieur (facteur P ; e.g., Caspi et al., 2014 ; Lahey et al., 2012), et du modèle dimensionnel et descriptif HiTOP (i.e. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology ; Kotov et al., 2017 ; 2018).

Le modèle de Krueger (1999) est principalement basé sur des catégories diagnostiques. Il établit des facteurs supérieurs aux catégories diagnostiques, mais malheureusement, il ne détaille aucune dimension, ni sous-composante. Nos cinq études empiriques n'apportent pas d'éléments supplémentaires à ce modèle qui se cantonnait aux catégories diagnostiques. En effet, nos études portaient davantage sur les symptômes ou processus communs aux deux troubles. Nous nous situons donc à un autre niveau d'analyse. Le seul point commun est que nos études ont bien confirmé l'existence de caractéristiques communes entre MDD et GAD.

Alors que le modèle de Krueger (1999) ne permet pas réellement de faire de connexions avec nos recherches, les hypothèses sur ce qu'est réellement le facteur P méritent d'être mises en lien avec les résultats de nos différentes études. D'une part, l'approche du facteur P postule que le niveau de sévérité de la pathologie dépend des comorbidités au cours de la vie. Nous avons adopté pour une approche transversale tout au long de ce projet, empêchant de se prononcer sur l'évolution des troubles ou sur le rôle de la comorbidité dans l'enchaînement des troubles. Par contre, au-delà du postulat de l'approche du facteur P par rapport au lien entre sévérité du trouble et comorbidité au cours de la vie, notre première étude a permis de souligner que même dans une perspective transversale, la sévérité du trouble est associée à la comorbidité et engendre des déficits cognitifs plus marqués que le trouble isolé. D'autre part, plusieurs des hypothèses explicatives de ce que serait le facteur P ont identifié le contrôle exécutif et les difficultés attentionnelles comme candidat potentiel (e.g., Carver et al., 2017 ; Caspi et al., 2014 ; Castellanos-Ryan et al., 2016, Martel et al., 2017). De fait, l'étude 1 a souligné une aggravation des déficits liée à l'efficacité du contrôle exécutif en fonction de la sévérité du trouble. Les déficits du contrôle exécutif étaient graduels, c'est-à-dire qu'ils augmentaient en fonction du niveau de sévérité du trouble. Ces résultats ont appuyé le fait que le facteur P pourrait en effet relever d'un dysfonctionnement au niveau du contrôle exécutif qui se manifesterait par un ralentissement, puisque celui-ci serait plus altéré dans la comorbidité anxio-dépressive comparé à la présence unique d'anxiété ou de dépression.

Grâce à notre deuxième étude, qui portait sur la compréhension de la structure de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD, nous avons identifié que les symptômes communs au GAD et MDD étaient des symptômes ponts entre les symptômes GAD et les

symptômes MDD. Certains chercheurs ont postulé que les symptômes ponts dans un réseau peuvent être responsables de la persistance d'un trouble (e.g., Cramer et al., 2010). Dans notre étude, les troubles du sommeil et la fatigue jouaient ce potentiel rôle de pivot entre les symptômes GAD et MDD. Bien que l'approche du facteur P ait envisagé plusieurs hypothèses sur ce que pouvait constituer ce facteur général aspécifique responsable de la cooccurrence des troubles, à notre connaissance, le rôle des troubles du sommeil et de la fatigue n'a pas été considéré comme candidat potentiel. En ce sens, notre deuxième étude vient éclairer cette littérature en postulant que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent potentiellement constituer des processus pivots aspécifiques, qui pourrait expliquer la cooccurrence des troubles mentaux. Il est d'ailleurs étonnant que cette possibilité n'ait pas été abordée par les fondateurs de l'approche du facteur P au vu du lien théorique établi de longue date entre le sommeil et les troubles psychiatriques de manière générale (e.g., Ford & Kamerow, 1989 ; Winkelman & Lecea, 2020). En identifiant les problèmes de sommeil et la fatigue comme de potentiels symptômes ponts responsables de la cooccurrence entre les symptômes GAD et MDD, notre étude n'exclut pas que le contrôle exécutif puisse jouer un rôle commun au sein des troubles mentaux. Le contrôle exécutif de l'attention est en effet associé aux symptômes d'anxiété et de dépression mais via les troubles du sommeil et la fatigue.

Enfin, comme dans le modèle HiTOP, nos études se sont focalisées sur la compréhension des symptômes et processus associés au GAD et MDD. Le modèle HiTOP insiste sur la nécessité d'intervenir sur des caractéristiques communes aux troubles afin d'agir sur la comorbidité. Nos deux premières études ont permis d'une part de montrer que les dysfonctionnements attentionnels augmentent avec la sévérité du trouble. D'autre part, elles ont montré que les symptômes communs au GAD et MDD, spécifiquement les problèmes de sommeil et la fatigue, constitueraient des caractéristiques déterminantes de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Le modèle HiTOP, quant à lui, cherche à identifier les dimensions hiérarchiquement supérieures. Nous pourrions donc formuler l'hypothèse que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent être considérés comme des dimensions hiérarchiquement supérieures. En ce sens, cette hypothèse rejoindrait ce que nous avons précédemment suggéré en parlant du facteur P. Le sommeil et la fatigue pourraient dans cette optique constituer ce facteur aspécifique commun aux troubles mentaux. À l'heure actuelle, dans le modèle HiTOP, l'insomnie est uniquement considérée comme une sous-composante liée à la détresse (par exemple, au même titre que l'anhédonie, l'irritabilité, les idées suicidaires) dans la catégorie des troubles internalisés (Kotov et al., 2017). Les problèmes de sommeil et de fatigue n'ont pas été intégrés au modèle comme d'autres troubles. Il en va de même pour les difficultés cognitives (e.g., déficit exécutif) qui ne sont que très peu représentées dans ce modèle (i.e., uniquement citées dans le cadre des troubles externalisés tels que les comportements antisociaux ou le trouble de l'attention avec hyperactivité). Le problème de ce modèle HiTOP est qu'il adopte une approche fortement descriptive, ce qui empêche de considérer la fonction des processus en jeu. En ce sens, ce modèle paraît manquer de nuances par rapport aux résultats de nos études.

Si le facteur P est en effet le fruit d'un déficit de contrôle exécutif, les résultats de la troisième étude laissent penser qu'il s'agirait plutôt d'un ralentissement du contrôle exécutif de l'attention (tel qu'observé dans l'étude 1) mais pas d'un déficit de performance affectant l'inhibition, la flexibilité ou la mise à jour (tel qu'observé dans l'étude 3). Afin de vérifier ce point, de prochaines études devront utiliser d'autres tâches exécutives permettant de mesurer l'efficacité et la précision des mêmes trois fonctions exécutives en parallèle au contrôle exécutif considéré comme un facteur unidimensionnel.

Les résultats de l'étude 4 corroborent l'hypothèse selon laquelle le facteur P serait lié à un dysfonctionnement cognitif puisqu'ils mettent en avant le rôle pivot potentiel des troubles cognitifs auto-rapportés dans la comorbidité anxio-dépressive. Ils posent cependant la question suivante : pourquoi les déficits cognitifs auto-rapportés joueraient-ils ce rôle, et pas directement les capacités exécutives évaluées à l'aide de tâches comportementales ? Dans le même sens que les résultats de l'étude 2, ils questionnent la place, la fonction et le rôle de la fatigue comme facteur aspécifique commun aux troubles. Le rôle de la fatigue dans les troubles psychiatriques et neurologiques a pourtant déjà largement été établi (e.g., Chaudhuri & Behan, 2004).

L'approche du facteur P avait aussi souligné la possibilité que ce facteur commun aspécifique soit davantage le fruit d'un facteur génétique commun ou d'altérations cérébrales communes (e.g., diminution du volume ou de la connectivité de la substance grise, du cortex cingulaire antérieur et de l'insula). En effet, les patients souffrant de troubles psychiatriques présentent une connectivité fonctionnelle altérée (e.g., Yamada et al., 2020). Une diminution de l'activité au niveau du cortex préfrontal est observée tant dans l'anxiété que dans la dépression (e.g., Duval et al., 2015 ; Fitzgerald et al., 2006 ; Vicario et al., 2019). Les résultats de l'étude 5 ont indiqué une relation positive entre le niveau de symptômes anxio-dépressifs et l'efficacité de la tDCS sur le contrôle exécutif. Ces résultats ont montré le lien existant entre comorbidité anxio-dépressive et efficacité d'une technique permettant de moduler les capacités liées au contrôle exécutif. Cette cinquième étude n'a pas permis directement de tester dans quelle mesure la sous-activation du dlPFC constituerait une altération cérébrale commune aux différents troubles psychopathologiques. Afin de tester cette hypothèse, de prochaines études devraient s'atteler à vérifier si la sous-activation du dlPFC peut être considérée comme le sous-bassement cérébral du déficit de contrôle exécutif identifié dans la comorbidité anxio-dépressive, et suggérée comme potentiellement constitutive du facteur P. Ensuite, elles devront étudier si les individus souffrant de comorbidité présentent une sous-activation plus massive du cortex préfrontal. Enfin, dans une vision de généralisation aux différents troubles mentaux, d'autres études devraient également tester si le niveau de symptomatologie lié aux troubles mentaux, de manière plus générale que spécifique à l'anxiété et à la dépression, module l'efficacité de la tDCS du dlPFC sur le contrôle exécutif. Sur base de ces différents points, nous ne pouvons pas réellement dire que notre étude 5 renforce le postulat de l'approche du facteur P selon lequel ce facteur pourrait être le fruit d'une altération cérébrale commune. Le modèle de Krueger (1999) et le modèle de HiTOP (Kotov et al., 2017 ; 2018) n'envisageaient pas ou peu la place d'altérations biologiques comme facteur latent général expliquant les chevauchements entre les troubles mentaux.

En guise de résumé, les résultats de nos cinq études empiriques n'adoptent pas le même niveau d'analyse et donc n'enrichissent pas réellement le modèle de Krueger (1999) et le modèle HiTOP (Kotov et al., 2017 ; 2018). Par contre, les résultats de nos études ont permis de questionner les hypothèses liées à la définition du facteur P. Nos études poussent à s'interroger sur le rôle et la fonction des problèmes de sommeil et de la fatigue comme facteur aspécifique général expliquant le chevauchement entre les troubles mentaux.

2.4 Approche processuelle transdiagnostique

Les fondements mêmes de notre projet se basent sur l'examen des processus attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive. Dans cette optique, tout au long de la thèse, nous avons cherché à comprendre comment s'articulaient les processus attentionnels et exécutifs et les symptômes GAD et MDD. Lorsque nous parlons de symptômes, certains scientifiques pourraient s'interroger sur la question de la différence entre symptômes et processus. Dans ce projet, nous n'avons pas souhaité considérer les symptômes comme les simples constituants descriptifs de catégories diagnostiques. Nous avons considéré les symptômes comme entités dynamiques au même titre que les processus. En effet, les processus sont de nature dynamique et transformationnelle (Philippot et al., 2019). D'ailleurs, certains mécanismes psychologiques peuvent être considérés comme processus ou comme symptôme, nous pensons par exemple à la rumination, aux inquiétudes, aux problèmes de sommeil. Le processus se caractérise par sa fonction de transformation et par son caractère modulable (Philippot et al., 2019). Le symptôme est parfois décrit comme le résultat du processus (e.g., Philippot et al., 2019). Il est à noter que nous postulons que la plupart des symptômes présents dans nos études puissent être considérés comme des processus du fait de leur nature fonctionnelle au sein du trouble. Le déterminant du choix entre symptômes ou processus dépend partiellement de la fonction que le chercheur ou le clinicien attribue au phénomène psychologique considéré (Philippot et al., 2019).

Notre première étude a confirmé ce qui avait été suggéré par Calkins et collègues (2015) en montrant que les processus de contrôle exécutif étaient particulièrement actifs dans la comorbidité anxio-dépressive. En effet, cette première étude a montré un principe de *staging* de l'efficacité du contrôle exécutif. Les patients souffrant de comorbidité anxio-dépressive étaient davantage ralentis en situation exécutive que les patients dépressifs, anxieux et contrôlés. Sur cette base, nous pouvons donc supposer que ces processus exécutifs puissent jouer un rôle dans l'installation du trouble puisque la sévérité des déficits cognitifs augmente en fonction de la sévérité de la détresse anxieuse et dépressive. En effet, l'efficacité du contrôle exécutif aurait une fonction transformatrice au sein des troubles, qui serait plus importante chez les individus comorbides.

La théorie des réseaux postule que les symptômes ponts, qui jouent le rôle de pivot entre les symptômes propres à deux troubles, participent à la persistance du trouble (e.g., Cramer et al., 2010). Selon l'approche processuelle, il s'agirait de processus transdiagnostiques

expliquant la comorbidité et jouant un rôle dans le maintien du trouble. L'étude 2 a eu pour objectif d'identifier ces symptômes ou processus ponts dans la comorbidité anxio-dépressive. Initialement, en commençant nos études, nous pensions que les processus attentionnels et exécutifs joueraient ce rôle de connecteurs entre les symptômes GAD et les symptômes MDD. Notre deuxième étude a montré que les processus attentionnels ne jouaient pas ce rôle de pivot dans la cooccurrence GAD et MDD. Cependant, les résultats de cette étude 2 ont montré que les problèmes de sommeil et la fatigue connectaient les symptômes GAD, les symptômes MDD et les processus attentionnels entre eux. Ceci n'est pas étonnant compte tenu du fait que les problèmes de sommeil et l'insomnie ont depuis un certain temps été pointés comme des processus transdiagnostiques à l'œuvre dans les troubles psychiatriques (e.g., Dolsen et al., 2014 ; Freeman et al., 2020 ; Harvey et al., 2011). Si nous reprenons les critères suggérés permettant d'identifier si un processus peut être considéré comme transdiagnostique (évoqués plus haut), les problèmes de sommeil répondent aux quatre critères permettant de le considérer comme un processus transdiagnostique. Une récente étude a d'ailleurs souligné les relations bidirectionnelles dynamiques réciproques existantes entre les problèmes de sommeil, l'anxiété et la dépression (Kalmbach et al., 2017).

Toutefois, Philippot et collègues (2019) ont attiré l'attention sur la nécessité de distinguer les processus des symptômes notamment par la considération de la fonction de l'élément en jeu. La fonction transformatrice d'un processus est un élément clé favorisant la distinction entre processus et symptômes (Philippot et al., 2019). Un phénomène psychologique peut avoir plusieurs fonctions, et donc dans des perspectives ou situations différentes remplir des rôles divers. De par la nature descriptive des analyses en réseaux, nous ne connaissons pas exactement la fonction des problèmes de sommeil et de la fatigue dans nos études. Les analyses actuelles permettent de savoir qu'il existe un lien entre ces différents éléments. Elles permettent, sur cette base, de générer de futures hypothèses pour de prochaines recherches. Le fait que les problèmes de sommeil et la fatigue ressortent comme les éléments les plus centraux et connectant les différents constituants de l'anxiété et de la dépression laisse penser qu'ils joueraient un rôle pivot dans la cooccurrence de l'anxiété généralisée et de la dépression. Toutefois, pour trancher et confirmer ce rôle de pivot, de futures recherches devront explorer les fonctions remplies par les problèmes de sommeil et la fatigue. Par exemple, nous pourrions imaginer que la fatigue ou les problèmes de sommeil ait une fonction transformatrice en modulant les tensions musculaires et l'activation physiologique qui provoquerait de la désactivation comportementale. La fatigue et les problèmes de sommeil joueraient dans ce cas un rôle de processus psychologique et la désactivation comportementale ou la perte d'intérêt de symptômes. Il serait également probable que les problèmes de sommeil et la fatigue jouent un rôle modulateur sur les déficits cognitifs. En effet, les études sur la privation de sommeil ont souligné le rôle modulateur des problèmes de sommeil par rapport aux mécanismes émotionnels et cognitifs (e.g., Killgore, 2010 ; Killgore et al., 2017). Mais inversement nous pourrions imaginer que la fatigue et les problèmes de sommeil soient en réalité une conséquence d'un mode de pensée abstrait. Dans ce cas, ils seraient alors davantage considérés comme des symptômes. Nos études ne permettent pas de répondre à cette dernière question puisque certains éléments n'étaient pas inclus dans nos analyses en réseaux (e.g., les ruminations). En effet, comme bon nombre

d'analyses, les analyses en réseaux ne permettent de considérer que les variables qui ont été introduites dans les analyses. D'autres variables non considérées dans nos travaux pourraient donc également jouer un rôle déterminant dans la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression. Même si la littérature existante pousse à penser que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent être considérés comme des processus transdiagnostiques (e.g., Dolsen et al., 2014 ; Harvey et al., 2011 ; McCallum et al., 2019), puisque leurs fluctuations modulent d'autres processus psychologiques, nos études ne permettent pas *stricto sensu* de confirmer ce point. De prochaines études devront s'atteler à distinguer les fonctions des problèmes de sommeil et de la fatigue dans la comorbidité anxio-dépressive. Cependant, le déterminant du choix entre symptômes ou processus dépend partiellement de la fonction que le chercheur ou le clinicien attribue au phénomène psychologique considéré et est donc relativement subjectif (Philippot et al., 2019).

En dehors de déficits liés à la fonction de mise à jour plus prononcés chez les patients anxio-dépressifs, le pattern de résultats observé dans la première étude (i.e., qui suivait un principe de *staging*) ne s'est pas reproduit dans l'étude 3. Les résultats de cette troisième étude n'ont pas permis de dire que l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour constituaient respectivement des processus psychologiques jouant un rôle dans l'aggravation du trouble. Les quatre groupes présentaient des performances exécutives comparables. De prochaines études devraient tester avec d'autres tâches exécutives permettant d'évaluer l'inhibition, la flexibilité, la mise à jour si ces résultats se confirment.

Comme expliqué précédemment, notre quatrième étude a mis en évidence le rôle pivot potentiel de la fatigue et des troubles cognitifs auto-rapportés dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Le GAD et MDD sont les troubles qui contribuent le plus à l'apparition de problèmes de sommeil ou de fatigue (e.g., McCallum et al., 2019). Par conséquent, plusieurs chercheurs ont suggéré leur rôle transdiagnostique tant dans le GAD et le MDD (e.g., McCallum et al., 2019). De fait, certaines études ont montré qu'ils constituaient des facteurs de risque de déclenchement, de maintien et de rechute des troubles de l'humeur et des troubles anxieux (e.g., Harvey, 2011). Une récente étude a d'ailleurs montré que la comorbidité était associée à des niveaux de fatigue et de problèmes de sommeil plus conséquents (McCallum et al., 2019). Dans ce sens, de prochaines études devraient examiner si les problèmes de sommeil et la fatigue sont comparables aux dysfonctionnements des processus de contrôle exécutif de manière différenciée chez les patients MDD/GAD, MDD, GAD, et contrôles (comme observé dans l'étude 1). Elles auraient pour objectif d'observer si la fatigue et les troubles du sommeil suivent un principe de *staging* à travers les troubles. Si cette hypothèse se vérifie, il est possible que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent être considérés comme indicateurs relatifs à la présence de comorbidité. Au-delà de ce premier point, nous pourrions également questionner dans quelle mesure la fatigue peut être considérée comme un processus transdiagnostique en tant que tel. Nous pourrions imaginer que la fatigue est le résultat des problèmes de sommeil. Cependant, en réalité, la littérature a montré des relations bidirectionnelles entre ces deux processus (e.g., Harvey, 2011 ; McCallum et al., 2019). La fatigue, elle-même, peut être modulée et peut à son tour jouer un rôle transformateur d'autres processus. Ces deux premiers points ont été montrés

comme éléments clés d'un processus psychologique (Philippot et al., 2019). Ensuite, tant la fatigue que les problèmes de sommeil correspondent aux quatre critères qui permettent de s'assurer qu'un mécanisme psychologique est bien un processus transdiagnostique (e.g., Harvey et al., 2004 ; Mansell et al., 2019 ; Mansell et al., 2009) : (1) la fatigue est mesurable, (2) les fluctuations de la fatigue sont observées dans plusieurs troubles psychopathologiques, (3) la fatigue est modifiable, (4) la modification de la fatigue a un impact sur le niveau de psychopathologie. Nos résultats ont montré l'importance de considérer les problèmes de sommeil et la fatigue au centre de la compréhension de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Les prochaines études devront cependant continuer à approfondir la question de la fonctionnalité des problèmes de sommeil et de la fatigue afin de garantir leur rôle de processus psychologiques transdiagnostiques dans la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression.

Les résultats de l'étude 4 ont aussi mis en lumière le potentiel rôle de pivot des troubles cognitifs auto-rapportés. Ces résultats ont suggéré que les troubles cognitifs auto-rapportés étaient davantage associés aux symptômes GAD et MDD que les fonctions exécutives évaluées à l'aide de tâches comportementales. Snyder et collègues (2020) ont récemment pointé la non équivalence entre des construits mesurés entre les tâches comportementales exécutives telles que suggérées par Miyake et collègues (2000 ; 2012) et des questionnaires auto-rapportés. Nos résultats vont dans le sens d'autres études qui ont montré le rôle précurseur des processus végétatifs de la dépression (e.g., fatigue, insomnie) sur les processus cognitifs et émotionnels de la dépression (e.g., Whitcomb-Smith, 2014 ; Young et al., 1991 ; 2008). D'autres recherches, qui ont utilisé les analyses en réseaux dans la comorbidité anxio-dépressive, ont déjà mis en évidence de fortes connexions entre des symptômes végétatifs tels que la fatigue et des symptômes cognitifs comme les problèmes de concentration (e.g., Bekhuis et al., 2015 ; 2016). D'un point de vue de l'approche transdiagnostique processuelle, tant la fatigue que les troubles cognitifs auto-rapportés constitueraient des processus transdiagnostiques jouant un rôle potentiel de connecteur entre les symptômes GAD et les symptômes MDD.

Pour suivre, dans l'étude 4, les analyses en réseaux ont mis en évidence une association directe entre les symptômes GAD et MDD. Il s'agissait d'un lien direct entre d'une part les inquiétudes dans le GAD et l'humeur dépressive dans le MDD. Comme Philippot et collègues (2019) le soulevaient dans leur récent article, l'humeur dépressive est le résultat notamment de processus tels que les ruminations abstraites. Ce lien entre l'anxiété et la dépression n'est pas surprenant compte tenu des chevauchements théoriquement établis entre les inquiétudes et les ruminations (e.g., Kircanski et al., 2015 ; 2018 ; McEvoy et al., 2013). Ces processus ont tous deux été identifiés comme transdiagnostiques tant dans l'anxiété, la dépression, que dans le trouble anxio-dépressif (Kircanski et al., 2015). De prochaines études devraient intégrer d'autres processus caractéristiques de l'anxiété et de la dépression, comme les ruminations ou les évitements afin de considérer l'articulation de ces éléments au sein du réseau. L'étude de Everaerts & Joormann (2019) a déjà pointé le rôle central des pensées répétitives négatives dans l'association des symptômes anxieux et dépressifs. Ce dernier aspect suggère qu'au-delà des problèmes cognitifs auto-rapportés et de la fatigue, les

prochaines études devraient poursuivre leurs efforts en intégrant également les inquiétudes et la rumination.

Les processus transdiagnostiques sont davantage axés sur des mécanismes psychologiques émotionnels, comportementaux, cognitifs, inter/intrapersonnels ou motivationnels (e.g., Philippot et al., 2019). Cependant, d'autres chercheurs ont suggéré de se limiter aux processus neurocognitifs et comportementaux pouvant être mesurés par des tâches comportementales et présentant des marqueurs cérébraux préétablis (e.g., Demazeux & Pidoux, 2015 ; Insel et al., 2010). Des mécanismes neurobiologiques peuvent également être communs à plusieurs troubles et jouer un rôle central dans l'émergence et la persistance de ceux-ci. Nous avons décidé d'utiliser un score général d'anxiété ou de dépression, ce qui n'a pas permis de distinguer l'impact spécifique d'un processus en particulier (e.g., inquiétudes) sur l'efficacité de la tDCS. Cependant, cette étude a montré que plus une personne était anxieuse et/ou dépressive, plus la stimulation anodale du dlPFC gauche modulait l'efficacité du contrôle exécutif. Cette étude laisse penser que le dlPFC gauche constituerait un proxy cérébral des processus de contrôle exécutif à l'œuvre dans la comorbidité anxio-dépressive. Par ailleurs, comme l'approche processuelle transdiagnostique, cette étude 5 soulève une fois de plus l'importance de considérer la comorbidité entre les troubles en psychopathologie. Elle pointe ici l'impact de la sévérité des symptômes, et de la comorbidité, sur la modification de l'activité cérébrale liée au contrôle exécutif.

Pour résumer, nos études avaient pour objectif de tester dans quelle mesure les déficits attentionnels et exécutifs constituaient des processus transdiagnostiques dans la comorbidité anxio-dépressive. Nos résultats ont montré que le contrôle exécutif est en effet un processus transdiagnostique dans l'anxiété et la dépression. Cependant, contre toute attente, nos études ont surtout souligné le potentiel rôle déterminant des problèmes de sommeil et de la fatigue dans l'association de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. À travers ces études, la comorbidité a été identifiée comme un marqueur de sévérité des déficits exécutifs. Et inversement, plus cette sévérité est prononcée, plus la stimulation de zones cérébrales sous-activées chez ces patients est susceptible de fonctionner.

2.5 Approche en réseaux des troubles mentaux

Dans l'approche en réseaux, la sévérité des symptômes est considérée comme le degré d'activation du réseau. En effet, pour ces chercheurs (e.g., Cramer et al., 2010), un nœud (i.e., symptôme) peut être plus ou moins activé sur le continuum d'activation du réseau. Une tentative de compréhension des résultats de la première étude à la lumière des approches en réseaux résulterait de l'idée que les déficits d'efficacité du contrôle exécutif sont particulièrement actifs au sein du réseau à mesure que le trouble devient plus sévère. Dans cette optique, la comorbidité serait associée à une forte activation des déficits de contrôle exécutif. Cette hypothèse est en réalité une de celles qui a guidé ce projet.

Cependant, l'étude 2 a permis de mettre en évidence que ce seraient les problèmes de sommeil et la fatigue qui joueraient le rôle de pivot entre les symptômes GAD et MDD. L'approche en réseaux postule que certains symptômes dans le réseau augmenteraient le risque de comorbidité par rapport à d'autres (Cramer et al., 2010). De plus, les symptômes communs ponts expliqueraient l'origine de la comorbidité (Cramer et al., 2010). Nos analyses ont permis d'identifier la fatigue et les problèmes de sommeil comme symptômes communs ponts entre les symptômes de GAD et MDD. Si nous suivons les postulats de l'approche en réseaux (e.g., Cramer et al., 2010), ils seraient donc à l'origine de la comorbidité et joueraient donc un rôle dans la persistance de celle-ci.

La troisième étude n'a pas montré de différences significatives entre les quatre groupes de patients (GAD, MDD, MDD/GAD et contrôles). Globalement, ces résultats ont indiqué que ces quatre groupes ne présentaient pas de déficits exécutifs liés à la qualité de la réponse. En ce sens, ils n'ont pas pointé le rôle spécifique d'une des trois fonctions exécutives. Par conséquent, ils n'ont pas permis d'identifier un principe de *staging* comme dans l'étude 1. Comme expliqué plus haut, dans l'approche en réseaux la sévérité du symptôme est liée au degré d'activation de celui-ci dans le réseau. Sur base des résultats de l'étude 3, il n'est donc pas possible de faire l'hypothèse qu'une de ces fonctions exécutives soit fortement activée dans le réseau.

Dans l'étude 4, nous avons observé que les trois fonctions exécutives ne sont que très peu associées aux symptômes GAD et MDD. La composante exécutive de mise à jour est connectée au sentiment de dévalorisation et de culpabilité, qui est un symptôme propre au MDD. Par contre, les résultats de cette étude soutenaient l'hypothèse de l'approche en réseaux selon laquelle les symptômes communs joueraient un rôle important dans l'explication de la comorbidité (Cramer et al., 2010). En effet, ces chercheurs expliquaient que certains symptômes dans le réseau augmenteraient le risque de comorbidité par rapport à d'autres (e.g., Cramer et al., 2010). Dans cette quatrième étude, la fatigue et les problèmes cognitifs auto-rapportés (i.e., difficultés de concentration et de prise de décision) ont été identifiés comme les symptômes jouant le rôle de connecteur entre les symptômes GAD et MDD. Si ces résultats étaient reproduits, ils pourraient donc jouer dès lors un rôle non négligeable dans la persistance de la comorbidité anxio-dépressive. Ils soutiennent également les résultats de l'étude 2 qui avaient déjà mis en évidence un potentiel rôle pivot de la fatigue et des problèmes de sommeil, tous deux des symptômes communs, dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. De plus, au sein du réseau, plus une association est forte entre des symptômes, plus un symptôme est susceptible de favoriser l'apparition d'autres symptômes en accroissant la connectivité totale au sein du réseau (e.g., Cramer et al., 2010) — cette vision découle de l'application de la théorie des systèmes et de la théorie des graphes (pour une discussion, voir Blanchard & Heeren, 2021). Dans cette optique, nous pouvons observer au sein du réseau que, de manière générale, les plus fortes relations entre les symptômes sont celles unissant les symptômes communs au GAD et MDD.

Afin de lier les différents résultats de ces quatre premières études, de futures études devraient considérer dans quelle mesure les altérations de l'efficacité du contrôle exécutif, qui suivent un principe de *staging* où l'effet synergique des symptômes augmente le déficit

exécutif, seraient associées également à un principe de *staging* des problèmes de sommeil, de la fatigue et des difficultés cognitives auto-rapportées, identifiés comme jouant un potentiel rôle de pivot dans la comorbidité anxio-dépressive. Pour cela, de prochaines études devront comparer les problèmes de sommeil, la fatigue et les dysfonctionnements du contrôle exécutif de l'attention des individus anxieux, dépressifs, anxieux et dépressifs et contrôles. Sur base des postulats de l'approche en réseaux, nous pourrions faire l'hypothèse que l'efficacité du contrôle exécutif puisse être un indicateur d'aggravation du trouble. En effet, dans l'approche en réseaux, la sévérité du symptôme est associée à une plus forte activation au sein du réseau. Plus il est altéré, plus la comorbidité est présente. Mais nous pourrions également faire l'hypothèse que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent entretenir le trouble. Cramer et collègues (2010) distinguent les notions de structure du réseau et d'état du réseau. La structure du réseau est définie comme la force des relations entre les symptômes. L'état du réseau indique le nombre de symptômes actifs. Pour ces chercheurs, la récurrence du trouble, et par conséquent sa chronicité, est expliquée lorsque l'état « sain » d'un réseau d'un trouble est instable à cause de fortes connexions entre les symptômes (Cramer et al., 2010). Ce dernier point explique comment des symptômes résiduels peuvent engendrer la récurrence du trouble. Les symptômes ponts dans notre réseau sont fortement connectés, ce qui pourraient potentiellement expliquer leur rôle dans le maintien et la récurrence du trouble.

Une des critiques de l'approche en réseaux appliquée aux troubles mentaux (e.g., Cramer et al., 2010) est qu'elle est axée sur les symptômes constitutifs du trouble mais pas sur les dysfonctionnements physiologiques (e.g., génétiques, neurophysiologiques). Même si Cramer et collègues, en réponse à ces commentaires, ont proposé que leur approche constituait un point de départ vers l'intégration d'autres niveaux, certains chercheurs ont pointé l'enjeu central que représentait l'intégration de vulnérabilités de multiples niveaux (e.g., génétique, neurologique, cognitive) afin d'offrir une vision complète du système (e.g., Hyland, 2010 ; Rubinsten & Henik, 2010 ; Yordanova et al., 2010). Tant l'anxiété que la dépression sont associées à une sous-activation du cortex préfrontal. Il aurait été intéressant d'identifier la place de cette sous-activation du dlPFC au sein de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Ce dysfonctionnement cérébral constitue-t-il un proxy des altérations du contrôle exécutif de l'attention ? En outre, certains chercheurs ont récemment pointé une diminution de la connectivité fonctionnelle (e.g., Zhou et al., 2020) et une altération de la structure du dlPFC (e.g., Xie et al., 2020) chez les personnes souffrant de problèmes de sommeil. Aussi, de récentes études ont montré le rôle prédictif des problèmes de sommeil sur l'efficacité de la stimulation anodale du dlPFC dans la dépression (e.g., Rezaei et al., 2021) ainsi que l'efficacité de la stimulation du dlPFC gauche sur les problèmes de sommeil (e.g., Minichino et al., 2014). De prochaines études devront envisager la place des problèmes de sommeil et de la fatigue au niveau du rôle modulateur de la symptomatologie anxieuse et dépressive sur l'efficacité de la tDCS par rapport au contrôle exécutif. Selon cette hypothèse, il est possible que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent constituer des facteurs déterminants de l'efficacité de la stimulation du dlPFC sur le contrôle exécutif. Si cette option est validée, l'examen du sommeil devrait alors constituer une étape préalable à la mise en place d'une stimulation anodale du dlPFC. La considération de la sous-activation du dlPFC au sein du réseau permettrait de comprendre la force des

relations entre problèmes de sommeil, fatigue, sous-activation du dlPFC et efficacité du contrôle exécutif de l'attention. L'intégration de l'hypoactivation du dlPFC au réseau offrirait aussi l'opportunité de tester dans quelle mesure ces déficits neurologiques peuvent jouer un rôle central au sein de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Il est possible que ce dysfonctionnement cérébral soit à l'origine tant des problèmes de sommeil que des déficits de l'efficacité du contrôle exécutif.

Pour résumer, les liens entre l'approche en réseaux et nos résultats sont multiples. En effet, l'utilisation des analyses en réseaux dans cette thèse a permis de considérer les connexions entre chaque symptôme indépendamment des entités diagnostiques. Sur base des postulats de l'approche en réseaux, nous avons pu faire des hypothèses sur le rôle des symptômes et processus clés dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. De manière générale, nos résultats ont pointé le rôle déterminant, de connecteur ou de pivot, des symptômes communs aux deux troubles dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. En ce sens, ils ont rejoint les postulats liés au rôle des symptômes ponts de Cramer et collègues (2010). Nos études ont permis d'identifier les problèmes de sommeil, la fatigue et les troubles cognitifs auto-rapportés comme processus ponts dans la comorbidité anxio-dépressive. Étant donné leur probable rôle de pont, ces processus jouent potentiellement un rôle dans la persistance du trouble. Nos études ont également permis d'observer que le contrôle exécutif ne constitue pas un processus pont entre les symptômes GAD et MDD. Cependant, dans l'approche en réseaux, la sévérité d'un symptôme/processus est associée à une plus forte activation de ce processus au sein du réseau. Puisque les déficits de l'efficacité du contrôle exécutif s'aggravent avec la sévérité de la symptomatologie, il est fort à parier que le contrôle exécutif puisse jouer un rôle de facteur d'installation ou de facteur d'aggravation dans le développement de la comorbidité anxio-dépressive.

2.6 Synthèse de l'apport de la thèse par rapport aux différents modèles de la comorbidité

Table 16. Synthèse de l'apport de la thèse par rapport aux différents modèles de la comorbidité

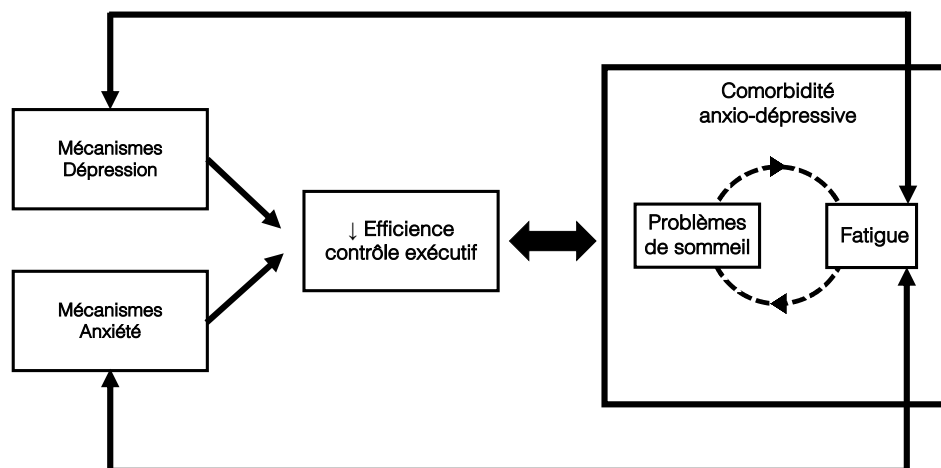
	Liens avec nos études	Questions persistantes
Modèle de Clark & Watson (1991)	L'anxiété et la dépression sont bien connectés par leurs symptômes communs. La fatigue semble être le pont entre la perte d'intérêt et de plaisir et l'hyperactivation anxieuse.	Les affects négatifs du modèle de Clark et Watson (1991) reflètent-ils en réalité les problèmes de sommeil et la fatigue ? Dans la comorbidité anxio-dépressive, l'anhédonie et l'hyperactivation anxieuse sont-elles spécifiques à la dépression ou à l'anxiété ou bien jouent-elles un rôle dans le maintien de la comorbidité anxio-dépressive ? L'anhédonie et la fatigue sont-elles directement liées aux problèmes de sommeil et à la fatigue ?
Modèle de Klenk et collègues (2011)	Ce modèle permet d'essayer d'intégrer nos résultats dans une perspective temporelle où les déficits de contrôle exécutif correspondrait à une certaine barrière cognitive limitant la possibilité d'accomplir des buts. Ce modèle permet de réfléchir aux précurseurs des déficits de contrôle exécutif et à l'articulation des différents processus investigués dans notre projet.	Les déficits exécutifs correspondent-ils à une sous-activation du dlPFC ? Les problèmes de sommeil et la fatigue devraient-ils être intégrés dans ce modèle comme facteur de maintien de la perte de plaisir et de l'hyperactivation ? Les déficits exécutifs reflètent-ils bien cette barrière cognitive ?
Facteur psychopathologique latent	Les symptômes communs aux troubles sont centraux dans la comorbidité anxio-dépressive. Nos études soutiennent le rôle du contrôle exécutif dans la psychopathologie mais aussi potentiellement des problèmes de sommeil et de la fatigue.	Pourquoi ces approches n'ont-elles pas considéré les problèmes de sommeil et la fatigue comme potentiel facteur aspécifique expliquant la psychopathologie ?
Approche processuelle transdiagnostique	Les déficits du contrôle exécutif semblent être un processus transdiagnostique dans la comorbidité anxio-dépressive, mais les problèmes de sommeil et	En suivant une approche idiographique, comment interviennent le contrôle exécutif et les problèmes de sommeil chez un individu donné ? Comment d'autres processus psychologiques caractéristiques de

	la fatigue aussi.	l'anxiété et de la dépression s'articulent avec le contrôle exécutif et les problèmes de sommeil ?
Approche en réseaux	Les problèmes de sommeil, la fatigue et les déficits cognitifs auto-rapportés seraient des processus ponts qui joueraient un rôle pivot entre les symptômes GAD et MDD. Les déficits de contrôle exécutif ne sont pas des processus pivots entre les symptômes GAD et MDD.	Au niveau temporel, le lien entre sévérité des symptômes et déficits exécutifs se marque-t-il au niveau des activations dans le réseau ? Le contrôle exécutif peut-il être considéré comme un facteur d'aggravation et les problèmes de sommeil comme un facteur de persistance dans le temps ?

3. Proposition d'un modèle intégratif hypothétique

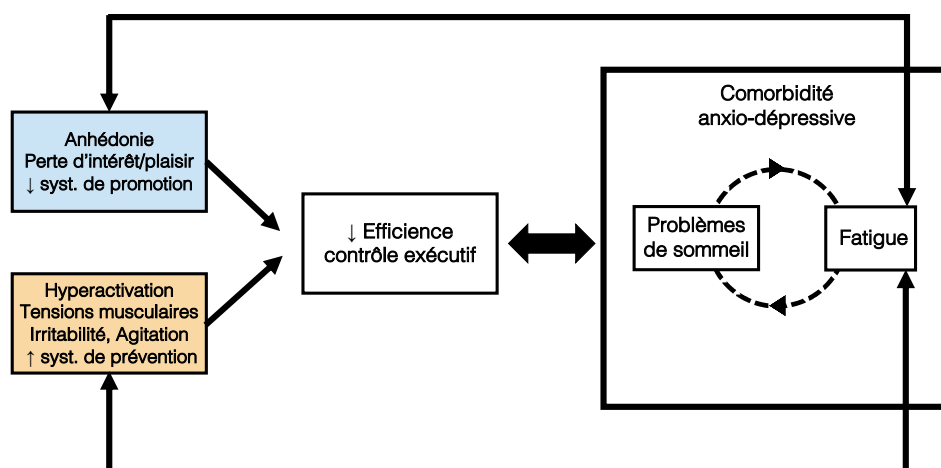
Sur base des résultats de nos cinq études empiriques et de l'intégration des résultats aux modèles existants de la comorbidité anxio-dépressive, nous avons tenté d'établir une proposition de modèle hypothétique de l'installation et du maintien de la comorbidité anxio-dépressive. La Figure 40 représente le modèle envisagé.

Figure 40. Proposition d'un modèle intégratif hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive



Tant à travers les modèles théoriques existants, qu'à travers nos résultats, des mécanismes propres à l'anxiété et propres à la dépression ont été mis en évidence (voir Figure 41). Les mécanismes psychologiques liés à la dépression sont l'anhédonie, la perte d'intérêt ou de plaisir, le manque d'entrain, la diminution du fonctionnement du système motivationnel de promotion. Les mécanismes psychologiques spécifiques à l'anxiété concernent l'hypervigilance, l'hyperactivation physiologique, les tensions musculaires, l'irritabilité, l'agitation, une augmentation du fonctionnement du système motivationnel de prévention. Les résultats de nos études ont permis de montrer que ces mécanismes psychologiques propres à chacun des troubles formaient des clusters distincts spécifiques au MDD ou spécifiques au GAD.

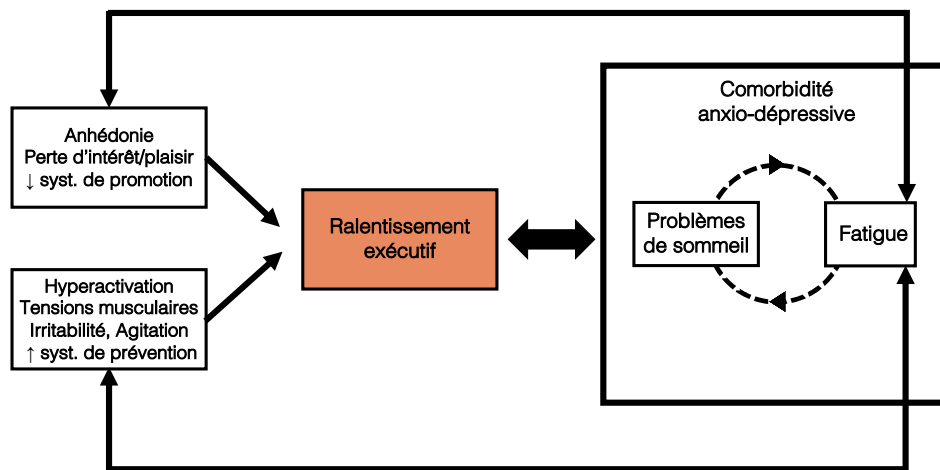
Figure 41. Mécanismes psychologiques spécifiques à la dépression et spécifiques à l'anxiété au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive



De manière générale, certains modèles (e.g., Klenk et collègues, 2011) ont suggéré que ces mécanismes psychologiques provoquaient une barrière cognitive et des difficultés à poursuivre des buts. À travers nos études, ces difficultés exécutives se sont manifestées par une diminution de l'efficacité du contrôle exécutif. Les individus anxieux et dépressifs subissent une diminution de leurs capacités exécutives qui se traduisent par un ralentissement exécutif (comme présenté dans la Figure 42). Dans nos études, nous avons observé que ces déficits exécutifs augmentent en fonction de la sévérité des symptômes. Les personnes anxieuses ont plus de déficits que les contrôles, les personnes dépressives plus que les anxieuses, les personnes anxio-dépressives plus que les dépressives. Les personnes souffrant de comorbidité anxio-dépressive présentent donc les déficits de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention les plus prononcés. Ces différents résultats suggèrent que le contrôle

exécutif jouerait le rôle de facteur d'installation ou de facteur d'aggravation du trouble. L'effet synergique des déficits exécutifs rencontrés dans l'anxiété et dans la dépression provoquerait une altération exécutive plus importante caractéristique de la comorbidité anxio-dépressive. Puisque le niveau général de symptomatologie anxio-dépressive influence l'efficacité de la stimulation anodale du dlPFC gauche sur l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention (cfr. étude 5), nous pouvons faire l'hypothèse que la sous-activation du dlPFC gauche constituerait un proxy cérébral du ralentissement exécutif.

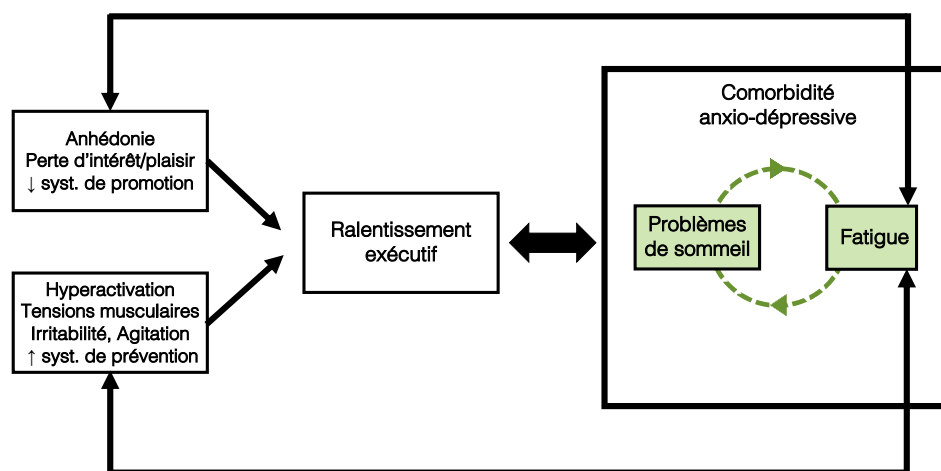
Figure 42. Efficience du contrôle exécutif de l'attention au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive



La comorbidité anxio-dépressive est composée des symptômes et processus communs aux deux troubles mais également des symptômes et processus spécifiques au GAD et au MDD. Nos études ont permis d'identifier que les symptômes communs aux deux troubles semblent jouer un rôle dans la persistance de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Les problèmes de sommeil et la fatigue ont émergé comme processus clés connectant les symptômes d'anxiété et de dépression (voir Figure 43). Les problèmes de sommeil se rapportaient à la modification des habitudes de sommeil évaluées de manière auto-rapportée (i.e., dormir plus ou dormir moins que d'habitude). La fatigue faisait référence au fait d'être davantage fatigué que d'habitude et était également auto-rapportée. Sur base des postulats de l'approche en réseaux appliquée aux troubles mentaux (Cramer et al., 2010), nous émettons l'hypothèse que les interactions entre ces processus « ponts » puissent renforcer la pathologie et donc être directement impliqués dans les mécanismes de persistance et de maintien de la comorbidité anxio-dépressive. En ce sens, les problèmes de sommeil et la fatigue favoriseraient la persistance de la comorbidité anxio-dépressive. L'étude 2 a mis en lumière la relation entre l'efficacité du contrôle exécutif et les problèmes de sommeil alors que

l'étude 2 et l'étude 4 ont pointé le rôle de pivot de la fatigue entre les symptômes spécifiques au GAD et les symptômes spécifiques au MDD.

Figure 43. Les problèmes de sommeil et la fatigue au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive



Ces différents résultats ont permis d'imaginer une ébauche de modèle expliquant la cooccurrence des symptômes GAD et MDD par l'identification de processus psychologiques jouant potentiellement le rôle de renforceurs et de maintien de la comorbidité anxio-dépressive. Ce modèle a été construit sur base des résultats des cinq études de ce projet. C'est pourquoi, nous proposons d'initier la suite de cet écrit sur les perspectives théoriques et cliniques qu'impliqueraient l'existence de ce modèle hypothétique.

4. Perspectives théorico-cliniques

Sur base de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive présenté dans la section précédente, nous allons aborder les perspectives théoriques et cliniques nécessaires à la validation de notre ébauche de modèle.

4.1 Mécanismes d'installation de la cooccurrence entre anxiété généralisée et dépression

4.1.1 Rôle des mécanismes psychologiques propres à la dépression

La perte d'intérêt ou de plaisir ainsi que l'humeur dépressive constituent les deux symptômes cardinaux nécessaires à l'établissement du diagnostic de trouble dépressif majeur. Dans la littérature, la perte d'intérêt ou de plaisir est souvent associée au concept d'anhédonie. Certains la conceptualisent en réalité comme la facette comportementale de l'anhédonie (e.g., De Fruyst et al., 2020). Cette notion fait référence à un dysfonctionnement des systèmes motivationnels liés aux processus de récompense (e.g., Admon & Pizzagalli, 2015 ; Whitton et al., 2015) et à un manque d'affects positifs (e.g., Clark & Watson, 1991). Les affects positifs sont considérés comme la récompense des comportements orientés vers des buts (e.g., Watson et al., 1999). Ce dernier point explique pourquoi le manque d'affects positifs, appelé aussi anhédonie ou perte d'intérêt ou de plaisir, est directement lié aux systèmes motivationnels. Une autre étude a d'ailleurs montré un lien entre une diminution de l'activation des zones cérébrales de la récompense et le manque d'affects positifs (Nikolova et al., 2012). Des études ont suggéré que l'anhédonie pouvait être considérée comme un endophénotype de la dépression (e.g., Goldstein & Klein, 2014 ; Simmons & Drevets, 2012). En effet, l'anhédonie joue un rôle central dans l'évolution du trouble, notamment via son rôle dans la réponse au traitement et la rémission (e.g., Demyttenaere et al., 2015 ; Geschwind et al., 2011 ; Uher et al., 2012). Enfin, elle a parfois été liée à la fatigue puisqu'elle peut s'exprimer comme une certaine lassitude ou un épuisement à la suite d'une activité mentale ou physique (e.g., Husain & Roiser, 2018). Dans ce sens, une récente revue de la littérature a essayé de clarifier les associations entre fatigue et anhédonie (Billones et al., 2020). Cette étude a montré tant le fait qu'il s'agissait de construits distincts que de zones de recouvrement.

De manière générale, au sein de nos études, nous n'avons pas mis l'accent sur la compréhension du phénomène de perte d'intérêt ou de plaisir, ni initialement sur la question de la fatigue. Le modèle de Klenk et collègues (2011) appuyait l'existence d'une cascade de mécanismes psychologiques expliquant la dépression. Ces mécanismes en cascade commençaient par la diminution du système motivationnel de promotion, qui engendrait une perte d'intérêt et de plaisir. Celle-ci ensuite provoquait une barrière cognitive, qui à son tour provoquait des difficultés dans l'accomplissement des buts. Bien que nos études n'aient pas été axées sur la compréhension du rôle spécifique de l'anhédonie dans la comorbidité anxio-dépressive, elles ont cependant identifié une forte relation entre perte d'intérêt et de plaisir et fatigue, ainsi qu'une forte relation entre perte d'intérêt et de plaisir et déficits cognitifs auto-rapportés. Suite à l'hypothèse émise dans le modèle de Klenk et collègues (2011), et aux associations de la perte d'intérêt et de plaisir au sein des réseaux, nous avons suggéré que la perte d'intérêt et de plaisir jouaient un rôle spécifique à la dépression dans le déclenchement

des déficits exécutifs qui favorise la comorbidité anxio-dépressive. Nous avons également fait l'hypothèse qu'elle entraînerait des relations bidirectionnelles avec la fatigue. En effet, au sein des analyses en réseaux de nos études 2 et 4, la fatigue et la perte d'intérêt et de plaisir entretenaient de fortes relations positives. Rappelons que la théorie des réseaux postule que plus une association est forte entre deux symptômes, plus un symptôme est susceptible de mener à l'apparition de l'autre symptôme (e.g., Cramer et al., 2010). Ce dernier principe renforce l'idée qu'il existerait des relations bidirectionnelles entre l'anhédonie et la fatigue.

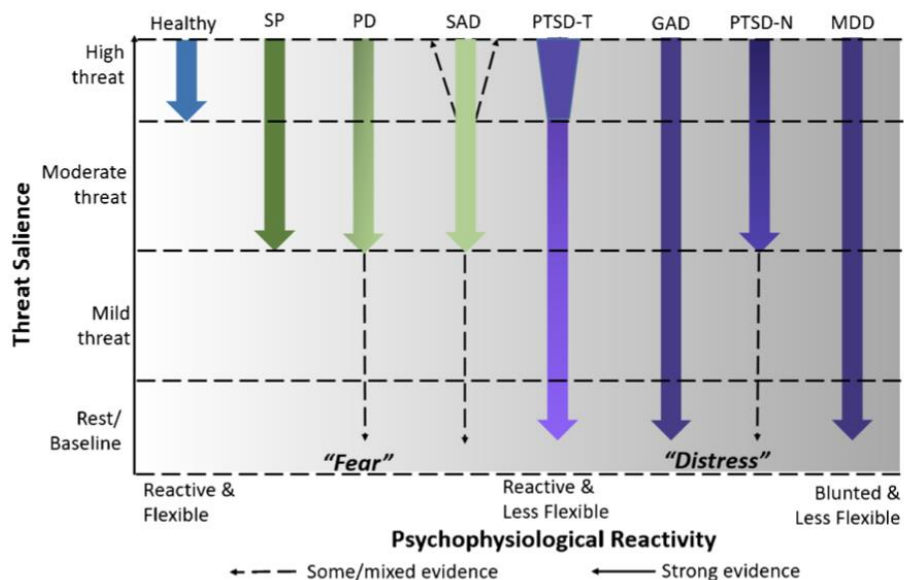
Afin de valider le rôle de la perte d'intérêt et de plaisir ainsi que les relations qu'elle entretiendrait avec la fatigue et avec le contrôle exécutif, de prochains travaux devraient inspecter ces différents processus (i.e., anhédonie, contrôle exécutif, fatigue et comorbidité anxio-dépressive) au sein d'une même étude. L'étude idéale devrait également analyser le rôle de ces différents mécanismes psychologiques comme facteur de déclenchement et de maintien du trouble. Pour cela, il semble que des études expérimentales avec plusieurs temps de mesure seront nécessaires. Enfin, plusieurs études ont suggéré que le manque d'affects positifs n'était pas liés uniquement à la dépression. Alors que plusieurs scientifiques ont identifié son rôle dans la schizophrénie (e.g., Klein, 1974 ; Loas et al., 2000), des chercheurs ont fait l'hypothèse qu'il pouvait aussi s'agir d'une caractéristique de l'anxiété (e.g., Grillo et al., 2016 ; Khazanov & Ruscio, 2016). Dans ce sens, de récentes études ont souligné le rôle influent de l'anhédonie dans la compréhension des relations entre métacognitions, sommeil et symptômes affectifs dans l'anxiété généralisée (Barthel et al., 2020) mais également le rôle central de l'anhédonie dans l'émergence de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD (e.g., Fisher et al., 2017 ; Winer et al., 2017). Dans cette optique, les futures recherches devront continuer à clarifier la complexité des relations entre anhédonie et comorbidité anxio-dépressive. La présence de ce processus dans bon nombre de pathologies psychiatriques permettrait d'envisager sa place comme un processus transdiagnostique déterminant à garder à l'esprit lorsqu'il s'agit de comorbidité. Dans cette lignée, de récentes études suggèrent qu'évaluer et intervenir sur l'anhédonie devrait constituer une intervention de prévention par rapport au déclenchement de trouble mentaux (e.g., Auerbach et al., 2019), et particulièrement en ce qui concerne la prévention du risque suicidaire (e.g., Bonanni et al., 2019 ; Solibieda et al., 2021).

4.1.2 Rôle des mécanismes psychologiques propres à l'anxiété

Dans notre ébauche de modèle, lorsque nous faisons référence aux mécanismes psychologiques propres à l'anxiété, nous nous référons à l'hyperactivation physiologique, à l'état de tension interne, ainsi qu'à l'état d'hypervigilance et d'agitation qui caractérise l'individu anxieux. Tant dans le modèle de la comorbidité de Clark & Watson (1991) que dans le modèle de l'autorégulation de la comorbidité anxio-dépressive de Klenk et collègues (2011), l'hyperactivation physiologique et l'hypervigilance sont des mécanismes spécifiques au trouble anxieux. Le système nerveux autonome régule les fonctions physiologiques comme la respiration, le rythme cardiaque et la digestion (e.g., Berntson et al., 1991). Face à un événement jugé comme menaçant, l'excitation du système nerveux sympathique et

l'inhibition du système nerveux parasympathique engendrent une réponse de type « *fight or flight* », qui provoque l'augmentation de la pression sanguine, de la respiration et du rythme cardiaque (e.g., Berntson et al., 1991). Ces paramètres physiologiques peuvent être mesurés à l'aide de réponses de conductance cutanée (e.g., Dawson et al., 2011), de contractions de muscles oculaires (e.g., Grillon, 2002), de changements au niveau de la dilatation de la pupille (e.g., Bradley et al., 2008), de prélèvements de cortisol salivaire (e.g., Schumacher et al., 2013). La variabilité de la réponse physiologique peut quant à elle être évaluée via les variations du rythme cardiaque (e.g., Kemp et al., 2017), et notamment par l'évaluation du suivi oculaire (i.e., *eye tracking*).

Figure 44. Modèle de la réactivité psychophysiologique en réponse à une menace saillante dans la peur et l'anxiété



Note. SP, phobie spécifique ; PD, trouble panique (avec ou sans agoraphobie) ; SAD, trouble d'anxiété sociale ; PTSD-T, trouble de stress post-traumatique-traumatisme ; PTSD-N, trouble de stress post-traumatique-négligence ; GAD, trouble d'anxiété généralisée ; MDD, trouble dépressif majeur. Repris de Hyde et collègues (2019).

La Figure 44 illustre les différences de réactivité physiologique entre les différents troubles anxieux. Cette figure permet également de souligner l'importance de l'activation physiologique dans les troubles qui nous intéressent (i.e., GAD et MDD). Dans ces deux troubles, la réponse physiologique est amoindrie (i.e., plus éteinte et moins aiguë) par rapport aux situations de peur mais atteint un niveau relativement constant qui perdure,

particulièrement dans la cooccurrence du GAD et MDD (Hyde et al., 2019). En effet, la perception d'une menace est chronique dans le GAD ce qui implique une réponse physiologique persistante (i.e., expliquée par l'inhibition du système parasympathique avant et après le traitement de la menace ; Hyde et al., 2019). L'hyperactivation physiologique en réponse à une menace est à la base une réponse adaptative en situation de danger. Cependant, dans le GAD, elle devient aberrante et provoque de faibles capacités d'adaptation aux stressors et des réponses inflexibles (e.g., Hyde et al., 2019).

Le modèle de Klenk et collègues (2011) a souligné un lien entre l'hypervigilance anxieuse et la difficulté d'accomplissement des buts. D'autres études ont montré des relations entre le niveau d'hyperactivation physiologique et les capacités de contrôle cognitif au sens large (Vasey et al., 2017), ou spécifiquement avec le contrôle exécutif (e.g., Clayson et al., 2019 ; Scult et al., 2019 ; Warren et al., 2021). Une récente étude de Scult et collègues (2019) suggère que le dlPFC pourrait être un marqueur de résilience vis-à-vis tant de l'hyperactivation physiologique que de la diminution du fonctionnement du système motivationnel de récompense. Cette même zone cérébrale coordonne également le contrôle exécutif. Ces chercheurs (i.e., Scult et al., 2019) faisaient l'hypothèse que le niveau d'activation du dlPFC joueraient un rôle de médiateur entre l'hyperactivation du système autonome et la baisse de fonctionnement du système motivationnel de récompense. Cette étude a en effet montré qu'un haut niveau d'activation du dlPFC protégeait contre le risque de développer un niveau plus élevé d'anxiété associé à un haut niveau d'activation physiologique et une baisse de fonctionnement du système motivationnel de récompense. Cette étude appuyait donc le rôle central du contrôle exécutif, via l'activation du dlPFC, dans l'aggravation de la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression. Selon ces scientifiques, le contrôle exécutif, qui dépend du cortex préfrontal, devrait être considéré comme un biomarqueur responsable du pronostic d'évolution de l'anxiété (Scult et al., 2019). Toutefois, vu que cette étude était effectuée sur un échantillon d'étudiants, ces résultats doivent être confirmés en population clinique.

Nos cinq études n'ont pas porté spécifiquement sur la compréhension des mécanismes d'hyperactivation physiologique dans la comorbidité anxio-dépressive. Cependant, dans un nombre important d'études, l'hyperactivation physiologique est considérée comme caractéristique de l'anxiété et en cascade de la dépression. Les résultats des analyses en réseaux montrent que l'hyperactivation physiologique (i.e., à travers les tensions musculaires) est un symptôme clé de l'anxiété. L'agitation est par contre un symptôme commun au GAD et MDD, lequel est fortement associé aux tensions musculaires. Par ailleurs, dans nos résultats, les tensions musculaires sont fortement liées aux inquiétudes et aux difficultés à contrôler les inquiétudes qui sont des processus clés propres à l'anxiété. Ce dernier point rejoint les résultats de l'étude de Vasey et collègues (2017) qui pointaient une relation entre l'hyperactivation physiologique et le contrôle cognitif probablement expliquée entre autres par l'existence d'inquiétudes. Les prochaines études devront chercher à valider le rôle de l'hyperactivation physiologique comme mécanisme propre à l'anxiété favorisant le déclenchement de la présence conjointe d'anxiété et de dépression et jouant un rôle dans le maintien de celle-ci par le biais de la fatigue qu'elle provoque. Dans la littérature, plusieurs

études ont montré les associations entre la fatigue et l'hyperactivation physiologique (e.g., Ewing et al., 2017 ; Matuz et al., 2020). De futures études devront également considérer si des interventions ciblant la diminution de l'hyperactivation physiologique permettent de réduire l'intensité des symptômes GAD et MDD. Des études utilisant des méthodes d'évaluation comportementale et/ou physiologique comme l'actigraphie devraient aussi permettre de mesurer le niveau d'agitation de ces patients qui est lié à l'hyperactivation physiologique. Dans ce sens, une récente étude a validé l'utilisation de l'actigraphie avec les patients GAD. Au sein de cette étude, les chercheurs ont montré un plus haut niveau d'agitation des individus GAD en fonction du degré d'exposition à une menace (e.g., Franklin et al., 2021).

Enfin, l'étude de Scult et collègues (2019) a démontré le rôle déterminant de l'activation du dlPFC, et donc des capacités de contrôle exécutif, sur les relations unissant l'hyperactivation physiologique, la baisse de fonctionnement du système motivationnel de récompense et l'intensité de l'anxiété. Dans ce sens, une autre récente étude de Warren et collègues (2021) a attiré l'attention sur le fait que deux dimensions opposées sont à l'œuvre dans la comorbidité anxio-dépressive : le manque d'activation caractéristique de la dépression et le mode d'activation permanent de l'anxiété. Ces auteurs ont démontré que ces deux mécanismes étaient associés à des dysfonctionnements exécutifs généraux (Warren et al., 2021). Ces résultats rejoignent la construction de notre modèle hypothétique qui émet l'hypothèse que le contrôle exécutif jouerait le rôle de facteur d'aggravation ou de déclenchement de la comorbidité anxio-dépressive. Ils pointent le rôle du contrôle exécutif tant avec l'hyperactivation anxieuse, qu'avec la perte d'intérêt ou de plaisir et par rapport à la comorbidité anxio-dépressive. En ce sens, ces résultats ont appuyé également ceux de notre cinquième étude qui montraient une efficacité de la stimulation anodale du dlPFC gauche sur le contrôle exécutif augmentée en fonction du niveau de symptomatologie anxieuse et dépressive. De prochaines études devraient donc reproduire l'étude de Scult et collègues (2019) avec des populations anxieuses et dépressives. De même, cette future étude devrait combiner des techniques d'imagerie cérébrale afin d'observer le rôle du dlPFC durant l'évaluation du contrôle exécutif. Enfin, cette étude devra clarifier si le rôle du contrôle exécutif comme facteur d'aggravation de la comorbidité anxio-dépressive est propre à l'aggravation du niveau d'anxiété ou également au niveau de la dépression. Notre première étude suggérait qu'il s'agissait davantage d'effets synergiques.

4.1.3 L'hypothèse de staging et les effets synergiques

Après avoir discuté du rôle spécifique de l'anxiété et de la dépression dans notre modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive, cette section a pour objectif de se focaliser sur le rôle du contrôle exécutif dans cette proposition de modèle. Nos études ont suggéré un principe de *staging* du contrôle exécutif dans la comorbidité anxio-dépressive. Le principe de *staging* correspond à des systèmes de stades de sévérité souvent utilisés dans le domaine de la santé avec les pathologies médicales (e.g., Atlantis et al., 2020 ; Feinstein & Wells, 1990 ; Ndeti et al., 2018 ; Piccirillo et al., 1994), et plus récemment avec les troubles

mentaux (e.g., Addington et al., 2019 ; de la Fuente-Tomas et al., 2019 ; Lavoie et al., 2019 ; Reneses et al., 2020). Ce pan de recherche définit le *staging* comme l'indication d'une progression du trouble en termes de sévérité et d'impact fonctionnel. Ce principe de stade clinique se réfère à des profils de risque et de pronostic dépendant de la sévérité de la symptomatologie (e.g., Addington et al., 2019 ; Bokma et al., 2020). Il montre qu'en raison d'un renforcement mutuel entre les symptômes de chaque trouble, la comorbidité entre deux troubles est plus dommageable que l'impact d'un seul trouble. Ce système de sévérité des troubles a montré que plus la personne est affectée fonctionnellement, plus elle se situe à un stade élevé dans ce principe de *staging*. Bokma et collègues (2020) ont étudié le principe de *staging* dans l'anxiété. Ces chercheurs ont d'ailleurs souligné le fait que les patients souffrant de comorbidité anxio-dépressive, étant donné leur atteinte fonctionnelle plus importante, se trouvaient systématiquement dans les trois stades cliniques les plus déficients.

Les différentes études de la présente thèse de doctorat nous ont amené à introduire une notion de *staging* et d'effets synergiques. Premièrement, elles apparaissent au niveau du lien entre sévérité des symptômes et le niveau d'altération des processus attentionnels et exécutifs. En effet, dans l'étude 1 et 3, nous avons pu observer des dysfonctionnements cognitifs supérieurs dans la cooccurrence entre le GAD et le MDD. Dans ces deux études, l'apparition d'interactions mutuelles entre les symptômes des deux troubles produisaient des déficits plus importants chez les patients comorbides en comparaison aux patients souffrant uniquement d'anxiété ou de dépression et les personnes contrôles. Le principe de *staging* était particulièrement visible dans l'étude 1, où les performances en termes d'efficacité du contrôle exécutif de l'attention étaient organisées par paliers qui suivaient une gradation en fonction de la sévérité des symptômes GAD et MDD. Les patients MDD/GAD étaient beaucoup plus ralentis en situation de conflit exécutif. De même, une relation positive était observée entre le niveau de symptomatologie anxieuse ou dépressive et les capacités exécutives. Plus l'individu est anxieux et/ou dépressif, plus il éprouve des difficultés liées au réseau exécutif. Nos résultats corroborent ceux d'études montrant que la comorbidité engendrerait une altération plus importante du fonctionnement (e.g., Albert et al., 2008 ; Brown et al., 1995 ; Schoevers et al., 2005) et des effets synergiques menant à des dysfonctionnements supérieurs à ceux de chaque trouble pris isolément (e.g., Kleiman & Risking, 2012 ; Macdonald et al., 2016).

A l'heure actuelle, ce que représente concrètement ce *staging* reste encore relativement flou. Il correspondrait à une aggravation de l'impact fonctionnel dépendant du niveau de symptomatologie clinique. Cependant, la littérature actuelle ne clarifie pas si ce *staging* correspond à une certaine logique systématique expliquée par un effet additif ou multiplicatif des troubles isolés en situation de comorbidité. Nos données ne permettent pas de dire qu'il s'agit d'un effet additif des scores exécutifs des patients anxieux et des patients dépressifs ou encore d'un effet multiplicatif entre les scores exécutifs de ces deux troubles. En réalité, dans nos recherches, l'altération exécutive des patients MDD/GAD est supérieure à celle des patients MDD et GAD mais ne correspond pas à une addition ou à une multiplication stricte (Table 17).

Table 17. Comparaison des moyennes des scores de contrôle exécutif en présence des troubles isolés, comorbides, ou en additionnant et multipliant les scores des troubles isolés

	Contrôle exécutif (Moyenne)
GAD	120,05
MDD	142,77
MDD/GAD	154,49
GAD + MDD	258,82
GAD x MDD	16822,22

Note. La moyenne des scores pour le contrôle exécutif des individus MDD/GAD est significativement différente de celle des individus GAD + MDD, $t(28) = -6.363$, $p < .0001$. La moyenne des individus MDD/GAD est significativement différente de celle des individus GAD x MDD, $t(28) = -9.289$, $p < .0001$.

L'étude 1 semble être la première dans ce champ de recherche à investiguer cette question dans la comorbidité anxio-dépressive. Dans notre étude, les scores de contrôle exécutif des patients anxieux et dépressifs sont 1,08 fois plus importants que ceux des patients uniquement dépressifs. De futures études devront tenter de clarifier cette question à l'aide d'échantillons plus importants. Il serait intéressant de pouvoir établir un ratio permettant d'identifier à quel point l'impact fonctionnel de la comorbidité anxio-dépressive est supérieur à celui de l'anxiété ou de la dépression pris isolément.

Peu d'études ont pris en compte les vulnérabilités cognitives communes à plusieurs troubles et leurs effets synergiques. L'effet synergique évoqué par certains chercheurs (e.g., Kleiman & Risking, 2012 ; Macdonald et al., 2016) peut expliquer pourquoi les patients comorbides présentent des troubles exécutifs plus importants que les patients présentant le trouble exprimé de manière simple. D'autres études précédentes avaient déjà noté le lien entre la sévérité du trouble et l'ampleur des déficits attentionnels ou exécutifs (e.g., Basso et al., 2007 ; Lyche et al., 2011). Cependant, peu d'études ont à ce jour tenté de comprendre les déficits exécutifs selon ce principe de *staging* dans les troubles mentaux. Quelques études ont démontré le rôle du contrôle exécutif dans l'aggravation de la psychose (e.g., Poletti et al., 2021 ; Smieskova et al., 2012). Ces auteurs ont pointé que l'augmentation des déficits exécutifs s'accompagnait de stades de sévérité de la maladie plus avancés. Une récente étude a montré le rôle de facteur protecteur du contrôle exécutif dans le déclenchement de symptômes internalisés chez les adolescents pendant la pandémie de Covid-19 (Chahal et al., 2021). Dans cette lignée, de prochaines études devraient continuer à investiguer dans quelle mesure le contrôle exécutif constitue un facteur d'aggravation ou un facteur de protection du déclenchement du trouble.

À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour cherché à comprendre le principe de *staging* clinique appliqué aux difficultés exécutives des patients anxieux et dépressifs. Il serait particulièrement intéressant d'effectuer la même étude que la nôtre (i.e., étude 1) en investiguant simultanément les différences d'activation cérébrale à l'aide de technique de

neuroimagerie fonctionnelle. Ce type d'étude permettrait également de confirmer une différence d'activation neurologique plus importante chez les patients comorbides. Macdonald et collègues (2016) suggéraient des altérations cérébrales majorées dans la comorbidité. Ces chercheurs parlaient d'effets synergiques de la comorbidité également observés à un niveau cérébral. La mise en place de cette prochaine étude devrait permettre de confirmer l'existence d'un principe de *staging* se manifestant tant au niveau cognitif que cérébral. Dans l'hypothèse où les résultats de cette étude montreraient des déficits exécutifs associés à une hypoactivation préfrontale plus prononcée chez les patients comorbides, ces résultats rejoindraient les résultats de notre cinquième étude.

Si les résultats de cette prochaine étude montrent une atteinte cérébrale plus importante chez les patients comorbides, alors nous pourrions imaginer que l'effet de la tDCS sur le contrôle exécutif soit en réalité dépendante du niveau de sous-activation du dlPFC. Et par conséquent, ces résultats confirmeraient que le dlPFC constitue bien un proxy du contrôle exécutif. Ces études devront être réalisées en comparant des personnes contrôles, anxieuses, dépressives et anxio-dépressives afin de distinguer les caractéristiques spécifiques de chaque trouble mais également dans quelle mesure celles-ci sont plus prononcées dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD.

Même si notre cinquième étude n'était pas spécifiquement focalisée sur la question de la comorbidité, ses résultats ont montré une efficacité de la tDCS augmentée en fonction du niveau de symptomatologie anxieuse et dépressive. Dans l'idée de comprendre cette notion de *staging*, nous avons fait l'exercice de standardiser les scores d'anxiété et de dépression afin de pouvoir observer dans quelle mesure l'efficacité de la tDCS sur le contrôle exécutif était plus importante lorsqu'on additionnait ou multipliait les scores d'anxiété et de dépression en comparaison aux scores isolés de dépression ou d'anxiété (Table 18).

Table 18. Gain exécutif en fonction des scores d'anxiété et de dépression : simple, additionnés et multipliés

	Z-BDI	Z-STAI	Z-BDI + Z-STAI	Z-BDI x Z-STAI
Gain exécutif	.38**	.34*	.40**	.186

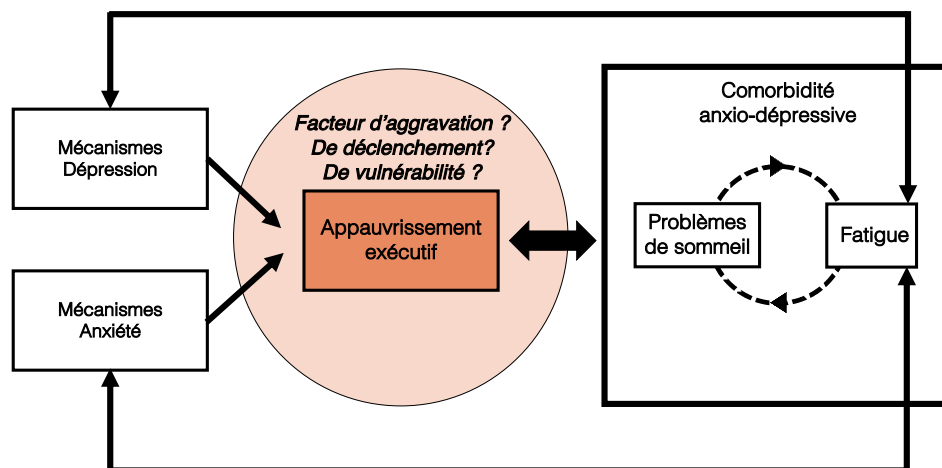
Note. BDI = Beck Depression Inventory II ; STAI = Questionnaire d'anxiété-trait de Spilberger; * $p = .05$; ** $p = .01$

Ces résultats montrent que la somme des variables dépression et anxiété sont davantage associées à l'impact de la tDCS que les scores de dépression ou d'anxiété pris isolément. Cependant, le produit des variables de dépression et d'anxiété généralisée ne l'est pas. Ces résultats montrent un effet additif mais pas multiplicatif de l'anxiété et de la dépression sur l'efficacité de la stimulation anodale du dlPFC gauche sur le contrôle exécutif de l'attention. Il serait néanmoins intéressant de reproduire ces résultats à l'aide d'un questionnaire qui mesure l'anxiété de manière plus spécifique. En effet, le questionnaire STAI évalue un niveau

général de détresse, qui peut parfois se rapprocher de notions dispositionnelles telles que le neuroticisme (e.g., Heeren et al., 2018 ; McCrae & Costa, 1995).

Dans la même veine, une autre approche consisterait également à considérer le niveau de symptomatologie anxieuse et dépressive comme une notion dimensionnelle et observer l'évolution des déficits exécutifs sur un continuum en fonction du niveau de sévérité des symptômes anxieux et dépressifs (indépendamment de la constitution de groupe). Cette dernière approche permettrait d'éviter une approche catégorielle et donc de tenir compte de l'hétérogénéité de l'apparition des symptômes. Enfin, adopter un suivi de ces patients composé de plusieurs temps de mesure permettrait d'appréhender la complexité de l'évolution du trouble et comment le contrôle exécutif modère l'aggravation du trouble. Ce dernier point permettrait de vérifier le rôle envisagé du contrôle exécutif au sein de notre proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive (illustré dans la Figure 45).

Figure 45. Questionnement du rôle du contrôle exécutif au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive

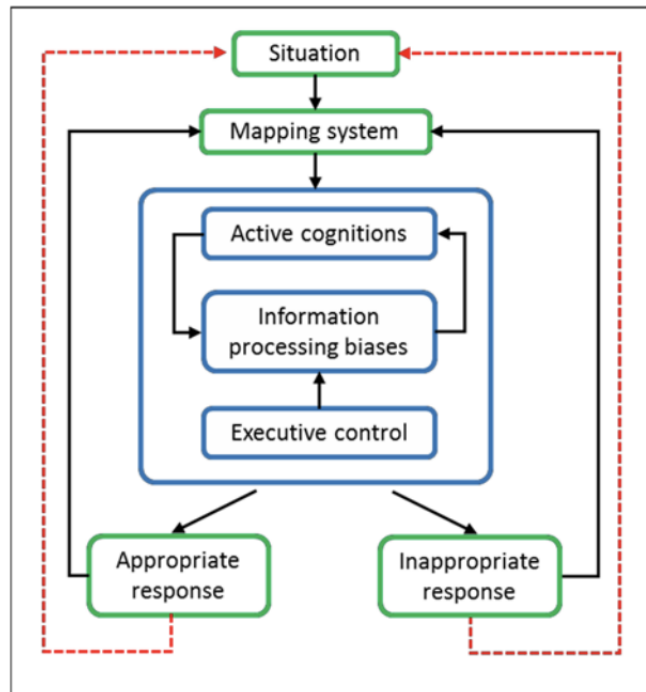


Dans ce sens, nos données soutiennent également le rôle central et transdiagnostique du contrôle exécutif dans la psychopathologie et plus particulièrement dans la comorbidité anxio-dépressive. En effet, tant l'approche de Bishop (Bishop, 2009) que la théorie du contrôle attentionnel d'Eysenck et ses collègues (Eysenck et al., 2007 ; Eysenck & Derakshan, 2011), ainsi que la perspective de De Raedt et ses collègues (2010), soulignent le rôle du contrôle exécutif dans l'anxiété et la dépression. Notre première étude renforce les preuves que le contrôle exécutif joue un rôle dans la cooccurrence de ces troubles mentaux. Cependant, vu son évolution suivant un principe de *staging*, nous pouvons faire l'hypothèse

que ce déficit exécutif puisse davantage jouer le rôle de facteur de vulnérabilité, de déclencheur ou d'aggravation favorisant la comorbidité anxio-dépressive. En effet, certains chercheurs ont récemment pointé que le niveau d'activation du dlPFC, qui coordonne le contrôle exécutif, serait un biomarqueur modérateur des mécanismes psychologiques propres à l'anxiété et à la dépression (développés dans les deux sections précédentes) et de la sévérité du trouble mental (e.g., Scult et al., 2019).

D'autres chercheurs spécialisés dans le domaine de la résilience ont davantage investi le contrôle exécutif comme facteur de résilience. Nous n'avons pas abordé le concept de résilience précédemment dans ce manuscrit. La résilience se définit comme la capacité d'un individu à pouvoir rebondir et s'adapter face à une situation vécue comme stressante (e.g., Aburn et al., 2016 ; Afek et al., 2021). Le concept de résilience a été utilisé dans bon nombre de domaines (e.g., économique, médical, philosophique) depuis longtemps (e.g., Aburn et al., 2016). Le concept de résilience psychologique est dynamique et dépend de facteurs situationnels et personnels (e.g., Aburn et al., 2016 ; Afek et al., 2021). Un nombre important d'études ont montré des relations réciproques entre le contrôle exécutif et le concept de résilience (e.g., Dias & Cadime, 2017 ; Schäfer et al., 2015). Ces connexions ont également été observées au niveau cérébral (e.g., Shi et al., 2019 ; Spielberg et al., 2015). Très récemment, des chercheurs ont observé que les liens entre contrôle exécutif et résilience psychologique étaient spécifiques au contrôle exécutif évalué à l'aide de tâches non émotionnelles (Afek et al., 2021). Par ailleurs, des chercheurs ont suggéré que cette association entre contrôle exécutif non émotionnel et résilience psychologique constituerait un facteur de risque de déclenchement de maladies mentales (e.g., Campbell-Sills et al., 2006). Dans cette idée, Parsons et collègues (2016) ont développé un modèle cognitif de la résilience où le contrôle exécutif joue un rôle prédominant dans l'organisation des demandes et des buts qui influencent directement la gestion adaptative ou non adaptative des affects (comme représenté dans la Figure 46).

Figure 46. Le modèle cognitif de la résilience

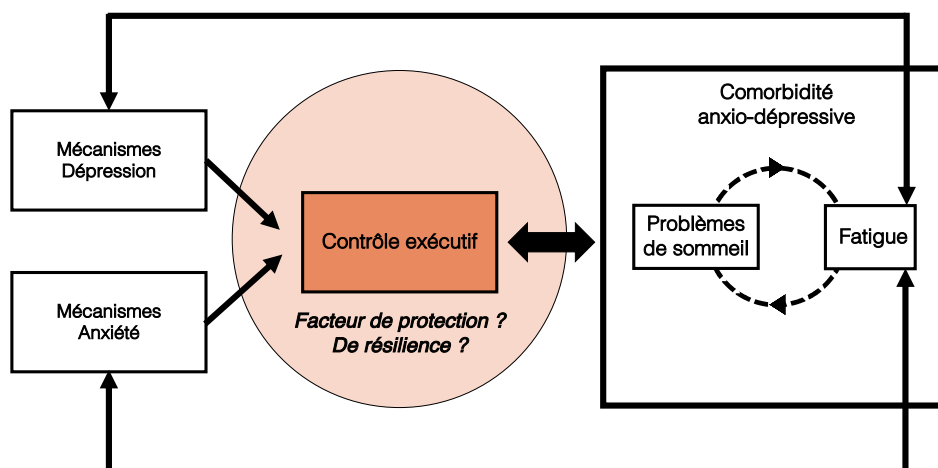


Note. Issue de Parsons et collègues (2016).

Récemment, d'autres chercheurs ont également explicité le rôle du contrôle exécutif de l'attention dans l'explication de la vulnérabilité émotionnelle dans l'anxiété et la dépression (Derakhshan et al., 2020 ; Liao et al., 2019). Ces scientifiques parlent du contrôle exécutif de l'attention comme un facteur de résilience par rapport à l'anxiété et à la dépression. Sur base de ces différentes études, nous pourrions nous interroger sur la nature du contrôle exécutif dans la comorbidité anxio-dépressive. Dans quelle mesure le contrôle exécutif doit être considéré comme facteur de vulnérabilité et d'aggravation menant à la cooccurrence du GAD et MDD, ou bien comme un facteur de protection ou de résilience prévenant l'apparition de la comorbidité anxio-dépressive. Plusieurs chercheurs ont souligné le fait que la résilience était l'opposé de la vulnérabilité (e.g., Aburn et al., 2016). Les prochaines études devront continuer à clarifier cette question. Les déficits liés à l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention représentent-ils en réalité de pauvres capacités de résilience ? Ou bien la résilience est-elle un mécanisme intermédiaire existant entre le contrôle exécutif et le trouble mental ? Certaines études ont parlé de biomarqueurs de la résilience (e.g., Homberg & Jagiellowicz, 2021 ; Shi et al., 2019) et d'influences des systèmes motivationnels de la résilience (Fischer et al., 2021), ce qui laisse penser qu'elle pourrait en réalité être une manifestation de ce déficit de contrôle exécutif. En effet dans notre proposition de modèle, le contrôle exécutif jouerait

un rôle de facteur d'aggravation ou de facteur de protection du déclenchement de la comorbidité anxio-dépressive (voir Figure 47).

Figure 47. Le contrôle exécutif comme facteur de protection du déclenchement de la comorbidité anxio-dépressive



Les futures études devront clarifier si nous pouvons considérer ce lien entre contrôle exécutif et résilience au sein de notre proposition de modèle. Pour cela, le développement d'outils de mesure permettant de quantifier le concept de résilience psychologique semble nécessaire (e.g., Aburn et al., 2016). En outre, la mise en place d'interventions cliniques axées sur le renforcement des capacités de résilience psychologique chez les individus anxieux, dépressifs et anxio-dépressifs devraient également permettre d'observer son rôle dans ces troubles. Dans le champ de recherche du burn-out, le contrôle exécutif a été identifié comme facteur de résilience contre le burn-out (e.g., Fleischhauer et al., 2019).

4.1.4 La question de l'efficacité ou de l'efficience

La section précédente a discuté du principe de *staging* lié au dysfonctionnement du contrôle exécutif. Cependant, un déficit exécutif peut être lié à un ralentissement exécutif ou lié à une altération des réponses en situation exécutive. La théorie du contrôle attentionnel de Eysenck et collègues (2007 ; 2011) a fait la distinction entre l'efficacité et l'efficience. Comme expliqué dans le deuxième chapitre théorique, l'efficacité désigne la qualité des performances à une tâche (évaluée à l'aide des indicateurs de précision et du nombre d'erreurs) alors que l'efficience se réfère au rapport entre la qualité des réponses en fonction des efforts et les ressources nécessaires pour la tâche (évaluée à l'aide du nombre de

ressources nécessaires ou des temps de réaction). Pour ces chercheurs, l'individu anxieux souhaite minimiser les effets délétères de l'anxiété. Il redoublera donc d'efforts en développant des stratégies de compensation pour effectuer la tâche correctement malgré des distracteurs environnants. Grâce à la mise en place de ces stratégies de compensation, leurs performances ne sont pas altérées, ils ne commettent pas plus d'erreurs que les personnes contrôles. Cependant, ces stratégies de compensation représentent une charge cognitive qui les ralentit. Eysenck et collègues (2007 ; 2011) parlent donc d'un déficit de l'efficacité du contrôle attentionnel se manifestant par un ralentissement exécutif. Dans la dépression, Nikolin et collègues (2021) font également référence à des stratégies de compensation se marquant par la mise en place d'une suractivation des régions cérébrales frontales, afin de limiter le déficit.

Dans notre première étude (Coussement et al., 2021), nous avons observé ce déficit de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention. Selon le principe de *staging* précédemment décrit, nous avons identifié un ralentissement exécutif de plus en plus prononcé à mesure que la symptomatologie anxieuse et dépressive était élevée. Afin d'explorer si ces déficits étaient spécifiquement liés à une des trois fonctions exécutives, nous avons reproduit cette étude en comparant les performances des quatre groupes pour l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour (i.e., étude 3). Cette dernière étude n'a pas indiqué les mêmes résultats. Aucun des groupes ne souffrait de déficits exécutifs. Les patients souffrant d'anxiété et de dépression étaient les seuls à avoir un déficit de mise à jour plus marqué que les patients souffrant uniquement d'anxiété. À première vue, ces résultats nous ont surpris. En effet, une série d'études ont exposé des déficits exécutifs affectant les différentes fonctions exécutives tant chez les patients anxieux que dépressifs ou comorbides. Sur base de la théorie du contrôle attentionnel, nous avons réfléchi à nos résultats. Une explication résiderait dans le fait que les déficits observés dans notre première étude correspondraient davantage à l'efficacité des processus exécutifs. Tandis que les déficits exécutifs observés dans notre troisième étude se réfèreraient à l'efficacité des processus exécutifs, qui selon la théorie du contrôle attentionnel ne seraient pas altérés. En effet, les indices de tâches exécutives utilisés par Miyake et collègues (2000 ; 2012) se basent majoritairement sur le nombre ou le pourcentage d'erreurs et non sur les temps de réaction. Évidemment, nous n'avions pas connaissance de cette distinction au moment du choix des tâches.

En ce sens, les prochaines études devraient tester dans quelle mesure le ralentissement exécutif observé dans l'étude 1 se reproduit dans l'étude 3 en utilisant des tâches exécutives comportant des indices fondés également sur les temps de réaction. Ce type d'études devraient permettre de clarifier plusieurs points, que nous aurions aimé élucider dans nos études. Premièrement, ces études devraient permettre de comprendre si le ralentissement du contrôle exécutif de l'attention se transpose au niveau d'une fonction exécutive spécifique. Si les déficits de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention se reproduisent avec une des fonctions spécifiques, cela permettrait de spécifier l'atteinte exécutive présente dans la présence conjointe de l'anxiété et de la dépression. Si les déficits de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention ne se reproduisent pas avec aucune des trois composantes exécutives du modèle de Miyake (2000 ; 2012), alors cette étude permettrait de penser qu'appréhender

les déficits des fonctions exécutives comme un construit multicomponentiel n'a pas de sens dans la comorbidité anxio-dépressive. Dans ce cas, les chercheurs devront davantage axer les prochaines recherches en considérant le contrôle exécutif de l'attention comme un facteur unidimensionnel, tel que pensé dans le modèle attentionnel de Posner (1990 ; 2012) mais également par des approches comme le facteur P (e.g., Caspi et al., 2014).

Enfin, un dernier élément est apparu dans la littérature comme ayant la capacité de modérer le lien entre contrôle exécutif et l'anxiété ou la dépression. Il s'agit de la question de la charge cognitive de la tâche en cours. Une option pour qu'une tâche soit plus fortement chargée est qu'elle soit plus activatrice émotionnellement (nous en parlerons dans la section suivante, bien que d'autres chercheurs aient soutenu le contraire ; cfr. Kanske & Kotz, 2013); une autre option serait que la charge requiert davantage de ressources cognitives pour être effectuée. Certaines études ont soutenu qu'une forte charge mentale détériorerait plus largement le contrôle exécutif de l'attention, y compris au niveau de la qualité de la réponse (i.e., nombre d'erreurs ; e.g., Eysenck et al., 2007 ; Nikolin et al., 2021 ; Shi et al., 2019). Ces résultats poussent donc à penser que si la tâche n'est pas suffisamment lourde cognitivement, il est normal de ne pas observer de déficits affectant l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention (i.e., nombre ou pourcentage d'erreurs). Dans cette optique, il est possible que les trois tâches exécutives n'étaient pas suffisamment lourdes cognitivement pour qu'un déficit se marque au niveau de la qualité de la réponse. Cette proposition expliquerait également pourquoi le déficit se marquait uniquement au niveau des temps de réaction du contrôle exécutif.

Cependant, d'autres recherches ont plutôt évoqué une amélioration du contrôle attentionnel en situation de forte charge en mémoire de travail (e.g., Bishop et al., 2008 ; Najmi et al., 2014 ; Vytal et al., 2012). Ces chercheurs ont expliqué qu'en situation de lourde charge cognitive, l'individu anxieux est confronté à une compétition pour les ressources attentionnelles entre celles accordées à la tâche ou aux inquiétudes, ce qui provoque une amélioration des performances expliquée par une diminution des altérations directement liées à l'anxiété (Najmi et al., 2014 ; Vytal et al., 2012). L'individu est obligé de faire un choix entre le traitement de la tâche ou la gestion de ses inquiétudes. Cette dernière possibilité suggère que des tâches plus lourdes cognitivement ne révéleraient pas de déficits liés au contrôle exécutif de l'attention. Dans cette optique, cela signifierait que les tâches exécutives auraient pu représenter une charge cognitive considérable forçant le choix de se focaliser uniquement sur celles-ci. Cette proposition expliquerait pourquoi il n'y a pas de déficits des trois fonctions exécutives dans nos quatre groupes. En ce sens, il y aurait un déficit de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention car la tâche utilisée n'impliquerait pas une charge mentale suffisamment lourde et donc laisserait de la place pour des préoccupations liées à l'anxiété.

Sur base des résultats actuels de nos études, il n'est pas possible de clarifier cette question. De futures études devront considérer dans quelle mesure ces tâches requéraient des charges mentales équivalentes. Une manière de considérer ce point serait de comparer la passation de cette tâche cognitive simultanément à l'observation de l'activité cérébrale. L'utilisation de techniques d'imagerie fonctionnelle et l'électroencéphalogramme permettraient

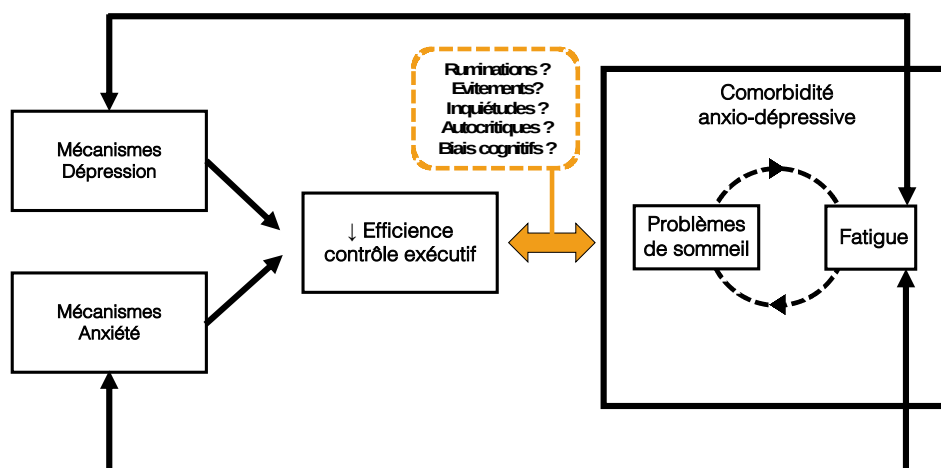
d'appréhender la question de la quantité de ressources cognitives nécessaires, du niveau d'activation cérébrale en lien avec chacune des tâches ainsi que les différences d'activation en fonction du niveau de sévérité du trouble. Il est fort probable que nos résultats s'expliquent uniquement par le fait que les individus anxieux et dépressifs présentent majoritairement un ralentissement cognitif. En ce qui concerne spécifiquement les trois fonctions exécutives, certaines études avaient également montré des performances normales chez ces patients (e.g., Leonard & Abramovich, 2019). Cependant, les prochaines études devront également considérer la question de la charge cognitive requise pour effectuer la tâche puisque plusieurs études (e.g., Bishop, 2008 ; Eysenck et al., 2007 ; Najmi et al., 2014 ; Shi et al., 2019 ; Vytal et al., 2012) ont discuté de leur implication dans le type de déficits exécutifs observés.

Enfin, d'autres études laissent entendre que les déficits exécutifs dans ces troubles dépendraient du contexte émotionnel (e.g., de Lissnyder et al., 2011 ; Foland-Ross et al., 2013 ; Murphy et al., 2012). Pourtant, d'autres chercheurs ont pointé une lenteur cognitive dans des tâches exécutives émotionnellement neutres (e.g., Eysenck et al., 2007 ; Gohier et al., 2009 ; Hammar et al., 2010). Ce dernier point nous amène à la section suivante qui traitera du rôle de certains processus psychologiques transdiagnostiques, parfois davantage liés au contexte émotionnel dans la proposition de modèle hypothétique.

4.1.5 L'intégration d'autres processus psychologiques

Au sein de ce projet, nous n'avons pas investigué le rôle d'autres processus psychologiques transdiagnostiques qui jouent pourtant un rôle dans l'anxiété et dans la dépression. Nous pensons ici notamment aux ruminations, aux évitements, aux inquiétudes, à l'autocritique ou encore aux biais cognitifs. La liste de ces processus psychologiques également impliqué dans l'anxiété et la dépression n'est pas exhaustive. Ils représentent chacun un champ de recherche à part entière. Les recherches liées à ces processus ont majoritairement été effectuées avec du matériel émotionnel. Dans notre projet nous avons fait le choix d'approfondir les déficits attentionnels et exécutifs « purs » ou « froids », c'est-à-dire en contexte non émotionnel. Nous pouvons néanmoins nous intéresser au rôle qu'ils pourraient jouer au sein de notre proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive (comme illustré dans la Figure 48). En effet, d'autres chercheurs ont également suggéré que comprendre les dimensions constitutives de ces troubles étaient également une étape considérable dans la compréhension des déficits exécutifs dans l'anxiété et dans la dépression (Warren et al., 2021).

Figure 48. Intégration d'autres processus psychologiques impliqués dans la comorbidité anxio-dépressive au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité



Note. Les ruminations, les évitements, les inquiétudes, les pensées autocritiques et les biais cognitifs pourraient jouer un rôle entre le déficit exécutif et la comorbidité anxio-dépressive.

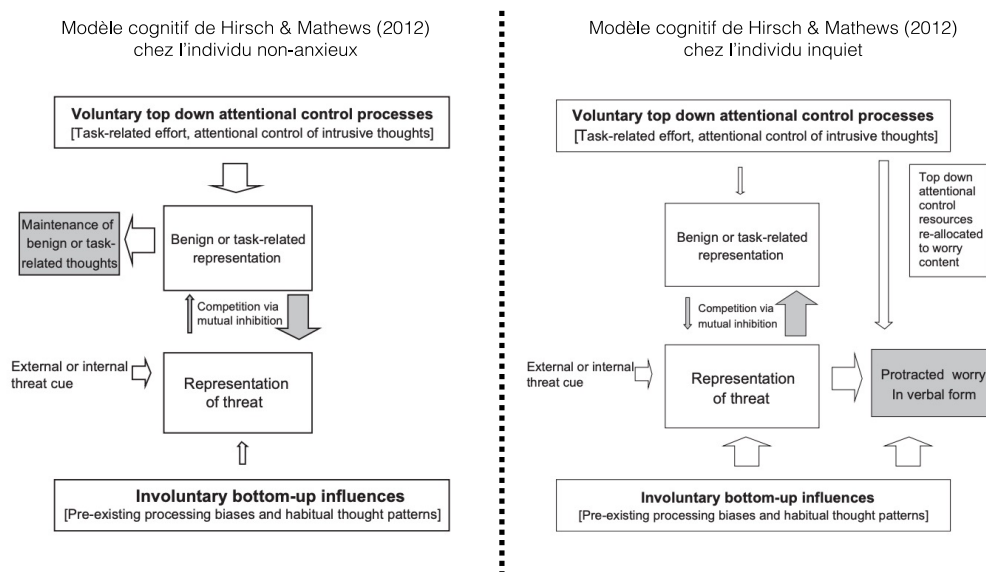
La rumination est une stratégie de régulation émotionnelle qui joue un rôle central dans l'apparition et le maintien de l'anxiété et de la dépression (e.g., Nolen-Hoeksema, 2000). Ces ruminations conduisent au développement de stratégies émotionnelles inappropriées (e.g., Fajkowska & Derryberry, 2010 ; Joormann & D'Avanzato, 2010), qui favorise le développement des symptômes anxieux et dépressifs (Aldao et al., 2010). Plusieurs chercheurs ont montré que la rumination jouerait le rôle de médiateur entre le contrôle exécutif de l'attention et la comorbidité anxio-dépressive (e.g., Gustavson et al., 2018 ; Hsu et al., 2015 ; De Jong et al., 2019). Le modèle de De Raedt et collègues (2010 ; présenté dans le deuxième chapitre théorique) avait déjà suggéré le rôle de médiateur de la rumination entre la diminution du contrôle exécutif de l'attention et le maintien d'affects négatifs. Bernstein et collègues (2017) ont indiqué que la rumination prédit de pauvres capacités exécutives qui à leur tour augmentent la propension à l'autocritique. Du Pont et collègues (2019) ont, quant à eux, plutôt prôné que les fonctions exécutives et la rumination constituaient deux facteurs de risque indépendants pour la psychopathologie.

Certaines recherches ont mis en évidence que la rumination favorisait l'évitement comportemental qui à son tour impactait l'humeur (e.g., Ruscio et al., 2015). L'évitement expérientiel a été identifié comme facteur causal des troubles anxieux et dépressif et contribuant au développement de la comorbidité entre ces troubles (e.g., Mellick et al., 2019 ; Spinhoven et al., 2014). Il a par conséquent été conceptualisé comme processus

transdiagnostique dans la comorbidité anxio-dépressive (Spinhoven et al., 2014). Une récente étude effectuée à l'aide des analyses en réseaux a permis d'appréhender l'association des symptômes d'anxiété et de dépression avec les ruminations et l'évitement expérientiel (Hsu et al., 2019). Cette étude a confirmé que les ruminations et les évitements avaient tous les deux un rôle central dans la maintenance de l'anxiété et la dépression mais n'étaient pas associés aux mêmes symptômes (Hsu et al., 2019). La rumination est associée aux difficultés de concentration et aux inquiétudes alors que l'évitement est associé au sentiment d'échec, à la difficulté à se détendre et la peur de quelque chose d'affreux.

Les ruminations et les inquiétudes sont des concepts fortement imbriqués dans la comorbidité anxio-dépressive. Ils constituent tout deux des processus liés à la pensée négative et ont des caractéristiques communes (e.g., Kircanski et al., 2015 ; McEvoy et al., 2013). Certains chercheurs ont d'ailleurs montré qu'ils apparaissent de manière similaire dans l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive (Kircanski et al., 2015). Le modèle cognitif des inquiétudes pathologiques de Hirsch et Mathews (2012) a d'ailleurs approfondi les liens entre le contrôle attentionnel et les processus *top-down* et *bottom-up* en situation émotionnelle (voir Figure 49).

Figure 49. Comparatif du modèle cognitif de Hirsch & Mathews (2012) chez l'individu non-anxieux et chez l'individu inquiet



Note. Le schéma de gauche représente le modèle appliqué à une personne non anxieuse capable d'ignorer des signaux ou des souvenirs de menaces externes et d'éviter l'inquiétude. L'illustration de droite représente le modèle appliqué à une personne sujette à l'inquiétude, incapable d'ignorer un indice ou un souvenir de menace externe, ce qui entraîne le développement d'un épisode d'inquiétude. Adapté de Hirsch & Mathews (2012).

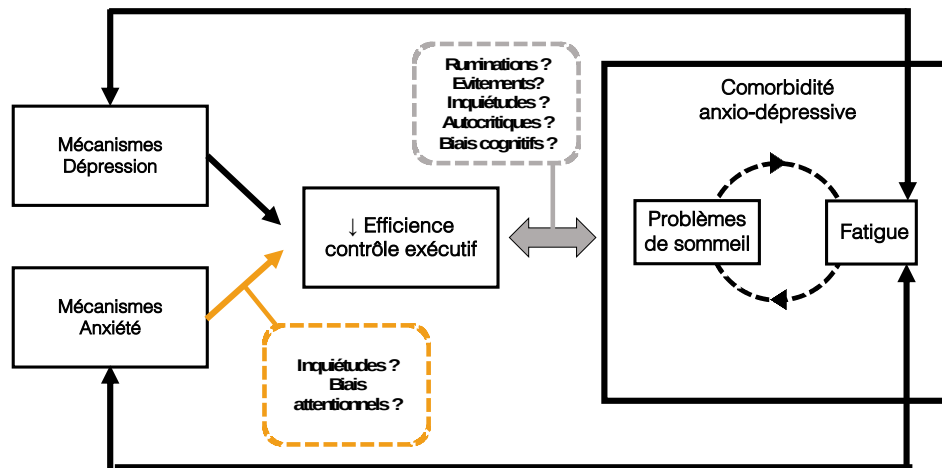
Un nombre important d'études ont cherché à comprendre le rôle du contrôle cognitif dans la régulation émotionnelle via l'exploration du rôle des biais cognitifs (i.e., biais attentionnels, biais mnésiques et biais d'interprétation). Les biais attentionnels sont particulièrement associés aux déficits attentionnels dans l'anxiété et dans la dépression (e.g., Bar-Haim et al., 2007 ; Coussemont & Heeren, 2015 ; Gustavson et al., 2018 ; Van Bockstaele et al., 2014). Les individus dépressifs présentent des difficultés de désengagement des stimuli négatifs et d'évitement des stimuli positifs (e.g., Clasen et al., 2013 ; Joormann & Stanton, 2016 ; Koster et al., 2011). Enfin, d'autres chercheurs ont pointé le rôle de stratégies de coping dysfonctionnelles guidées par les émotions et le désengagement comme modérateur du lien entre contrôle exécutif et la symptomatologie anxieuse (e.g., O'Rourke et al., 2020).

Puisque le rôle de ces différents processus transdiagnostiques semble relativement évident dans la compréhension de la comorbidité anxio-dépressive, il aurait été intéressant de les intégrer à nos études. Nous supposons que ces différents processus transdiagnostiques jouent un rôle entre les déficits de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention et les symptômes d'anxiété et de dépression. L'étude de Everaert & Joormann (2019) a mis en évidence, à l'aide des analyses en réseaux, le rôle des ruminations comme processus pivots entre l'anxiété et la dépression. Par ailleurs, nous avons mis en évidence dans nos études (i.e., étude 2 et étude 4 que les problèmes de sommeil et la fatigue constitueraient également des processus pivots jouant un rôle dans le maintien de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Dans le même sens, d'autres études ont montré les relations entre ruminations et problèmes de sommeil (e.g., Clancy et al., 2020 ; Pillai et al., 2014 ; Sladek et al., 2020).

Ces différentes études nous amènent à questionner le rôle de ces autres processus psychologiques transdiagnostiques dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD ? Pourrions-nous les considérer comme des facteurs d'aggravation ou de protection ou encore comme des processus pivot jouant un rôle dans la persistance de la cooccurrence de l'anxiété et de la dépression dans la proposition de modèle hypothétique ?

Malgré le fait que la rumination et les inquiétudes partagent beaucoup de caractéristiques communes (e.g., Kircanski et al., 2015 ; McEvoy et al., 2013), nous aurions également pu nous interroger sur la place des inquiétudes et des biais attentionnels dans notre proposition de modèle hypothétique. Dans quelle mesure les inquiétudes et les biais attentionnels seraient des médiateurs de la relation entre contrôle exécutif et comorbidité anxio-dépressive ? Comme illustré dans la Figure 50, nous pourrions aussi imaginer que les inquiétudes et les biais attentionnels puissent davantage jouer un rôle entre l'hyperactivation anxieuse et le contrôle exécutif. L'inquiétude et les biais attentionnels pourraient en fait être des caractéristiques cognitives et automatiques de l'hyperactivation anxieuse.

Figure 50. Questionnement de la place des inquiétudes et des biais attentionnels dans la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive



En ce sens, plusieurs études ont montré que les individus anxieux présentent une détection précoce des menaces facilitée et se manifestant par une hyperactivité amygdalienne (e.g., Armstrong et al., 2010 ; Judah et al., 2016). Dans ce dernier cas de figure, ils constitueraient davantage des éléments précurseurs du trouble que responsables de la persistance du trouble. Il est également possible que certains processus psychologiques puissent agir à plusieurs endroits dans la proposition de modèle hypothétique. Par sa fonction transformatrice et sa capacité à être modulé (e.g., Philippot et al., 2019), un même processus pourrait être impliqué au sein de plusieurs points de transition du modèle (e.g., entre les mécanismes propres à l'anxiété et le contrôle exécutif, entre le contrôle exécutif et la comorbidité, ou encore au sein de la maintenance du trouble). Ce dernier aspect clôture cette section majoritairement axée sur les processus psychologiques présents dans la comorbidité anxio-dépressive et davantage liée au contexte émotionnel.

4.1.6 Interventions focalisées sur le contrôle exécutif

Bien que le contrôle exécutif de l'attention n'ait pas été identifié comme processus pivot expliquant la persistance du trouble dans nos études, le contrôle exécutif pourrait jouer un rôle comme facteur d'aggravation ou de protection dans la cooccurrence des symptômes anxieux et dépressifs. Si cette hypothèse est confirmée, agir sur le contrôle exécutif devrait permettre de prévenir l'aggravation des symptômes (e.g., Bettis et al., 2017) et donc impacter l'occurrence de la comorbidité anxio-dépressive. Intervenir sur le contrôle exécutif constituerait donc une stratégie de prévention de l'apparition de la comorbidité.

Plusieurs techniques permettent d'agir sur le contrôle exécutif. Nous pensons notamment aux procédures d'entraînement cognitif, à la pleine conscience, mais également aux techniques de neuromodulation et à l'activité physique. Dans cette section, nous allons rapidement passer en revue une série d'interventions qui peuvent être envisagées afin de moduler le contrôle exécutif.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de procédure de réentraînement cognitif sur les vulnérabilités émotionnelles présentes dans l'anxiété et dans la dépression (e.g., Calkins et al., 2015 ; Derakhshan, 2020 ; Koster et al., 2017 ; Listunova et al., 2018 ; Sari et al., 2016 ; Siegle et al., 2007) et sur la régulation émotionnelle de manière générale (Hoorelbeke et al., 2016 ; Schweizer et al., 2013). Dans une récente revue de la littérature, Barkus (2020) a mis en évidence que l'entraînement de la mémoire de travail à l'aide de programme de réentraînement informatisé permettait d'avoir un impact tant sur le contrôle exécutif que sur une série de stratégies de régulation émotionnelle. Cette chercheuse explique que l'entraînement de la mémoire de travail engendre une augmentation de l'efficacité cognitive qui rend disponible de nouvelles ressources cognitives alors que la régulation émotionnelle en consomme (Barkus, 2020). Cependant, des incertitudes persistent quant au transfert et à la persistance dans le temps de ces améliorations cognitives (Shani et al., 2019). Un entraînement de type « n-back » a montré une diminution de l'anxiété et de la dépression avec un maintien jusqu'à un mois après l'intervention (Beloe & Derakhshan, 2020). Il est toutefois difficile de trancher sur le type d'entraînement, la durée et l'intensité des séances nécessaires afin d'obtenir une efficacité suffisante de la prise en charge (e.g., Listunova et al., 2018). Enfin, certains chercheurs ont conseillé d'utiliser ce type d'entraînement simultanément à la psychoéducation sur la santé et sur le fonctionnement cognitif (e.g., Naismith et al., 2011) ou encore en combinaison avec l'entraînement de stratégies d'auto-gestion (e.g., Bowie et al., 2013).

Au-delà de son usage de manière isolée, l'entraînement cognitif semble augmenter la durabilité des effets d'autres types de thérapies comme la pleine conscience via l'augmentation du contrôle exécutif de l'attention (Course-Choi et al., 2017). Il semblerait donc que l'utilisation de procédure de réentraînement comme le n-back par la plasticité cognitive qu'il induit renforce les effets d'autres techniques thérapeutiques (e.g., pleine conscience), qui agissent sur les fonctions sous-tendues par le cortex préfrontal (Derakhshan, 2020). Plusieurs études ont pointé l'efficacité de la pleine conscience afin d'augmenter les capacités attentionnelles, exécutives et de la mémoire de travail (e.g., Casedas et al., 2020 ; Chiesa et al., 2011 ; Im et al., 2021) mais également de diminuer les symptômes de dépression (e.g., van der Velden et al., 2015) et d'anxiété (e.g., Fumero et al., 2020 ; Ghahari et al., 2020). Plusieurs scientifiques ont développé des programmes de pleine conscience spécifiquement adaptés à la prise en charge de la dépression (e.g., Segal et al., 2002) ou du stress (Kabat-Zinn, 2003).

Certaines études ont soutenu que l'activité physique combinée à de l'entraînement cognitif augmenterait l'effet de cet entraînement probablement par l'effet stimulant de l'activité physique sur la neurogenèse et la synaptogenèse (e.g., Bamidis et al., 2014 ; Oertel-Knöchel et al., 2014). D'autres études ont montré l'effet de l'activité physique sur

l'amélioration des performances cognitives et des symptômes d'anxiété et de dépression (e.g., Giles et al., 2017 ; Heinze et al., 2020 ; Malchow et al., 2013). Le yoga a aussi été identifié comme technique permettant de modifier tant les processus attentionnels et exécutifs que la symptomatologie anxieuse et dépressive (e.g., Gothe & McAuley, 2015 ; Luu & Hall, 2017 ; Saeed et al., 2019).

Plusieurs études ont permis de montrer que des techniques comme la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS ; Vanderhasselt et al., 2009), la stimulation électrique à courant continu (tDCS ; Nejati et al., 2018 ; Salehinejad et al., 2019 ; Wolkenstein & Plewnia, 2013) et le *neurofeedback* (e.g., Yu et al., 2020) permettent de moduler le contrôle exécutif en stimulant des zones cérébrales directement impliquées dans le fonctionnement du contrôle exécutif (e.g., dlPFC). Certaines de ces études ont montré que ces techniques de stimulation diminuent la rumination, ce qui à son tour affecte le contrôle exécutif (e.g., Yu et al., 2020). D'autres études ont également montré l'effet de ces techniques de stimulation sur la symptomatologie anxieuse et dépressive (e.g., pour la rTMS, Kar, 2019 ; Lee et al., 2019 ; Vanderhasselt et al., 2009 ; pour la tDCS, Fregni et al., 2021 ; Lefaucheur et al., 2017 ; Milev et al., 2016 ; pour le *neurofeedback* ; Hammond et al., 2005 ; Schoenberg & David, 2014).

Dans cette perspective, de futures recherches devront continuer à investiguer dans quelle mesure ces techniques et la combinaison de ces méthodes puissent moduler le niveau de fonctionnement de l'efficacité du contrôle exécutif. Si le contrôle exécutif joue bien le rôle de facteur d'aggravation ou de protection vis-à-vis de la comorbidité anxio-dépressive, agir sur le contrôle exécutif devrait permettre de réduire la sévérité des symptômes GAD et MDD mais également prévenir l'installation de la comorbidité anxio-dépressive. Dans l'idée de valider notre proposition de modèle de la comorbidité anxio-dépressive, de futures études devront tester l'impact de ces interventions axées sur la modification du contrôle exécutif sur les différentes interactions entre les éléments du modèle. L'idée ici n'est pas d'agir sur « le nœud du problème ». En effet, nos études ont mis en évidence que la fatigue et les problèmes de sommeil sembleraient être des éléments déterminants du maintien de la comorbidité anxio-dépressive. L'idée ici est d'agir en amont et de considérer l'intervention sur des éléments précurseurs et pouvant potentiellement moduler l'intensité du problème.

4.2 Le rôle clé des ponts : Les problèmes de sommeil et la fatigue comme potentiel processus pivot

Après avoir largement discuté du rôle du contrôle exécutif de l'attention dans la comorbidité anxio-dépressive, cette nouvelle section s'arrête sur le rôle potentiel de la fatigue et des problèmes de sommeil dans cette comorbidité. À travers nos études, nous avons mis en évidence qu'ils semblaient occuper une place centrale dans la compréhension de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Au niveau théorique, cette section explique

comment il faudrait tester la théorie des réseaux pour confirmer les résultats de nos études. Ensuite, d'un point de vue davantage clinique, elle considère les interventions qui permettraient d'agir sur les problèmes de sommeil et la fatigue ou sur l'entière du système que représente la comorbidité anxio-dépressive si les résultats obtenus étaient confirmés lors de prochaines études.

4.2.1 Validation de la théorie des réseaux dans la cooccurrence entre symptômes d'anxiété et de dépression

Avant d'affirmer que les problèmes de sommeil et la fatigue constituent les facteurs responsables de la persistance du trouble comme le suggère la théorie des réseaux (e.g., Cramer et al., 2010), certains points méritent une attention particulière.

Quand Morphée s'invite au sein de la théorie des réseaux

Au sein de la thèse, nous avons utilisé les analyses en réseaux qui sont des techniques statistiques issues de la théorie des graphes. L'approche en réseaux des troubles mentaux est une théorie qui prédit qu'un trouble se maintient par l'association de ses symptômes entre eux (e.g., Borsboom, 2017). Comme nous avons déjà pu en discuter précédemment dans ce manuscrit, selon cette approche, la comorbidité entre les troubles mentaux s'explique par un ensemble de relations directes entre les symptômes de troubles distincts (e.g., Cramer et al., 2010).

L'approche en réseaux en psychopathologie soutient l'hypothèse de centralité (Borsboom & Cramer, 2013). Cette hypothèse part du principe que les symptômes les plus centraux au sein du réseau (i.e., qui ont le plus de connexions avec les autres symptômes du réseau et donc le plus d'influence) sont essentiels dans le développement et le maintien du trouble. Les symptômes les plus centraux activent et soutiennent d'autres symptômes rendant leur rôle déterminant dans l'évolution du trouble. Certains symptômes dans le réseau augmentent le risque de comorbidité par rapport à d'autres. Dans cette optique, des symptômes communs peuvent être identifiés comme à l'origine de la comorbidité et jouant un rôle dans la persistance des troubles (e.g., Cramer et al., 2010). Il s'agit des symptômes ponts. La théorie des réseaux postule que la désactivation des symptômes ponts puisse engendrer un effondrement du réseau (e.g., Borsboom, 2017 ; Cramer et al., 2010). En effet, ces chercheurs postulent qu'ils constituent les éléments qui maintiennent les associations entre les deux troubles. Désactiver ces nœuds et les connexions « ponts » permettrait donc théoriquement de faire disparaître l'existence de la comorbidité entre ces symptômes en produisant un réarrangement des nœuds constitutifs de ces deux troubles (comme illustré dans la Figure 51, étapes 2, 3, 4).

Dans cette thèse, en réalité, nous n'avions pas pour objectif de tester la théorie des réseaux. Nous avons uniquement utilisé les analyses en réseaux afin d'identifier les

symptômes ponts connectant les symptômes de GAD et de MDD. Il s'agit d'une des forces des analyses en réseaux. Elles peuvent être utilisées dans une perspective davantage clinique afin d'identifier les symptômes connecteurs des troubles dans la comorbidité (e.g., Blanchard et Heeren, 2021). Les mesures de centralité vouées à identifier les ponts (Jones et al., 2019) permettent de déterminer les symptômes jouant potentiellement le rôle de connecteur entre les troubles comorbides. En ce sens, de futures études devraient passer de la spéculation scientifique à la validation théorique en testant les prédictions (e.g., l'hypothèse de centralité) de la théorie des réseaux de Borsboom (e.g., Borsboom & Cramer, 2013).

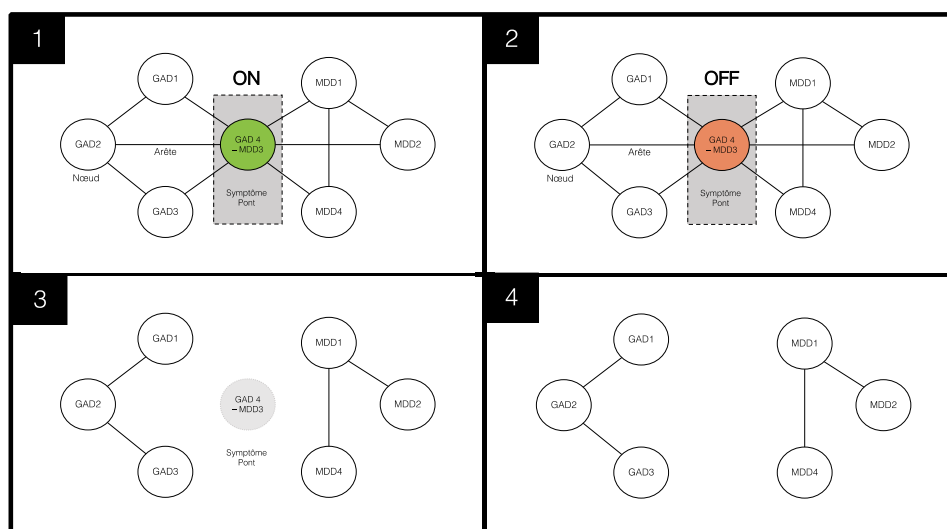
Dans nos études, nous avons identifié les problèmes de sommeil et la fatigue comme processus ponts. Sur base de la théorie des réseaux (Cramer et al., 2010), nous spéculons que ceux-ci joueraient un rôle central dans la comorbidité anxio-dépressive en favorisant la persistance de la cooccurrence des symptômes. Cependant, au stade actuel, nous n'avons pas testé la théorie des réseaux. Pour la tester, il faudrait désactiver les nœuds ponts et observer dans quelle mesure l'activité au sein du réseau diminue et la comorbidité entre les symptômes GAD et MDD disparaît. De prochaines études devront donc s'atteler à tester la théorie des réseaux appliquée à la comorbidité anxio-dépressive en tentant de désactiver les symptômes de fatigue et les problèmes de sommeil.

Proposition d'un modèle d'intervention sur les symptômes connecteurs

Supposons qu'il y ait un retard considérable dans une des gares les plus importantes d'un pays (e.g., Bruxelles) suite à un accident ferroviaire dans une gare secondaire en périphérie (e.g., La Hulpe). Il est fort à parier qu'à la suite de cet accident, il y ait des retards non seulement à Bruxelles, mais également dans les gares directement desservies par Bruxelles et dans les gares desservies par ces gares connectées à Bruxelles. L'impact se fera ressentir dans les gares directement et indirectement connectées à la gare initialement perturbée ; avec la conséquence d'impacter l'entièreté du réseau ferroviaire. Un dysfonctionnement d'un nœud dans le réseau va provoquer un impact sur le nœud pont, qui à son tour, par son plus grand nombre de connexions dans le réseau, va se propager et bloquer tout le réseau. Par analogie dans la Figure 51, nous pourrions imaginer que le nœud le plus connecté, qui est le symptôme pont, est GAD4-MDD3. GAD1, GAD2, GAD3, MDD1, MDD2 et MDD4 sont des causes potentielles (i.e., des villes de périphérie où l'accident a pu avoir lieu). Nous pourrions imaginer qu'il faudrait intervenir sur le nœud le plus central, c'est-à-dire Bruxelles (ou GAD4-MDD3 dans la Figure 51) pour réorienter les trains à partir de la ville la plus connectée. Agir sur la gare la plus importante dans le pays aurait plus d'influence que d'agir sur une gare de périphérie. Sur base de cet exemple, nous pourrions imaginer que le contrôle exécutif soit cette gare de périphérie où a eu lieu l'accident de train. Bien que l'accident de train y ait eu lieu, il ne s'agit pas de la gare la plus connectée du pays. Cependant, cet accident de train a directement impacté Bruxelles, qui est la gare la plus connectée du pays. Au niveau du réseau, Bruxelles représenterait les symptômes ponts, c'est-à-dire les problèmes de sommeil et la fatigue. Sur base de la théorie des réseaux, nous pouvons donc faire l'hypothèse qu'agir sur les nœuds ponts les plus connectés dans le réseau auraient un impact

considérablement plus important sur l'ensemble du réseau que d'agir directement sur le nœud périphérique à la base du dysfonctionnement (e.g., Borsboom, 2017 ; Cramer et al., 2010 ; pour une discussion, voir Blanchard & Heeren, 2020). Dans cette optique, et si et seulement si le modèle en réseaux de la psychopathologie devait se voir empiriquement validé, intervenir sur les problèmes de sommeil et la fatigue permettrait de désactiver les symptômes ponts fortement connectés dans la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Comme l'illustrent les étapes représentées dans la Figure 51, cela engendrerait l'effondrement du réseau.

Figure 51. Schématisation d'une proposition d'intervention sur un nœud pont



4.2.2 Interventions cliniques focalisées sur les symptômes connecteurs

Dans l'optique où ces postulats théoriques de l'approche en réseaux se vérifieraient et que en effet les problèmes de sommeil et la fatigue aurait un rôle central de l'installation et le maintien de la comorbidité anxio-dépressive, agir sur les symptômes « ponts » identifiés dans nos études impliquerait d'explorer les techniques d'interventions permettant de travailler les problèmes de sommeil et la fatigue. Plusieurs types d'interventions permettraient de moduler les problèmes de sommeil et la fatigue. S'il s'avère que les problèmes de sommeil sont bien centraux dans la compréhension de l'installation et du maintien de la comorbidité anxio-dépressive, stabiliser les problèmes de sommeil pourrait constituer une stratégie pour éteindre ces nœuds ponts et engendrer une cascade de désactivation de symptômes (Fried et al., 2017).

Premièrement, un examen approfondi du sommeil et une évaluation spécifique des problèmes de sommeil et de la fatigue seraient nécessaires. En effet, dans nos études, il s'agissait uniquement de problèmes de sommeil et de niveau de fatigue auto-rapportée, donc de mesures subjectives. De futures études devraient également considérer l'utilisation de techniques d'évaluation physiologique et comportementale, comme la polysomnographie et l'actigraphie, ou encore les mesures de mélatonine ou de cortisol. Par ailleurs, une série de questionnaires plus spécifiques ainsi que les agendas du sommeil (permettant l'auto-observation) devraient permettre d'appréhender le type de problème de sommeil, le chronotype et le type de fatigue rencontrée par le patient. Nous pensons notamment à l'échelle de qualité du sommeil de Pittsburg (Buysse et al., 1989) ou à l'échelle de sévérité de fatigue (Krupp et al., 1989). Il serait également recommandé d'évaluer le temps passé au lit, l'existence de siestes pouvant potentiellement provoquer un dérèglement du cycle veille-sommeil mais également la consommation de substances (e.g., alcool, benzodiazépines ; Abad & Guilleminault, 2005 ; Hu et al., 2020) impactant la qualité du sommeil. Les différents chronotypes peuvent être intrinsèquement liés à l'évaluation subjective du patient de la qualité de son sommeil (e.g., Suh et al., 2017) ainsi qu'au déclenchement de difficultés émotionnelles (e.g., Li et al., 2018). Le chronotype du soir semble être davantage lié à la dépression et au déclenchement de troubles comorbides (e.g., Sahbaz et al., 2019). Les problèmes de sommeil et de fatigue peuvent être associés à bon nombre de pathologies organiques et psychiatriques. C'est pourquoi, l'examen du sommeil serait une étape cruciale.

Si ces problèmes de sommeil et de fatigue ne sont pas causés par des troubles neurologiques, cardiorespiratoires, endocriniens, digestifs ou d'autres pathologies d'origine organique, des interventions thérapeutiques non médicamenteuses pourraient être envisagées. Dans la littérature, plusieurs articles préconisent de n'introduire une médication hypnotique uniquement si une thérapie cognitive et comportementale axée sur le sommeil n'a pas préalablement fonctionné (e.g., Davidson et al., 2019 ; Qaseem et al., 2016 ; Riemann et al., 2017). En effet, les effets d'une thérapie cognitive et comportementale ont été évalués comme plus efficaces que l'introduction d'une médication hypnotique et permettant un meilleur maintien des habitudes de sommeil sur la durée (e.g., Castronovo et al., 2018 ; Morin et al., 1999). D'autres chercheurs ont souligné l'intérêt de la prise de mélatonine avec des adultes souffrant de troubles psychiatriques (Geoffroy et al., 2019).

Au niveau des interventions non médicamenteuses, la première intervention qui peut paraître assez banale est d'effectuer de la psychoéducation sur le sommeil, la fatigue, et l'hygiène de sommeil avec le patient. Cette étape a pour objectif de mettre en lumière les relations entre fatigue, pensées, émotions et comportements de sorte que le patient puisse identifier les éléments déclencheurs et de maintien de ses problèmes de sommeil et de la fatigue (e.g., Chung et al., 2018). La psychoéducation peut également être envisagée comme stratégie de prévention liée au sommeil. Blanken et collègues (2020) ont démontré la valeur prédictive des difficultés à maintenir le sommeil et des réveils précoces dans le déclenchement du trouble dépressif jusqu'à 6 ans après. Nous pouvons donc faire l'hypothèse qu'agir préventivement sur le sommeil puisse diminuer le risque de déclenchement du trouble. Ensuite, les thérapies cognitives et comportementales (TCC) axées sur les problèmes

de sommeil et la fatigue ont montré leur efficacité (e.g., Davidson et al., 2019 ; Trauer et al., 2015 ; van Straten et al., 2018). Elles sont basées sur quatre principes : (1) le contrôle du stimulus, c'est-à-dire l'association du lit avec le sommeil (si l'individu est réveillé, il doit se lever) ; (2) la restriction du sommeil, c'est-à-dire réduire le temps de sommeil (notamment par la suppression des siestes) pour augmenter la pression de sommeil ; (3) une thérapie cognitive axée sur le travail des pensées liées au manque de sommeil ; (4) l'entraînement à la relaxation (e.g., Davidson et al., 2019 ; Trauer et al., 2015). Elles peuvent être délivrée en thérapie de groupe (e.g., Chung et al., 2018 ; Davidson et al., 2019), individuelles (e.g., van Straten et al., 2018) ou en ligne (e.g., Seyffert et al., 2016 ; Zachariae et al., 2016). Leur efficacité a également été démontrée lorsque le trouble du sommeil est comorbide avec d'autres troubles psychiatriques ou affections médicales (e.g., Geiger-Brown, 2015 ; Wu et al., 2015). D'autres thérapies visent à l'optimisation de la qualité du sommeil par la mise en place de technique de gestion du stress comme la relaxation, les exercices de respiration, la pleine conscience (e.g., Brand et al., 2012 ; Rusch et al., 2019). Différentes études suggèrent des effets bénéfiques de l'activité physique sur la régulation du sommeil (e.g., Kredlow et al., 2015 ; Lederman et al., 2019). Par contre, les résultats sont incohérents en ce qui concerne les effets du yoga (e.g., Wang et al., 2020).

Récemment, plusieurs études ont montré l'efficacité de la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) sur les problèmes de sommeil (Salari et al., 2020 ; Zakiei et al., 2021). Ces chercheurs ont expliqué que l'efficacité sur le sommeil était liée à la diminution de l'évitement comportemental et au développement de capacités de pleine conscience (e.g., Garland et al., 2016 ; McCracken et al., 2011 ; Zakiei et al., 2021). La thérapie d'acceptation et d'engagement est reconnue comme une intervention psychothérapeutique efficace tant dans la dépression (e.g., Folke et al., 2012) que dans les troubles anxieux (e.g., Swain et al., 2013). La thérapie d'acceptation et d'engagement semble également être une option de choix lorsque la thérapie cognitive et comportementale pour l'insomnie traditionnelle ne fonctionne pas (Hertenstein et al., 2014). Des chercheurs ont souligné son efficacité chez des patients résistants aux thérapies traditionnelles (e.g., Hertenstein et al., 2014). Enfin, des thérapies axées initialement sur d'autres processus psychologiques, comme la rumination, peuvent également engendrer une augmentation de la qualité du sommeil (e.g., Butz & Stahlberg, 2018).

Même si les techniques de neuromodulation ne semblent pas être la piste d'intervention la plus privilégiée dans la prise en charge des problèmes de sommeil, quelques études ont montré l'impact de la stimulation cérébrale sur le sommeil et la fatigue (Frase et al., 2016 ; 2019 ; Rivera-Urbina et al., 2016 ; pour une revue récente, Babiloni et al., 2021). D'autres études ont également indiqué l'effet de la neurostimulation sur les problèmes de sommeil dans la dépression et l'anxiété (e.g., Rezaei et al., 2021 ; Zhou et al., 2020). Les zones cérébrales stimulées pour agir sur le sommeil sont majoritairement le dlPFC et le cortex moteur primaire (e.g., Babiloni et al., 2021). L'effet de la tDCS appliquée durant la phase de sommeil composées d'oscillations à ondes lentes, réduit la décroissance des ondes lentes qui a normalement lieu au cours de la nuit (e.g., Reato et al., 2013 ; Saebipour et al., 2015 ; Vyazovskiy & Faraguna, 2015). Cette diminution de la décroissance des ondes lentes permet

notamment de stimuler les capacités mnésiques et motrices (e.g., Keeser et al., 2011 ; Marshall et al., 2004). En effet, la neuroplasticité est au centre de cette question. Le manque de sommeil a un effet délétère sur la neuroplasticité (e.g., Walker & Stickgold, 2005 ; 2006) alors que les techniques de neuromodulation potentialisent les processus de neuroplasticité (e.g., Pekna et al., 2012). Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont impliqués dans la maintenance de la plasticité neuronale. Ces mêmes récepteurs NMDA lorsqu'ils sont bloqués empêchent l'efficacité de la tDCS chez l'homme et altèrent le sommeil chez le rat (e.g., Nitsche et al., 2003 ; Stone et al., 1992). Le lien entre sommeil et tDCS pourrait également s'expliquer par l'action du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Le niveau de BDNF est influencé par le sommeil (e.g., Giese et al., 2014) alors que certaines études suggèrent que les mécanismes d'action de la tDCS puissent être pilotés par la plasticité dépendante du BDNF (e.g., Fritsch et al., 2010). En ce sens, une étude récente de neuromodulation appliquée sur le dlPFC a montré que l'augmentation de la qualité de sommeil subjective était associée à une augmentation des niveaux de BDNF et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA ; Feng et al., 2019). Même si l'efficacité des techniques de neuromodulation sur le sommeil a été prouvée, de futures études devront continuer à examiner, potentiellement à l'aide de techniques de *machine learning* (e.g., Zandvakili et al., 2019), les facteurs biologiques, physiologiques et sociodémographiques qui déterminent le niveau d'efficacité de ces techniques sur le sommeil (e.g., Babiloni et al., 2021).

Intervenir sur le sommeil dépasse largement le spectre du rétablissement du sommeil. Le sommeil comme l'alimentation sont deux besoins physiologiques primaires indispensables au fonctionnement de l'être humain au quotidien. Il joue un rôle central dans l'homéostasie de l'individu (e.g., Vyazovskiy & Faraguna, 2015). Pour faire une analogie, il s'agit du carburant permettant d'avancer. Plusieurs chercheurs ont souligné le rôle du sommeil comme prérequis au démarrage d'une intervention psychothérapeutique. En effet, le sommeil joue un rôle dans la neuroplasticité et les mécanismes d'apprentissage (e.g., Censor et al., 2012 ; Stickgold, 2005). Le manque de sommeil altère les capacités exécutives, mnésiques et d'apprentissage ayant pour risque de compromettre notamment l'apprentissage de l'extinction de la peur (e.g., Diekelmann & Born, 2010 ; Gobin et al., 2015 ; McCoy & Strecker, 2011 ; Pace-Schott et al., 2015). L'apprentissage de l'extinction de la peur est cependant un mécanisme central dans la prise en charge de l'anxiété (e.g., Dutcher et al., 2021). Le manque de sommeil contribue donc aux dysfonctionnements des systèmes mais enfreint également l'efficacité d'interventions thérapeutiques. Des chercheurs ont par exemple montré que le manque de sommeil par son effet sur la neuroplasticité diminue l'efficacité des séances de tDCS (e.g., Ebajemito et al., 2016). À l'inverse, certains chercheurs ont indiqué la portée générale des interventions axées sur le sommeil. En ce sens, des scientifiques ont montré qu'une thérapie axée sur le sommeil permettait de diminuer plus globalement les symptômes dépressifs et pas uniquement les problèmes de sommeil et la fatigue (e.g., Gee et al., 2019). Une autre méta-analyse a également pointé l'efficacité de la thérapie cognitive et comportementale axée sur le sommeil sur les déficits cognitifs auto-rapportés (e.g., Herbert et al., 2018). De futures études devront continuer à investiguer la question de l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale axée sur le sommeil sur les déficits cognitifs. En effet, ces chercheurs soulevaient le manque d'études basées sur des

données probantes examinant la question de l'impact de ce type de thérapie sur les performances cognitives comportementales (Herbert et al., 2018). Ces différents points suggèrent que les interventions sur les problèmes de sommeil et la fatigue devraient être considérées comme prioritaires dans la prise en charge psychothérapeutique.

Cette section a eu pour objectif de présenter plusieurs pistes cliniques de prise en charge des problèmes de sommeil et de fatigue. En effet, sur base de la théorie des réseaux et des résultats de nos études, nous spéculons que les problèmes de sommeil et la fatigue puisse jouer le rôle de facteur de maintien de la comorbidité anxio-dépressive. Dans le cas où de prochaines études confirmeraient nos résultats, de futures études devront considérer si le rétablissement du sommeil permet de faire disparaître la comorbidité anxio-dépressive. Par ailleurs, ces prochaines études devront tester dans quelle mesure les hypothèses théoriques soutenues par la théorie des réseaux s'appliquent réellement à la réalité clinique. Malgré le fait que les problèmes de sommeil et la fatigue constitueraient des symptômes ponts jouant un rôle pivot dans le maintien de la cooccurrence des symptômes GAD et MDD, il est possible qu'ils aient d'autres processus jouant le même rôle dans cette comorbidité. Everaerts et Joormann (2019) ont identifié les ruminations comme processus psychologiques pivots dans la comorbidité anxio-dépressive. Il est cependant possible que d'autres mécanismes jouent également ce rôle. Nous pouvons donc nous poser la question de savoir si les interventions axées sur la prise en charge du sommeil permettraient, à elles seules, d'agir sur tous les processus ponts caractérisant la persistance de la comorbidité anxio-dépressive. Puisque certaines études (e.g., Gee et al., 2019) ont montré une efficacité de la prise en charge du sommeil sur l'entière des symptômes dépressifs, il est fort probable que ce type d'intervention puissent en réalité impacter plus largement les symptômes GAD et MDD. De futures études devraient permettre de répondre à cette question.

4.2.3 Applicabilité de ce modèle d'intervention à d'autres troubles psychopathologiques

Selon la théorie des réseaux, des troubles sont comorbides quand ils partagent une série de symptômes en commun (e.g., Cramer et al., 2010). Ces symptômes expliquent alors l'origine de la comorbidité et potentiellement la persistance de la cooccurrence des symptômes de ces troubles (e.g., Cramer et al., 2010). Certains troubles partagent plusieurs symptômes comme le GAD et le MDD qui partagent les symptômes de fatigue, de problèmes de sommeil, d'agitation et de difficultés de concentration auto-rapportées (e.g., Borsboom & Cramer, 2013). A contrario, d'autres troubles ne partagent pas de symptômes. Par exemple, la schizophrénie et la phobie spécifique sont rarement comorbides car ils manquent de symptômes « ponts » permettant de transmettre l'activation (Fried et al., 2017). La théorie des réseaux fait donc l'hypothèse que l'existence de la comorbidité est dépendante de la présence de symptômes partagés entre les troubles. Les prochaines études devront prendre le temps de valider cette hypothèse au niveau théorique et clinique. La comorbidité n'est-elle pas possible même s'il n'y a pas de symptômes communs ?

Si le rôle déterminant des problèmes de sommeil et de la fatigue dans la comorbidité anxio-dépressive devait être confirmé, nous pourrions également nous interroger sur la spécificité du rôle du sommeil dans le maintien de la comorbidité anxio-dépressive ou plus généralement de la comorbidité au sens large. Puisqu'ils constituent un besoin physiologique de base, dans quelle mesure les problèmes de sommeil et la fatigue constituent-ils une plaque tournante, un pivot, l'élément amenant un système à une transition non adaptative ? En effet, dans d'autres domaines, par exemple en économie ou en climatologie, les études ont indiqué la présence d'éléments clés expliquant la transition (e.g., Hirota et al., 2011 ; Scheffer et al., 2009). Dans quelle mesure les problèmes de sommeil et la fatigue ne constitueraient pas ces éléments de transition dans la comorbidité au sens large ? Les futures études devront tester cet aspect d'un point de vue théorique et ensuite confronter cette hypothèse au niveau clinique. En effet, depuis des décennies, un nombre important d'études ont eu pour objectif de souligner le rôle central du sommeil dans bon nombre de pathologies psychiatriques (e.g., Ford & Kamerow, 1989 ; Winkelmann & Lecea, 2020) et médicales au sens plus large (e.g., Farrell & Richards, 2017 ; Hyppä & Kronholm, 1989 ; Sharma & Kavuru, 2010 ; notamment par son implication sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) ; e.g., van Dalsen & Markus, 2018)

4.3 Staging & Bridge : Contrôle exécutif, problèmes de sommeil et fatigue dans la comorbidité

4.3.1 Conceptualisation et implications

La précédente section s'est axée sur la mise en évidence de diverses interventions permettant d'agir sur les symptômes pont si leur rôle déterminant devait être confirmé. Sur base de la théorie des réseaux, nous avons spéculé que les problèmes de sommeil et la fatigue puissent constituer des facteurs de persistance de la comorbidité anxio-dépressive. Cependant, les fortes prédictions cliniques liées à l'hypothèse de centralité de l'approche en réseaux appliquée à la psychopathologie impliquent qu'il soit possible d'agir uniquement sur un seul symptôme à un moment donné (Bringmann & Eronen, 2018). L'approche en réseaux tend à se focaliser sur les composants du réseau et pas sur un phénomène comme un tout (Bringmann & Eronen, 2018). Cependant, il s'agit d'une vision relativement réductionniste de l'effet d'une intervention sur un système. Une tendance générale est souvent de chercher à réaliser des inférences causales permettant d'expliquer un problème psychologique sur base d'une ou de plusieurs causes identifiées comme responsables. Pourtant, un problème ne peut pas être réduit à la considération d'un seul élément. Il apparaît dans un système d'éléments en interaction, il s'agit de la complexité du réseau (e.g., Borsboom, 2017). Il semble donc réducteur de penser pouvoir agir sur un élément sans pour autant influencer sur une série d'autres facteurs connectés (i.e., phénomène de la « grosse main » ; e.g., Eronen, 2020 ; Eronen & Bringmann, 2021). Une série d'interventions permettent à elles seules de modifier tout un

système. De récentes études, inspirées de la philosophie des sciences cliniques, ont pointé l'illusion de vouloir tenter d'intervenir sur un seul mécanisme dysfonctionnel sans simultanément en impacter d'autres (e.g., Eronen, 2020 ; Eronen & Bringmann, 2021 ; Hughes et al., 2016). L'humain est composé d'un ensemble de systèmes et mécanismes qui fonctionnent ensemble. Pour changer le fonctionnement global d'un individu, le système doit être « secoué ». Lorsqu'ils parlent de secouer le système, ces chercheurs insistent sur l'importance d'agir simultanément sur les différents mécanismes psychologiques composant l'individu (Eronen & Bringmann, 2021).

Borsboom (2017) explique qu'il y a trois catégories à considérer pour conceptualiser l'intervention selon la théorie des réseaux appliquée aux troubles mentaux. Premièrement, il y a l'intervention sur les symptômes avec l'objectif de modifier directement l'activation d'un ou de plusieurs symptômes donnés. Deuxièmement, il y a l'intervention sur le champ externe, c'est-à-dire sur les facteurs environnants mais influençant le trouble. L'objectif de ce deuxième type d'intervention est de supprimer une ou plusieurs causes jouant le rôle de déclencheur. Troisièmement, il y a les interventions qui changent la structure générale du réseau en modifiant les connexions entre les symptômes. La première catégorie consisterait donc à mettre en place une intervention qui cible spécifiquement un symptôme. La deuxième catégorie impliquerait de travailler sur des facteurs déclencheurs du trouble, par exemple un événement de vie ou un dysfonctionnement cognitif. La troisième catégorie impliquerait de considérer une prise en charge plus globale permettant de modifier bon nombre de connexions du réseau. Dans cette optique, Borsboom (2017) fait l'hypothèse que la transition d'un système en état pathologique vers un état sain doit s'accompagner d'une mise en place d'une combinaison de stratégies de traitement afin d'agir sur les différents niveaux possibles d'intervention dans le réseau. En effet, pour ces chercheurs, la transition du réseau via la désactivation des nœuds les plus centraux constitue l'objectif des interventions sur le réseau (Borsboom, 2017).

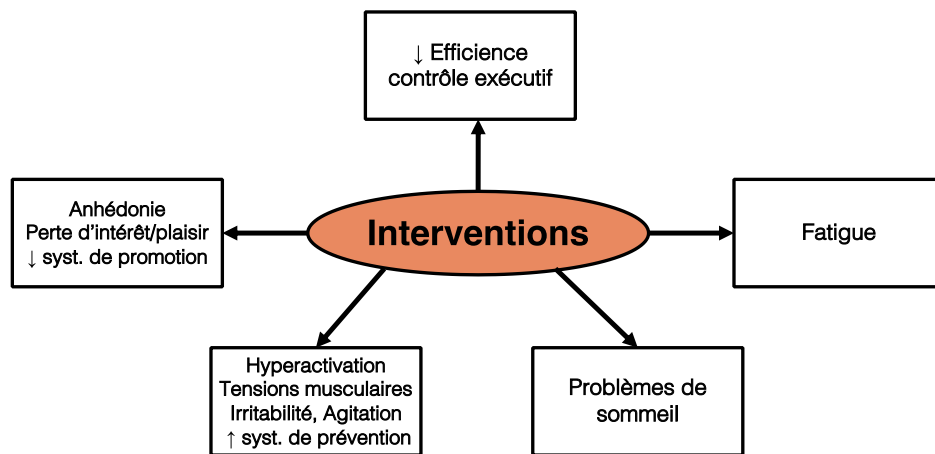
Si ces postulats des analyses en réseaux se vérifient expérimentalement, ces derniers points poussent à considérer des interventions à large spectre dans la comorbidité permettant d'une part de travailler les éléments spécifiques comme un symptôme spécifique, mais également les facteurs plus externes et la structure générale du trouble en modifiant les connexions entre les symptômes. Il pourrait s'agir d'interventions à visée globale et d'interventions combinées afin d'agir simultanément sur différents processus centraux. La section suivante aura pour objectif de suggérer quelques interventions de manière plus généralisée sur les éléments constitutifs de la comorbidité anxio-dépressive.

4.3.2 Interventions à large spectre

Si nous revenons à la proposition de modèle hypothétique proposé dans la discussion de cette thèse, secouer l'entière du système se traduirait comme agir sur les différents éléments constituant la cooccurrence des symptômes GAD et MDD. Pour revenir sur notre analogie du réseau ferroviaire utilisée précédemment dans la section « Proposition d'interventions

basées sur les symptômes connecteurs » (page 263), afin de réduire les retards accumulés dans les différentes gares, il faudrait agir tant à Bruxelles (i.e. le nœud pont) que dans les gares de périphérie (e.g., La Hulpe). Dans cette idée, nous avons réfléchi à des interventions qui permettraient tant d'agir sur les mécanismes propres à l'anxiété et à la dépression, que sur le ralentissement de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention, que sur les problèmes de sommeil et la fatigue. La Figure 52 illustre les différentes cibles thérapeutiques visées par ces interventions à large spectre.

Figure 52. Cibles thérapeutiques visées par les interventions à large spectre dans la comorbidité anxio-dépressive



Note. Chaque élément de la figure constitue un des éléments de la proposition de modèle hypothétique présenté au cours de la discussion. L'idée des interventions à large spectre est de mettre en évidence des interventions qui peuvent agir sur les différents mécanismes à l'œuvre.

Nous n'allons pas revenir de manière approfondie sur chacune des techniques qui a été présentée dans les sections relatives aux interventions sur le contrôle exécutif et aux interventions sur les problèmes de sommeil. Plusieurs techniques thérapeutiques peuvent être envisagées pour agir sur les différents éléments constitutifs de notre proposition de modèle. Nous pensons notamment aux techniques d'activation comportementale. En effet, l'activation comportementale, qu'elle soit initiée par une thérapie cognitivo-comportementale ou par un programme sportif, offre la possibilité d'agir tant sur l'anhédonie, que sur le contrôle exécutif, que sur les problèmes de sommeil et la fatigue. L'exercice

physique (qui engendre de la fatigue physique) favorise la libération de neurotransmetteurs (e.g., sérotonine, dopamine, norepinephrine, GABA), de facteurs neurotrophiques (e.g., BDNF) et module le niveau de cortisol (e.g., Hill et al., 2008), qui à leur tour agissent sur l'anhédonie (e.g., Reed & Ones, 2006 ; Yeung et al., 1996), sur l'hyperactivation physiologique (e.g., Brownley et al., 2003 ; Ebbsen et al., 1992 ; Herman et al., 2005), les capacités attentionnelles et exécutives (e.g., Basso et al., 2015 ; Chang et al., 2012 ; Li et al., 2019 ; Yuen et al., 2009) et sur les problèmes de sommeil (e.g., Davis et al., 2000 ; Meeusen et al., 2006). Pour le lecteur intéressé par cette thématique, la revue de la littérature de Basso et Suzuki (2017) constitue une synthèse des effets de l'exercice sur l'humeur, la cognition, et son impact neurobiologique.

Au cours de cette thèse, le rôle du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) est apparu comme central. En effet, les fluctuations d'activation de cette zone cérébrale jouent un rôle tant dans la régulation de l'humeur (i.e., dépressive via la perte du plaisir et anxieuse via l'hyperactivation), qu'au niveau des performances attentionnelles et exécutives que dans la régulation du sommeil (e.g., Bishop, 2009 ; Oathes et al., 2015 ; Xie et al., 2020 ; Zhou et al., 2020). Une manière d'agir globalement serait par conséquent de moduler l'activité du dlPFC. Comme expliqué dans la section dédiée aux interventions sur le contrôle exécutif, plusieurs techniques de neuromodulation, telles que la tDCS (e.g., Chan et al., 2021 ; Wiegand et al., 2019), la rTMS (e.g., Vanderhasselt et al., 2009) et le *neurofeedback* (e.g., Hammond, 2005 ; Yu et al., 2020), permettent de moduler l'activité corticale de la région cérébrale visée. Par conséquent, ce type de modulation devrait permettre d'agir de manière suffisamment large bouleversant ainsi l'ensemble du système.

Enfin, des techniques psychothérapeutiques issues de la troisième vague des thérapies cognitives et comportementales comme le développement des capacités de pleine conscience ou la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) sont également susceptibles d'impacter l'ensemble des mécanismes composant notre proposition de modèle hypothétique de la comorbidité. En ce sens, des études ont montré l'efficacité de la pleine conscience sur l'anxiété (e.g., Fumero et al., 2020 ; Ghahari et al., 2020), la dépression (e.g., Segal et al., 2002), le contrôle exécutif (e.g., Casedas et al., 2020) et le sommeil (e.g., Newland & Bettencourt, 2020 ; Rusch et al., 2019). Au même titre que d'autres études ont également souligné l'efficacité de la thérapie d'acceptation et d'engagement tant sur l'anxiété (e.g., Landy et al., 2015 ; Twohig & Levin, 2017), que sur la dépression (e.g., Bai et al., 2020 ; Twohig & Levin, 2017) que sur le contrôle exécutif (e.g., Assaz et al., 2018 ; Zare & Baradaran, 2019) et le sommeil (e.g., Salari et al., 2020 ; Zakiei et al., 2021).

De futures études devront également considérer l'effet de ces techniques combinées sur la modification de l'ensemble du système proposé dans notre modèle hypothétique. Dans cette optique, certaines études ont déjà montré des effets thérapeutiques encourageants d'interventions combinées (e.g., Brunoni et al., 2014 ; Monnart et al., 2019 ; Nasiri et al., 2020). À titre d'exemple, des chercheurs ont pointé l'efficacité augmentée de séances de pleine conscience combinées à une stimulation cérébrale tDCS (e.g., Monnart et al., 2019 ; Posner, 2020). Néanmoins, certains auteurs ont souligné que l'effet augmenté de la combinaison de la tDCS avec une TCC traditionnelle dépendait de l'intensité électrique du

courant appliqué (Nord et al., 2019). D'autres scientifiques ont également pointé une diminution plus prononcée des symptômes anxieux et dépressifs en combinant le protocole unifié pour le traitement transdiagnostique des troubles émotionnels et la tDCS (e.g., Nasiri et al., 2020). Enfin, d'autres chercheurs ont pointé l'effet synergique de la tDCS combinée à un programme d'activité physique aérobique sur le contrôle exécutif (e.g., Steinberg et al., 2019). Même si plusieurs études ont déjà pu identifier la plus-value d'interventions combinées sur l'anxiété (e.g., Heeren et al., 2015) et la dépression (e.g., Razza et al., 2020 ; Segrave et al., 2014), ce domaine est encore en constante évolution (e.g., Sathappan et al., 2019). Ces différentes études illustrent l'intérêt de promouvoir la mise en place d'interventions simultanément dans l'idée d'agir plus fort sur le système. Pour faire une analogie, il s'agit d'attaquer le château fort par tous les côtés plutôt que de n'entrer que par le pont levé. Nous considérons donc que ces techniques devraient être considérées comme interventions cliniques prioritaires afin de renforcer l'efficacité thérapeutique des interventions.

Les prochaines études devront tester fondamentalement si ces interventions à large spectre permettent de challenger les limites de l'interventionnisme (i.e., réductionnisme) et de réellement « secouer » le système (e.g., Eronen, 2020 ; Eronen & Bringmann, 2021). D'autres part, elles devront observer si, comme le suggérait Borsboom (2017) dans la théorie des réseaux, elles permettent d'agir sur les trois niveaux d'interventions, c'est-à-dire sur les symptômes, sur les facteurs externes prédisposants et sur la structure même du réseaux (i.e., les connexions). Enfin, Borsboom (2017) expliquait l'idée selon laquelle viser ces trois niveaux devrait permettre d'observer la transition du réseau par la restauration de connexions et d'activations saines. Dans cette optique, les prochaines études devront examiner la dynamique du réseau de symptômes suite à l'application d'interventions à large spectre afin de valider si, de fait, la transition du réseau de la comorbidité anxio-dépressive vers un réseau sain existe réellement et correspond bien à d'autres phénomènes précédemment observés dans d'autres domaines tels l'économie ou le climat (e.g., Hirota et al., 2011 ; Scheffer et al., 2009).

4.4 Diagnostic et comorbidité entre l'anxiété généralisée et la dépression

Un des concepts au centre de ce projet fut la comorbidité entre l'anxiété généralisée et la dépression. Nous l'avons considérée comme l'apparition conjointe de symptômes d'anxiété généralisée et de dépression. Avant de clôturer cet écrit, nous pourrions toutefois nous demander ce qu'est réellement cette comorbidité en termes de diagnostic. Est-elle l'existence de deux troubles séparés apparaissant ensemble ? Pouvons-nous la considérer comme une catégorie diagnostique à part entière qui serait différente des deux troubles existants ? Quelles seraient les spécificités de cette catégorie diagnostique ? Quelles seraient les implications

cliniques de l'existence d'une nouvelle entité nosographique ? Qu'en est-il de la continuité entre ces troubles ? Existe-t-il réellement des catégories diagnostiques différentes ?

Précédemment dans le DSM-IV existait une catégorie diagnostique appelée « trouble mixte anxio-dépressif ». Cette catégorie diagnostique faisait référence à un niveau d'anxiété et de dépression conjointe mais n'atteignant ni les critères du trouble anxieux généralisé, ni les critères de la dépression. Il s'agissait en réalité d'un trouble anxieux ou d'un trouble dépressif en phase montante ou en rémission, où les symptômes étaient plus modérés (e.g., Pelissolo & Hamdani, 2018 ; Weisberg et al., 2005). Cette catégorie diagnostique a donc été abandonnée dans le DSM-5. Dans le cadre de notre projet de recherche, nous avons considéré comme individus souffrant de comorbidité anxio-dépressive, les individus qui correspondaient aux critères diagnostiques de l'anxiété généralisée et de la dépression. Ces personnes ne se situaient donc pas à un stade clinique inférieur à l'existence d'un des deux troubles isolés comme précédemment stipulé pour la catégorie nosographique de « trouble mixte anxio-dépressif ». Cependant, dans le DSM-5, il existe une catégorie diagnostique dénommée « trouble dépressif majeur avec détresse anxieuse » qui est défini comme l'existence d'une dépression sur laquelle viennent se greffer des symptômes anxieux plus ou moins intenses. L'établissement de cette catégorie diagnostique requiert la présence de deux à cinq symptômes anxieux (i.e., sentiment de nervosité ou de tension, sentiment d'agitation inhabituelle, difficultés de concentration expliquées par la présence d'inquiétudes, peur que quelque chose d'horrible se produise, peur de perdre le contrôle de soi) permettant d'établir le stade de sévérité de la comorbidité anxieuse (i.e., léger, modéré, modéré à sévère, sévère).

Dans le cadre de nos études, nous n'avons pas considéré la précédenche des troubles, qui est un des critères permettant de trancher la question de caractéristiques anxieuses conséquentes au trouble dépressif majeur. Nous nous sommes basés uniquement sur la présence conjointe des symptômes d'anxiété généralisée et de dépression. Pour cette raison, il est à l'heure actuelle impossible de savoir si ces patients souffraient d'un trouble dépressif majeur avec détresse anxieuse sévère ou des deux troubles.

En réalité au niveau des implications cliniques, il est surtout important d'avoir connaissance de l'existence de cette comorbidité, indépendamment du fait de pouvoir distinguer s'il s'agit d'une dépression avec détresse anxieuse ou de deux troubles « complets » apparaissant conjointement. L'importance de cette identification réside dans le fait que de hauts niveaux d'anxiété associés aux symptômes dépressifs augmentent le risque de suicide, de maladie de plus longue durée et de non-réponse au traitement (e.g., APA, 2013 ; Fava et al., 2008). L'anxiété est un facteur de vulnérabilité favorisant les rechutes ultérieures (e.g., Pelissolo & Hamdani, 2018). Par ailleurs, au niveau des traitements médicamenteux administrés, la présence d'anxiété requiert l'établissement d'un traitement de plus longue durée au-delà de l'épisode dépressif isolé (e.g., Pelissolo & Hamdani, 2018 ; Wiethoff et al., 2010). Ces implications cliniques sont donc valables dans toute situation de comorbidité anxio-dépressive indépendamment du premier trouble apparu.

Sur base de ces différentes informations, nous ne pensons pas que la comorbidité anxio-dépressive constitue une catégorie diagnostique à part entière. Précédemment, des étiquettes

diagnostiques de « trouble mixte anxio-dépressif » et de « trouble dépressif majeur avec détresse anxieuse » ont été suggérées puisqu'ils ne correspondaient pas aux catégories existantes. Dans le cas de figure de la comorbidité anxio-dépressive, telle que considérée dans cet écrit, il s'agit strictement de la cooccurrence des diagnostics d'anxiété généralisée et de dépression. Dès lors, il ne nous semble pas nécessaire d'envisager la création d'une entité diagnostique spécifique.

La comorbidité anxio-dépressive pourrait apparaître comme la présence conjointe des deux entités nosographiques des troubles isolés remplissant l'entièreté des critères diagnostiques des deux troubles (i.e., comme dans les recherches de cette thèse de doctorat) ou comme un trouble dépressif majeur avec détresse anxieuse. La distinction entre ces deux composantes réside dans l'existence des symptômes anxieux pendant une durée de 6 mois dans le premier cas et dans l'apparition des symptômes anxieux de manière conséquente au trouble dépressif majeur dans le deuxième cas. Nous pourrions donc imaginer que la dépression anxieuse puisse être dans certains cas un stade moins sévère de comorbidité anxio-dépressive, où les critères des deux troubles sont entièrement présents. Dans cette optique, il serait possible dans certaines situations où la dépression précède le déclenchement de l'anxiété qu'il existe un certain continuum entre l'existence de troubles isolés, de la dépression avec détresse anxieuse et de l'apparition conjointe du GAD et MDD. Toutefois, il faut noter que dans bon nombre de cas l'anxiété précède la dépression (e.g., Klenk et al., 2011 ; Price et al., 2016 ; Winer et al., 2017), ce qui empêche de penser à l'existence d'un trouble dépressif majeur avec détresse anxieuse. Afin de clarifier ce point, de prochaines études pourraient envisager d'observer si le trouble dépressif majeur avec détresse anxieuse se situe à un niveau de sévérité intermédiaire entre le MDD et la cooccurrence du GAD et MDD.

4.5 Vers une approche neurobiologique intégrative

Au sein de ce projet, nous avons axé nos recherches sur la compréhension du rôle des déficits attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive. Nous nous sommes donc appuyés sur la littérature relative à l'anxiété, à la dépression et à la comorbidité anxio-dépressive. Cependant, tout un pan de littérature existe sur le lien entre le stress chronique et les altérations exécutives. Nous n'avons malheureusement pas pu l'intégrer au sein de notre projet et donc de notre proposition de modèle hypothétique. Cette littérature liée au stress chronique se réfère notamment aux mécanismes neurochimiques et neurobiologiques du stress. Un événement sera vécu comme stressant en fonction des ressources dont le sujet disposera pour y faire face (Berggren & Derakshan, 2013 ; Tsai et al., 2019). Les interactions entre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et les systèmes nerveux autonomes permettent la poursuite d'objectifs de survie dans des situations stressantes (McEwen, 2008). L'un des médiateurs centraux de l'axe HPA est le glucocorticoïde cortisol, qui régule les niveaux de stress. Une exposition chronique au stress peut entraîner une dérégulation des mécanismes physiologiques de gestion du stress, produisant une charge allostatique

(McEwen, 2008). Une série d'études ont montré que dans les troubles anxieux et dépressifs, le niveau de cortisol est particulièrement élevé (Brooks & Robles, 2009 ; Burke et al., 2005 ; Fiksdal et al., 2019). L'exposition chronique à des niveaux élevés de cortisol peut contribuer à la perturbation des processus qui sous-tendent les troubles anxieux et dépressifs (McEwen, 2004 ; McEwen & Gianaros, 2010). Les études sur le lien entre le niveau de stress et les fonctions exécutives ont démontré une altération des performances cognitives dans les tâches exécutives et de mémoire de travail (Oei et al., 2006 ; Plessow et al., 2012 ; Schoofs et al., 2009 ; Shields et al., 2016).

Au sein de notre proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive, nous pouvons faire l'hypothèse que ces dérèglements liés à l'augmentation du niveau de cortisol puissent jouer un rôle dans la relation qui unit les mécanismes d'hyperactivation de l'anxiété et les déficits de contrôle exécutif. Par ailleurs, les problèmes de sommeil et la fatigue modulent la réactivité de l'axe HPA et le niveau de cortisol (e.g., van Dalen & Markus, 2018 ; Zhao et al., 2021), ce qui expliquerait la relation entre fatigue et hyperactivité anxieuse. Les futures études devront se pencher sur l'intégration des mécanismes neurobiologiques liés au stress au sein de notre proposition de modèle hypothétique. Par ailleurs, nos études n'ont pas investigué les sous-bassements cérébraux des phénomènes de *staging* et de l'identification des problèmes de sommeil et de la fatigue comme facteurs potentiellement impliqués dans la persistance de la comorbidité anxio-dépressive. De futures études devraient également investiguer les activations cérébrales caractéristiques de l'installation et du maintien de la comorbidité anxio-dépressive. Beaucoup d'études ont appuyé le rôle du cortex préfrontal, cependant le cortex cingulaire antérieur est également impliqué dans le fonctionnement du contrôle cognitif (e.g., Bush et al., 2000 ; Friedman & Robbins, 2021 ; Smith et al., 2009). De futures études devraient également considérer le rôle de cette structure cérébrale dans la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive. L'intégration des mécanismes neurochimiques et cérébraux devraient à l'avenir permettre une vision intégrative et multi-domaines de la compréhension de la comorbidité anxio-dépressive.

4.6 Gérer l'hétérogénéité des profils

Il n'y a pas une manière d'être dépressif ou d'être anxieux. L'hétérogénéité des profils, et par conséquent de l'agencement des symptômes et processus dysfonctionnels est plutôt la règle que l'exception. Comme nous avons pu l'introduire dans le premier chapitre théorique, la plupart des approches discutées dans ce manuscrit peuvent être qualifiées de nomothétiques et non d'idiographiques. L'approche nomothétique concerne une compréhension globale d'un phénomène, permettant de tirer des lois générales alors que l'approche idiographique est relative à l'étude descriptive des cas particuliers sans rechercher des lois universelles (e.g., Hayes & Hofmann, 2018 ; Philippot et al., 2019). Nous avons notamment pointé que l'approche processuelle ne s'inscrivait pas dans une approche nomothétique puisqu'elle ne poursuivait pas l'objectif d'offrir un modèle explicatif qui

s'applique à toute personne. L'approche processuelle suit une logique idiographique focalisée sur le développement d'une théorie de la connaissance des processus psychopathogènes à l'œuvre chez un patient spécifique (e.g., Philippot et al., 2019). Récemment, des études utilisant les analyses en réseaux de manière idiographique ont émergé. Ces études visaient à générer un modèle computationnel graphique des interactions entre phénomènes cliniques propres à une personne (e.g., Epskamp et al., 2018 ; Reeves & Fisher, 2020). Dans cette lignée, Fisher et collègues (2017) ont examiné l'articulation des symptômes d'un patient anxieux et dépressif.

Cette logique idiographique se rapproche également du courant « *personalized medicine* » actuellement fortement en développement. L'hétérogénéité entre les individus en termes d'agencement des symptômes impacte également l'efficacité ou non de certaines techniques d'intervention. À titre d'illustration, Herrera-Melendez et collègues (2020) ont montré l'impact de l'hétérogénéité des symptômes dépressifs sur les effets de la tDCS dans la dépression. De plus en plus d'études montrent la nécessité de penser à des interventions personnalisées au vu de la variabilité des réponses à une même intervention chez des individus présentant pourtant un même trouble (e.g., Homan et al., 2021). Ce dernier point a motivé les chercheurs à étudier les biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles de répondre plus favorablement au traitement et d'adapter les traitements en conséquence (e.g., Drysdale et al., 2017 ; Webb et al., 2018 ; Winkelbeiner et al., 2019). D'autres chercheurs ont plutôt fait référence à la notion de « médecine stratifiée » (et non de « médecine personnalisée ») où des sous-groupes de patients réagiraient de manière spécifique (e.g., Cortés et al., 2019). Dans cette optique, une série de chercheurs travaillent sur des algorithmes de *machine learning* permettant la mise en place d'interventions personnalisées (e.g., Shani et al., 2019). Les moyens déployés pour la mise en place de ces techniques sont colossaux (e.g., Zetino & Mendoza, 2019). Ce n'est pas étonnant puisqu'elles ont aussi pour vocation de pouvoir prédire la réponse à une intervention ou au traitement d'un individu en fonction de ses caractéristiques personnelles (e.g., Zandvakili et al., 2019). Ce dernier point devrait à terme limiter les coûts liés aux interventions implémentées chez des personnes qui en réalité n'avaient pas le profil pour y répondre positivement. Dans cette lignée, Jacobson & Nemesure (2021) ont récemment utilisé l'intelligence artificielle pour étudier les prédicteurs de l'efficacité d'une intervention digitale chez les patients anxieux et dépressifs. Ces études devraient également pouvoir clarifier la question de la précédence d'un trouble sur l'autre, et donc d'appréhender si l'apparition d'un des troubles prioritairement engendre un moins bon pronostic.

Au sein de ce projet, nous n'avons pas travaillé sur des cas particuliers. Nous avons tenté de comprendre des phénomènes sur base de groupes d'individus. Les analyses en réseaux ont permis de considérer l'hétérogénéité de l'organisation des symptômes et pas d'entités diagnostiques (e.g., Borsboom & Cramer, 2013). Les futures études devraient également s'appuyer sur des données individuelles à l'aide d'analyses temporelles dynamiques de type *ecological sampling methods* pour comprendre l'articulation des processus psychologiques problématiques dans la comorbidité anxio-dépressive. Ce type de technique permet à l'aide de mesures temporelles intensives (e.g., plusieurs mesures par jour pendant plusieurs jours)

d'observer l'articulation dynamique dans le temps des symptômes. Depuis quelques années, les études basées sur les analyses de réseaux personnalisés dans un but de comprendre la psychopathologie fleurissent (pour une revue, e.g., Wright & Woods, 2020). Ces études ont pour objectif de caractériser les différences individuelles afin d'amener à des diagnostics plus précis et d'envisager des interventions plus adéquates (e.g., Fisher, 2015 ; Wright & Woods, 2020). Même si ces réseaux personnalisés ont d'abord pour but d'expliquer les mécanismes causaux des troubles sur le plan individuel, plus récemment et parallèlement au *machine learning*, ils ouvrent la possibilité à la prédiction du rôle de certains paramètres sur les résultats de traitements (e.g., Cohen & DeRubeis, 2018), la réadmission hospitalière (e.g., Doryab et al., 2019) ou encore la prédiction de certains comportements (e.g., Fisher & Soyster, 2019). Dans cette optique, nous pourrions également imaginer qu'ils puissent identifier les symptômes ou processus responsables des transitions du réseau vers une évolution du trouble (e.g., Wichers et al., 2015). L'utilisation de cette approche personnalisée de la psychopathologie est encore en développement. Un groupe de recherche a développé une approche semi-automatisée avec l'objectif d'identifier des modèles personnalisés et de suggérer des interventions pour l'anxiété et la dépression (Fernandez et al., 2017 ; Fisher et al., 2019). Les résultats sont encourageants mais à l'heure actuelle, les chercheurs ne se prononcent pas sur son efficacité supérieure à une prise en charge traditionnelle (Fisher et al., 2019). Il s'agit là d'un des défis de cette approche personnalisée aujourd'hui et probablement le levier de son intégration dans le monde clinique (Wright & Woods, 2020). À l'avenir, ces analyses de réseaux personnalisés devraient permettre de comprendre l'évolution, l'installation et la persistance, notamment des déficits de contrôle exécutif et des problèmes de sommeil, dans la comorbidité anxio-dépressive de manière individualisée et par conséquent plus adaptée à la singularité de l'individu. Il faudra cependant considérer si les interventions proposées par ces approches personnalisées différeront des interventions notamment envisagées au sein de ce manuscrit et si leur implémentation engendrera une meilleure efficacité clinique afin de convaincre les cliniciens et les patients de leur utilité.

5. Limites et pistes futures

Au fil de la discussion, nous avons déjà pu aborder certaines limites. Nous souhaitons cependant, dans cette section approfondir quelques points spécifiques amenant à des réflexions pour de prochaines études.

5.1 Questionnements inhérents aux études transversales et à l'utilisation des analyses en réseaux

5.1.1 La question de la causalité

Comme souvent lorsqu'il s'agit d'études transversales, le lecteur s'interrogera sur la question de la causalité. En fonction de nos études, la causalité doit être abordée sous des angles différents. Alors qu'il ne semble pas possible d'effectuer des inférences causales sur base de comparaisons de groupes à un moment donné, la théorie des réseaux suggère une autre manière de considérer la causalité.

La nature de la causalité a fait couler beaucoup d'encre dans la philosophie des sciences. Certains philosophes ont suggéré que la question de la causalité était fondée sur quatre éléments (e.g., Berofsky, 1966 ; Shadish et al., 2002) : (1) la cause proposée et l'effet sont reliés ; (2) la cause proposée apparaît avant l'effet ; (3) il n'y pas d'explications alternatives pour le premier et le deuxième élément ; (4) la cause proposée est considérée comme un mécanisme d'articulation. Les études transversales ne sont pas à bannir, elles ont pour but d'enclencher le processus de compréhension de la causalité en initiant a minima la première étape (Spector, 2019).

Un des principes fondateurs de la théorie des réseaux est que la structure du réseau est générée par des connexions directes entre les symptômes (Borsboom, 2017). Pour ces chercheurs, l'étiologie des troubles mentaux repose sur le processus de propagation de l'activation dans un réseau de symptômes (Borsboom, 2017). L'apparition d'un symptôme à un moment donné augmente la probabilité d'apparition du symptôme auquel il est connecté (Borsboom, 2017). Il y a alors une synchronisation entre des symptômes qui sont proches dans le réseau. Les troubles mentaux sont donc le fruit de l'auto-entretien des activations mutuelles entre symptômes (Borsboom, 2017). Au sein des réseaux, plus une association est forte entre des symptômes, plus un symptôme est susceptible de mener à un autre symptôme (Cramer et al., 2010).

L'une des limites évidentes de ce projet est la nature transversale de notre programme de recherche, qui empêche toute inférence causale forte (Maurage, Heeren, & Pesenti, 2013). Cependant, bien que transversale, nos études basées sur les analyses en réseaux peuvent mettre en évidence des hypothèses viables pour une étude future ciblée, car l'absence d'une arête entre deux nœuds dans le GGM invite à exclure l'éventualité d'un lien de causalité direct entre eux (Moffa et al., 2017). À l'inverse, la présence d'une corrélation partielle - comme dans le GGM - entre les nœuds A et B ne devrait être non nulle que si A cause B, B cause A, s'il existe une relation réciproque entre A et B ou si A et B causent tous deux une troisième variable dans le réseau. Les réseaux de corrélations partielles sont donc des structures génératrices d'hypothèses, indicatrices d'effets causaux potentiels qui nécessitent

des confirmations par de futures recherches expérimentales (pour une discussion, voir Epskamp & Fried, 2018 ; van Borkulo, Borsboom, & Schoevers, 2016). Les analyses en réseaux s'inscrivent comme des approches davantage descriptives, à l'instar des études par comparaison de groupes, qui permettent d'identifier les éléments pouvant potentiellement servir de variables à manipuler expérimentalement dans un second temps. Ainsi, notre travail peut aider à réduire les voies potentielles d'intérêt pour guider de nouveaux horizons cliniques.

De plus, comme l'ont souligné Heeren, Bernstein et McNally (2020), si la recherche transversale n'avait pas la moindre incidence sur les relations causales, il faudrait alors envoyer entièrement l'une des deux disciplines de la psychologie de Cronbach (1957) (c'est-à-dire la psychologie expérimentale et la psychologie corrélacionnelle) aux oubliettes de l'histoire, ce qui nous laisserait uniquement la psychologie expérimentale. Il convient de noter qu'un tel choix aurait empêché le développement de sous-domaines substantiels de la psychologie tels que la psychologie de la personnalité, la psychologie du développement, voire le domaine entier de la psychométrie (pour une discussion approfondie sur le rôle bénéfique de la recherche corrélacionnelle transversale dans l'avancement de la psychologie et le développement de sous-domaines tels que la personnalité ou la psychologie du développement, voir Cronbach, 1957). Comme d'autres études en réseaux sur des données transversales, notre étude remplit donc un créneau précieux, où les données préliminaires fournissent des indices critiques pour des efforts de recherche futurs plus orientés et plus définitifs.

Nous pouvons donc dire qu'au sein de cette thèse, les études ont permis d'explorer les associations entre les différents symptômes et processus, et donc d'entamer le chemin de la compréhension de la causalité. Même dans un réseau transversal, l'importance des relations entre les éléments du réseau permet de spéculer sur les liens entre ces éléments. La théorie des réseaux postule également que les symptômes ponts jouent un rôle par rapport à l'origine et la persistance de la comorbidité (e.g., Cramer et al., 2010), ce qui nous permet de penser (si nos résultats sont répliqués) qu'il est potentiellement probable que les problèmes de sommeil et la fatigue puisse constituer des facteurs étiologiques de la comorbidité. De plus, dans nos analyses, nous avons identifié que les problèmes de sommeil et la fatigue étaient particulièrement centraux au sein du réseau. La théorie des réseaux part également du principe que la sévérité des symptômes s'exprime par le degré d'activation d'un nœud (Cramer et al., 2010). Nous avons observé une aggravation de la déficience du contrôle exécutif en fonction de la sévérité des troubles. Dans cette optique, de futures études devront comparer les différences de connectivité au sein de réseaux de personnes anxieuses, dépressives, anxieuses et dépressives pris séparément. Si cette étude valide la théorie des réseaux, le rôle du contrôle exécutif dans l'aggravation du trouble devraient se marquer par une plus grande connectivité dans le réseau de patients comorbides en comparaison aux patients seulement dépressifs ou anxieux.

Les réseaux transversaux permettent donc d'appréhender une structure hypothétique de relations potentielles des troubles mentaux et de formuler des hypothèses testables sur les connexions entre les troubles (Borsboom et Cramer, 2013). Il s'agit cependant d'une photo

d'une articulation à un moment donné, ce qui ne suffit pas pour trancher la question de la causalité. De futures études devraient également adopter des designs longitudinaux avec plusieurs temps de mesures intensifs (e.g., *ecological sampling methods*). Les réseaux temporels de groupe (e.g., Contreras et al., 2020 ; Jordan et al., 2020) ou individuels (comme discuté dans la section précédente ; e.g., Epskamp et al., 2018 ; Wright & Woods, 2020) permettent d'envisager l'évolution d'un trouble, les boucles de feedback ainsi que les facteurs prédicteurs de cette évolution. Les réseaux individuels ont la possibilité d'intégrer les facteurs de risque et de vulnérabilité propres à une personne (e.g., Borsboom & Cramer, 2013). Une précédente étude temporelle a déjà indiqué le rôle prédictif de la fatigue sur l'apparition d'autres symptômes (Fried & Nesse, 2015). En termes de connectivité également, les réseaux temporels permettent de considérer le pronostic du trouble sur base de l'intensité de la connectivité (e.g., van Borkulo et al., 2015). Une structure temporelle plus dense augmenterait les risques psychopathologiques (Wichers et al., 2015). Ce type de technique permettrait de continuer à approfondir la compréhension des facteurs causaux, de transition et de maintien de la comorbidité de l'anxiété généralisée et de la dépression. Elle offrirait également l'opportunité d'approfondir dans quelle mesure le contrôle exécutif doit être considéré comme un trait stable (e.g., Miyake & Friedman, 2012) ou comme une fonction fluctuante à travers le temps (e.g., Quinn & Joormann, 2015 ; 2020). Même si, certains auteurs ont pointé le fait que nous avons tendance à surestimer le pouvoir des études longitudinales dans la compréhension de la causalité (e.g., Spector, 2019). Malgré le fait que ces designs longitudinaux réduisent la variance, elles ne permettent pas d'exclure l'influence d'autres facteurs externes (e.g., Spector et al., 2019).

5.1.2 L'importance de chaque symptôme

Il est également possible de questionner le poids de chaque symptôme dans le réseau. Dans quelle mesure tous les éléments constitutifs doivent être considérés sur le même pied d'égalité ? Certains symptômes ne sont-ils pas plus importants ? Bien qu'une récente étude ait montré qu'il était possible de tenir compte du poids d'un élément a posteriori (e.g., Haslbeck & Waldorp, 2018), il est aujourd'hui fort compliqué de pouvoir le faire a priori. En effet, les modèles de dépression, d'anxiété ou de comorbidité entre anxiété et dépression n'émettent pas d'hypothèses précises quant au poids (en termes de valeur) et à l'importance que devrait avoir chaque symptôme ou processus au sein du modèle. L'importance accordée à un symptôme est différente en fonction des modèles et des approches. Au-delà d'un aspect théorique, sur quelle base une personne déterminerait qu'un symptôme est plus important qu'un autre ? Ce choix peut également mener à des considérations subjectives. En effet, un psychiatre pourrait penser que les idées suicidaires sont les symptômes les plus déterminants dans la dépression, alors qu'un généraliste sera davantage préoccupé par le trouble alimentaire et un psychologue peut-être par l'anhédonie. Il est nécessaire d'avoir de fortes hypothèses a priori avant d'effectuer ce type d'analyses. Maintenant qu'une première étude a eu lieu sur base des symptômes, nous pourrions imaginer a posteriori ajouter un poids aux symptômes. Il s'agit notamment de ce qu'ont effectué Haslbeck et Waldorp (2018) dans leur

étude. Toutefois, cela présupposerait une réplication de chacune de nos études afin de pouvoir introduire des poids pour chaque symptôme.

5.2 Spécificités de l'échantillon

5.2.1 La taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon fait notamment référence à la puissance statistique. Au moment de la construction de nos études, nous avons prêté une attention particulière à la puissance statistique. Pour les comparaisons de groupes, nous avons augmenté les échantillons de dix individus par rapport à la taille d'échantillon recommandée pour avoir une puissance statistique suffisante (i.e., 90%). Pour les analyses en réseaux, la taille des échantillons reste encore un point discutable. En effet, des incertitudes persistent sur la manière d'estimer des tailles d'échantillon adéquates pour les analyses en réseaux (Blanchard & Heeren, 2021). Epskamp et collègues (2018) ont présenté des estimations de puissance post-hoc pour les réseaux transversaux. Une autre manière de calculer la taille des échantillons nécessaire est issue des équations structurelles et suggère de compter 10 individus par paramètre (e.g., Schreiber et al., 2006). Il est très compliqué de calculer une taille de puissance a priori comme avec des analyses statistiques plus traditionnelles. En effet, cela suppose d'effectuer des simulations basées sur des modèles de réseaux similaires (Epskamp & Fried, 2018). Enfin, nos échantillons étaient en partie composés de patients hospitalisés à l'hôpital psychiatrique du Beau Vallon. Le recrutement des patients à l'hôpital a été plus compliqué qu'initialement envisagé, ce qui a limité également la taille des échantillons obtenus. À l'avenir, les études devraient envisager un recrutement de patients multicentriques afin d'augmenter la taille des échantillons. Nous n'avons cependant pas la certitude que des échantillons plus importants mèneraient à des résultats différents.

5.2.2 La composition de l'échantillon

Dans les études comparant des groupes d'individus, nous avons systématiquement contrôlé pour tendre vers une équivalence des groupes en termes d'âge, de genre et de niveau d'éducation. Dans la première et la troisième étude, l'âge et le genre ne différaient pas entre les groupes. En revanche, le niveau d'éducation n'était pas équivalent, ce qui nous a poussé à introduire cette variable comme co-variée dans nos analyses. Une manière de limiter ce problème aurait été d'apparier les patients entre eux à travers les groupes. Il aurait alors fallu faire correspondre un profil de patient anxieux, avec un profil de patient dépressif, avec un profil de patient anxieux et dépressif et enfin un profil d'une personne contrôle. Compte tenu de la difficulté de recrutement des individus cliniques, cet appariement aurait certes permis de réduire la variabilité entre les groupes mais semblait constituer une entreprise difficilement réalisable dans le cadre de ce projet. Même si, nous sommes conscients que l'utilisation de

procédures d'appariement offre l'opportunité de contrôler la correspondance des échantillons (e.g., Kover & Atwood, 2013 ; Mervis & Klein-Tasman, 2004 ; Stuart, 2010), notamment l'impact de l'âge ou du genre. Toutefois, les méthodes d'appariement comportent aussi leurs limites et peuvent aussi introduire des biais de sélection (e.g., Pearce, 2016) ou des problèmes liés à la généralisation (Mervis & Robinson, 1999).

Pour suivre, les études 1 et 3 étaient majoritairement effectuées sur base du même échantillon de patients. Les patients recrutés au sein du Beau Vallon ont été intégrés dans nos différentes études. Ce dernier point peut questionner la capacité de généralisation des résultats de ces deux études. Même si, ces deux études portaient sur des thématiques différentes puisque l'étude 1 était focalisée sur les processus attentionnels alors que l'étude 3 portait sur les processus exécutifs. Comme il est de coutume en science, avant de généraliser les résultats, il est évident qu'ils devront être répliqués.

Pour les études 2 et 4, il s'agissait d'un large échantillon de personnes considérés comme individu tout-venant ou présentant des niveaux d'anxiété et/ou de dépression sous cliniques, d'individus anxieux, dépressifs ou anxieux et dépressifs. Initialement, nous n'avions pas construit d'hypothèses de continuité entre l'anxiété et la dépression. L'idée d'utiliser un même grand échantillon mixant des personnes tout-venant, sous-cliniques et cliniques était d'assurer une certaine variabilité représentative de la population. Force est de constater que notre première étude laisse penser à un système de gradation liée à la sévérité du trouble dans l'anxiété ou la dépression. Cependant, nous n'avions pas initialement émis d'hypothèse par rapport à une différence qualitative ou quantitative par rapport à l'anxiété et la dépression.

Enfin, nos échantillons sont composés de personnes recrutées à l'hôpital psychiatrique du Beau Vallon et de personnes ayant été recrutées à la faculté à Louvain-la-Neuve. La majorité de nos patients ont été recrutés dans le même hôpital. Pour de prochaines études, il serait intéressant de construire des études multicentriques afin de garantir la répliquabilité de nos résultats (e.g., Lilienfeld & Strother, 2020). Cette avancée devrait permettre d'augmenter la représentativité des échantillons et donc une meilleure généralisation des résultats.

5.2.3 Le contrôle de la médication et des consommations psychoactives

Une des limites majeures de nos études réside dans la prise en compte des traitements médicamenteux administrés aux patients. Les individus contrôles, anxieux et dépressifs non hospitalisés ne prenaient pas de traitements psychotropes. En revanche, plusieurs catégories de médicaments ont pu être administrées aux patients hospitalisés. Nous n'avons malheureusement pas eu accès à ces posologies et n'avons pas pu établir une table d'équivalence des traitements entre eux. Les prochaines études devront prêter une attention particulière à la prise en compte de la médication. Les effets des médicaments psychotropes (i.e., anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur, neuroleptiques) sont relativement controversés dans la littérature. Certains médicaments améliorent les performances attentionnelles et exécutives (e.g., antidépresseurs ; e.g., Blumberg et al., 2020 ;

Sommerfeldt et al., 2016) alors que d'autres les amoindrissent (e.g., benzodiazépines ; e.g., Gregory et al., 2020 ; Stewart, 2005). Des chercheurs (Reimann et al., 2020) ont montré que le dysfonctionnement exécutif modère la relation entre l'humeur et l'adhérence au traitement. De hautes capacités exécutives sont associées à une meilleure adhérence au traitement (Reimann et al., 2020). Les médecins favorisent souvent les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (SSRI) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI) dans les troubles anxieux puisqu'ils permettent également d'agir sur le trouble dépressif (souvent comorbide ; e.g., Melaragno et al., 2020). Les benzodiazépines sont efficaces pour gérer les épisodes aigus d'anxiété mais ne doivent normalement pas être maintenus dans le temps (e.g., Melaragno et al., 2020). Au-delà de la dépendance chimique que les benzodiazépines peuvent engendrer, la prise de ces médicaments sur le long terme pourrait également induire un déclin cognitif (e.g., Nader & Gowing, 2020). Cependant, des incohérences persistent dans la littérature empêchant encore à l'heure actuelle de trancher cette question (e.g., Nader & Gowing, 2020).

Lorsque les patients cumulent différents types de traitement, il est compliqué de dissocier l'effet de la médication sur les performances cognitives du patient. Il s'agit pourtant d'une réalité clinique. Par ailleurs, d'autres médicaments qui ne sont pas des psychotropes (e.g., les corticostéroïdes, les antibiotiques, les analgésiques, les médicaments visant les troubles cardiovasculaires, les anti-épileptiques) provoquent également des effets psychiatriques néfastes (e.g., Gupta & Chadda, 2016). Les prochaines études devront prendre en compte tant les médications psychotropes que non psychotropes. D'autant plus que la polypharmacie (i.e., le fait de prendre au moins cinq médicaments différents simultanément ; Leelakanok et al., 2017) augmente les risques de dépression (e.g., Palapinyo et al., 2021). La polypharmacie psychiatrique, qui consiste à prendre plus de deux substances psychotropes différentes simultanément, est très fréquente et peut causer une toxicité cumulative mais également des difficultés d'adhérence et de compliance au traitement (Sarkar, 2017). Une récente étude belge (Govaerts et al., 2021) fait état d'un nombre moyen de $6,8 \pm 4,2$ molécules médicamenteuses différentes administrées par jour par patient dans les services de psychiatrie belge. Au sein de ce quota, $3 \pm 1,7$ médicaments sont des molécules psychotropes. Cette polypharmacie présente chez les patients que nous testons tous est souvent sous-estimée et pourtant susceptible d'interférer avec les résultats de nos études. Comme l'ont récemment suggéré certains scientifiques, il serait également intéressant que la psychothérapie et la pharmacothérapie travaillent davantage ensemble afin d'utiliser une pharmacothérapie augmentant les effets de la psychothérapie (e.g., Bui et al., 2019).

Au-delà de l'utilisation de molécules pharmacologiques, certaines substances plus ou moins couramment utilisées dans nos sociétés (e.g., alcool, café, cannabis) sont susceptibles d'influencer tant les processus attentionnels et exécutifs (e.g., Cohen & Weinstein, 2018 ; Jones et al., 2018 ; Kim et al., 2021 ; Sargent et al., 2020) que la qualité du sommeil (e.g., Babson et al., 2017 ; Clark & Landolt, 2017 ; Koob & Colrain, 2020 ; Kuhathasan et al., 2019). Malheureusement, dans nos études, nous n'avons pas strictement contrôlé la consommation de ces substances dans les 24 à 48 heures précédant les évaluations neuropsychologiques. Des questions diagnostiques ont permis d'évacuer la présence

d'addictions mais aucune question n'a permis d'exclure une consommation récente de café, d'alcool ou de cannabis dans les heures précédant l'étude. De prochaines études devraient prêter une attention particulière à ce point spécifique afin de limiter le risque d'interactions entre ces substances psychoactives et les résultats neuropsychologiques recueillis.

5.2.4 L'âge, l'éducation et l'intelligence

Dans nos différentes études, l'âge entre les groupes ne différait pas. Cependant, les chercheurs ont montré que l'âge modère la relation entre anxiété et problèmes attentionnels (e.g., Dudeney et al., 2015 ; Shi et al., 2019). Dans de prochaines études, nous pourrions donc nous interroger sur l'effet de l'âge sur la comorbidité anxio-dépressive. Dans quelle mesure, l'articulation des symptômes MDD et GAD et des déficits attentionnels et exécutifs évolue-t-elle avec l'âge ? L'âge du développement du trouble prédit-il le pattern évolutif du trouble ?

Au sein de nos études 2 et 4, les groupes différaient significativement en ce qui concerne le niveau d'éducation. Nous avons décidé de tenir compte de l'éducation comme covariable, bien que ce choix n'ait pas changé les résultats. Une série d'études ont investigué les relations entre le niveau d'éducation et les capacités exécutives (e.g., Ahmed et al., 2019 ; Jacob & Parkinson, 2015 ; Shanmugan & Satterthwaite, 2016), et le niveau d'éducation et les troubles psychiatriques (e.g., Mojtabai et al., 2015 ; Shanmugan et al., 2016). Il en ressort que de meilleures capacités exécutives sont associées à de plus hauts accomplissements scolaires (e.g., Jacob & Parkinson, 2015 ; Shanmugan & Satterthwaite, 2016). Les troubles de l'humeur et les troubles anxieux sont, quant à eux, davantage associés à de faibles accomplissements scolaires (e.g., Mojtabai et al., 2015). Ces résultats rejoignent également ceux d'études qui ont examiné les liens entre statut socio-économique ou pauvreté, fonctions exécutives et troubles psychiatriques (e.g., pour une revue intégrative des liens entre pauvreté et santé mentale, Ridley et al., 2020). Reimann et collègues (2020) ont souligné le fait que la pauvreté et le stress étaient tous deux associés à un fonctionnement exécutif altéré. Ces chercheurs ont également pointé que ces déficits exécutifs sont liés à de plus mauvais comportements de santé comparés aux individus avec un meilleur niveau exécutif qui semblent adopter des attitudes plus saines (Reimann et al., 2020). D'autres chercheurs ont montré le lien entre niveau socio-économique, capacité à pouvoir fournir un environnement stimulant et développement des fonctions cognitives préfrontales chez l'enfant (Sheridan et al., 2012). D'autres scientifiques ont montré que le niveau de fonctionnement exécutif pouvait jouer un rôle important dans la relation entre le niveau socio-économique et les accomplissements académiques (Lawson & Farah, 2017).

Au sein de nos études, nous avons pu observer une décroissance du niveau éducatif à mesure de l'augmentation de la sévérité des symptômes. En d'autres termes, plus la personne présente une symptomatologie anxieuse et/ou dépressive, plus le niveau d'éducation est faible. Le niveau d'éducation des personnes anxieuses se situe entre le niveau des personnes tout-venant et que les personnes dépressives et anxio-dépressives. Les patients présentant des

symptômes GAD et MDD sont aussi ceux qui ont le niveau d'éducation le plus faible, les déficits de l'efficacité du contrôle exécutif les plus marqués en comparaison aux personnes présentant uniquement de l'anxiété ou de la dépression. La différence entre le niveau d'éducation des patients dépressifs et anxio-dépressifs est minime. Ces données sont intéressantes au regard de résultats trouvés dans l'étude 1 au niveau des capacités de contrôle exécutif. Le niveau d'éducation et les déficits cognitifs semblent suivre une même distribution graduelle où l'individu le moins éduqué est aussi le plus cognitivement déficitaire.

Les futures études devront investiguer la potentielle plus-value d'intégrer des programmes boostant les fonctions exécutives dès le plus jeune âge afin de favoriser le niveau d'éducation, de diminuer les lacunes d'un environnement familial précaire, mais également de diminuer le risque de déclenchement des troubles mentaux. Au niveau des recherches, ces résultats encouragent à continuer à tenir compte du niveau d'éducation comme variable démographique pouvant influencer les résultats. Comme nous l'avons suggéré dans notre proposition de modèle hypothétique de la comorbidité, ces résultats encouragent à croire que la dégradation de l'efficacité du contrôle exécutif puisse en effet favoriser la comorbidité anxio-dépressive.

Enfin, au cours de nos études, nous n'avons pas contrôlé le niveau intellectuel des personnes qui ont participé aux études. Il est fort peu probable que les patients que nous avons testés souffrent de déficits mentaux. Aucune indication de cette nature ne nous a été transmise pour les patients hospitalisés. Contrôler le niveau intellectuel de chaque individu semble constituer une démarche d'envergure par rapport aux moyens que cela demanderait. Cependant, plusieurs chercheurs ont souligné la relation positive entre intelligence et fonctions exécutives (Conway et al. 2003 ; Duncan et al. 2008 ; Kane & Engle 2002 ; Roca et al. 2010), et intelligence et fonctions attentionnelles (e.g., Wang et al., 2020 ; Westlye et al., 2011). Cette relation provient probablement d'une différence au cours de l'apprentissage dès le plus jeune âge. Les enfants avec un âge mental plus élevé acquerraient davantage de capacités exécutives que leurs pairs (Hughes et al., 2010).

5.2.5 Sévérité du trouble, chronicité et hospitalisation

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle de la sévérité du trouble et de la chronicité sur le niveau d'altérations attentionnelles et exécutives (e.g., Basso et al., 2007 ; Castaneda et al., 2010 ; Cladder-Micus et al., 2021 ; Liu et al., 2021 ; McInerney et al., 2016 ; Schmid & Hammar, 2021). Par ailleurs, d'autres études ont également pointé le rôle de l'hospitalisation sur les dysfonctionnements cognitifs (e.g., Elliott, 1998 ; Listunova et al., 2018 ; mais aussi Preiss et al., 2010). Certains chercheurs ont montré que le statut « hospitalisé ou non » du patient était un médiateur significatif du niveau de performance cognitive (e.g., Christensen et al., 1997 ; Douglas et al., 2018). Alors que d'autres chercheurs n'ont pas observé d'effets de la sévérité des symptômes dépressifs sur la mémoire de travail (Martin et al., 2020). De prochaines études devraient considérer ces différents paramètres.

Dans nos études, nous n'avons pas tenu compte par exemple du nombre d'épisodes vécus par le patient ou encore de l'âge du premier épisode. Certains chercheurs ont pourtant soutenu que le déclenchement du premier épisode du trouble plus jeune (e.g., épisode dépressif) favorise le risque de problèmes cognitifs plus prononcés (Castaneda et al., 2010) et la récurrence du trouble (e.g., Pereverseff et al., 2020). Herrera-Guzman et collègues (2009) suggéraient également que la sévérité des symptômes puisse être majorée dans la comorbidité anxio-dépressive comparée au trouble dépressif isolé provoquant des déficits neuropsychologiques plus prononcés. Nous pourrions nous interroger sur le rôle du contrôle exécutif et des problèmes de sommeil sur la chronicité du trouble. Les personnes ayant des symptômes plus sévères courent-elles davantage de risques de chronicité ? L'hospitalisation est-elle positive ou augmente-elle les risques de chronification du trouble ? Si le contrôle exécutif est, comme évoqué lors de la présentation de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité, un facteur d'aggravation ou un facteur de résilience, dans quelle mesure le niveau d'altération du contrôle exécutif prédirait la chronification du trouble. D'autres chercheurs ont indiqué que les problèmes de sommeil pourraient être un marqueur des déficits exécutifs lors du premier épisode de dépression (e.g., Cui et al., 2021). Les prochaines études devront clarifier le rôle spécifique de la déficience du contrôle exécutif, des problèmes de sommeil et de la fatigue dans l'évolution de la comorbidité anxio-dépressive.

5.3 De la comorbidité dans la comorbidité

Alors que d'autres diagnostics psychiatriques que le GAD et le MDD ont été écartés pour les patients hospitalisés, nous ne pouvons pas exclure l'existence d'autres comorbidités médicales. Dans cette idée, Derakshan (2020) a notamment souligné l'impact que peut représenter la présence d'un cancer sur la vulnérabilité à l'anxiété et à la dépression. Compte tenu de la pandémie que nous traversons actuellement depuis plusieurs mois, nous pouvons également penser à l'impact du Covid-19 sur la comorbidité anxio-dépressive ainsi que le rôle du contrôle exécutif dans la manière de s'adapter (e.g., Bardeen et al., 2021 ; Chahal et al., 2021). Au même titre que nous suggérons de tenir compte de l'entière de la médication, nous pensons qu'une interview médicale concise pourrait parfois nous éclairer sur certains patterns de résultats. D'autres troubles de l'humeur tel que la bipolarité (e.g., Goldberg & Fawcett, 2012) ou troubles anxieux tels que le trouble panique, l'agoraphobie ou l'anxiété sociale (e.g., Zhiguo et al., 2018) peuvent se greffer à la comorbidité anxio-dépressive et potentiellement impacter le décours de la pathologie. L'anxiété et la dépression apparaissent très fréquemment simultanément aux consommations de substances (e.g., drogues, alcool, médicaments ; e.g., Bartoli et al., 2021 ; Holma et al., 2020). Bien que ce dernier facteur ait été contrôlé pour les personnes recrutées à l'hôpital, ce n'est que partiellement le cas pour les personnes recrutées via la faculté. Les personnes ont été interrogées sur leurs antécédents psychiatriques et neurologiques. Cependant, un nombre important de personnes ayant un problème d'addiction ont une conscience morbide faible (e.g., Ponizovskiy & Gofman, 2017). Nous ne pouvons donc pas exclure que certains individus aient une consommation de

substances régulière impactant leur performance cognitive (e.g., Brion et al., 2017 ; Lannoy et al., 2017 ; Maurage et al., 2014).

Enfin, comme dans toute recherche, il n'est pas possible d'avoir un contrôle sur toutes les variables tierces pouvant potentiellement impacter les résultats de recherche. À ce titre, Zuckerman et collègues (2018) ont souligné une série de facteurs influençant les symptômes cognitifs de la dépression (e.g., éducation, comorbidités psychiatriques, âge). Bien que bon nombre d'entre eux aient été contrôlés dans nos études, l'impact de traumatismes infantiles, de maltraitance ou d'adversité n'a pas été pris spécifiquement en compte. En effet, la maltraitance infantile a un impact sur le développement global de l'individu tant au niveau de la santé mentale (e.g., Breuer et al., 2020), que sur le plan neurophysiologique (i.e., sur les systèmes sympathiques, parasympathiques et l'axe HPA ; e.g., Carvalho et al., 2016 ; Holochwost et al., 2021) et cognitif (i.e., diminution des capacités exécutives et de mémoire de travail ; e.g., Ainamani et al., 2021 ; Carvalho et al., 2016 ; Irigaray et al., 2013). Ces déficits sont présents durant l'enfance, à l'âge adulte et pourraient potentiellement jouer un rôle dans le déclin cognitif caractéristique des démences (e.g., Roberts et al., 2020). Au vu de leur possible impact sur les performances cognitives, il serait intéressant que les prochaines études tiennent compte de l'existence de maltraitements infantiles. Même si, ce sujet reste parfois tabou et qu'il ne sera pas aisé d'obtenir ces informations de manière systématique.

5.4 Séparation des processus attentionnels et exécutifs

Tout au long de cet écrit, nous avons choisi de séparer les processus attentionnels des processus exécutifs. Dans l'introduction, ils font chacun l'objet d'un chapitre isolé. Dans ceux-ci sont explicités leurs liens respectifs avec l'anxiété, la dépression et la comorbidité anxio-dépressive. Au niveau expérimental, nous avons également effectué cette distinction entre processus attentionnels et processus exécutifs. Il est pourtant évident que des superpositions existent entre l'attention et les fonctions exécutives. La plus grosse superposition concerne le contrôle exécutif, qui peut également être nommé contrôle attentionnel ou attention exécutive en fonction des recherches. Le choix de séparer les processus attentionnels et exécutifs peut s'expliquer de plusieurs manières. Premièrement, cette distinction vient probablement du fait que nous avons décidé d'investiguer les difficultés attentionnelles à la lumière d'un modèle attentionnel qui est celui de Posner et collègues (1990 ; 2012) et les difficultés exécutives à la lumière du modèle de Miyake et collègues (2000 ; 2012). Nous avons donc décidé de choisir un modèle différent pour chaque type de processus. Alors que le modèle de Posner et collègues est basé principalement sur les composantes attentionnelles, le contrôle exécutif y tient une place particulière. Par contre, dans le modèle de Miyake et collègues, aucune place n'est dédiée aux processus attentionnels. Deuxièmement, au-delà du parti pris lié aux deux modèles de référence guidant

cette thèse de doctorat, l'attention ou les fonctions exécutives et leurs liens avec l'anxiété et la dépression, constituent des champs de recherche distincts. Il sera aisé de noter que les chercheurs tentant de comprendre les mécanismes cognitifs de l'anxiété feront davantage référence aux processus attentionnels, même lorsqu'ils parlent de composante exécutive (la nommant alors contrôle attentionnel ou contrôle exécutif). Alors que les chercheurs ayant l'intention de comprendre les mécanismes cognitifs présents dans la dépression seront davantage focalisés sur les fonctions exécutives ou encore la mémoire de travail. Toutefois, ce choix de scinder les processus attentionnels et exécutifs a eu des conséquences sur l'organisation générale de ce manuscrit et a également généré certaines limites qui pourraient être repensées lors de prochains travaux. Le concept de contrôle exécutif pose question puisqu'il se situe à l'intersection des processus attentionnels et des processus exécutifs. Le choix de distinguer les deux a donc provoqué une certaine répétition entre les sections relatives au contrôle exécutif de l'attention, de l'anxiété, de la dépression, de la comorbidité anxio-dépressive et celle des fonctions exécutives et de ces mêmes troubles. Dans la littérature scientifique, il est parfois difficile de clarifier ce que représente réellement ce contrôle exécutif : à quelle fonction exécutive correspond-t-il ?

Pour suivre, il est également possible de questionner une éventuelle dépendance entre le contrôle exécutif et les processus attentionnels. Le choix de présenter ces processus de manière distincte peut artificiellement laisser penser qu'il s'agit de fonctions cognitives entièrement différentes. Pourtant, la littérature et les modèles existants (e.g., le modèle de Posner et collègues) laissent penser que le contrôle exécutif constituerait une fonction attentionnelle à part entière. Celle-ci interagirait avec les autres fonctions attentionnelles telles que l'alerte ou encore l'orientation de l'attention. Elle relèverait de systèmes *top-down*, alors que l'alerte et l'orientation de l'attention de systèmes *bottom-up*. Cependant, bien qu'elles aient des caractéristiques différentes, ces processus attentionnels interagissent constamment afin de s'adapter à l'environnement. Et ce point de recouvrement peut également être pointé par rapport aux tâches utilisées. Le modèle de Miyake suggère d'évaluer la composante d'inhibition à l'aide plusieurs tâches. Dans cette thèse, nous avons choisi d'utiliser la tâche de stop-signal car elle était la tâche qui chargeait de manière la plus importante sur un facteur général exécutif. Toutefois, il est également possible d'évaluer l'inhibition du modèle de Miyake sur base d'une tâche reposant sur un principe de *flanker*. Ce principe de *flanker* est également ce qui a guidé la création de la tâche ANT. Se pose alors la question de la différence et du non-recouvrement entre les scores de contrôle exécutif de l'ANT et du score d'inhibition dans ce projet.

La définition du concept d'inhibition selon Miyake et collègues ne distingue pas les différents types d'inhibition décrits par Diamond (2013) et précédemment présentés dans le Chapitre 3 portant sur les fonctions exécutives. En réalité, il existe plusieurs types d'inhibition (e.g., capacités de résistance à l'interférence ou contrôle attentionnel, inhibition cognitive, inhibition comportementale). Sur base de ces différentes sous-fonctions, les tâches basées sur le principe de *flanker* (comme la tâche d'ANT) évalueraient davantage les capacités de résistance à l'interférence et le contrôle exécutif de l'attention, alors que la tâche de stop-signal examinerait la capacité d'inhibition comportementale. Bien que la tâche de

stop-signal est une tâche permettant d'évaluer l'inhibition au sens large, il est possible qu'elle n'ait pas évalué exactement la même chose que la tâche ANT. Ce dernier point expliquerait pourquoi les résultats obtenus avec l'ANT ne sont pas identiques à ceux obtenus avec la tâche de stop-signal utilisée pour évaluer l'inhibition selon le modèle de Miyake et collègues (2000 ; 2012). Dans cette optique, les prochaines études devront davantage prêter attention aux différents types d'inhibition existants afin de choisir les tâches les plus adaptées pour viser une même fonction cognitive.

Enfin, pour de prochaines études, il serait intéressant d'adopter une perspective plus intégrative où les processus attentionnels et exécutifs sont considérés comme un même ensemble de processus en interaction. Dans cette idée, il serait également intéressant d'observer comment s'articulent les processus attentionnels et exécutifs entre eux. Malheureusement, le nombre d'individus requis en fonction du nombre de nœuds dans le réseau n'a pas permis de pouvoir intégrer au sein d'un même réseau les composantes attentionnelles et exécutives. Ce dernier point constitue sans aucun doute une piste intéressante à investiguer lors de prochaines études.

5.5 Considérations psychométriques

5.5.1 L'évaluation de l'anxiété et de la dépression

Afin d'évaluer l'anxiété et la dépression, une série de critères et d'échelles existent. Premièrement, les critères diagnostiques issus du DSM-5 (Zimmerman, 2013) sont une manière de s'assurer de l'existence d'un trouble. A cette fin, nous avons utilisé The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) pour évaluer les critères diagnostiques des troubles. La passation de ces questionnaires et l'établissement des diagnostics a été réalisée par la même personne (i.e., psychologue clinicienne/psychothérapeute/chercheuse) pour les différentes études reprises dans ce manuscrit. Deuxièmement, une série de questionnaires permettent d'évaluer la détresse anxieuse ou dépressive. Dans le cadre de ce projet, nous avons décidé de nous baser sur les critères diagnostiques du DSM-5 établis pour le trouble anxieux généralisé et pour le trouble dépressif majeur. Cependant, les réponses aux critères diagnostiques sont dichotomiques (i.e., oui/non, vrai/faux), ce qui empêche une certaine variabilité individuelle sur chaque critère. Pour nos études effectuées à l'aide des analyses en réseaux, pour lesquelles il est nécessaire d'avoir de la variabilité, nous avons choisi d'utiliser les items des échelles *Generalized Anxiety Disorder-7* (GAD-7) et le *Beck Depression Inventory* (BDI-II) correspondant aux critères diagnostiques de GAD et MDD. Ce choix permettait de tenir compte tant des critères diagnostiques que d'un aspect dimensionnel sur chaque critère. En effet, ces deux échelles permettent d'évaluer les critères diagnostiques du GAD et du MDD. Nous avons l'habitude d'utiliser le questionnaire BDI-II afin d'évaluer la dépression dans de précédentes études car celui-ci possède de bonnes propriétés métriques (Beck et al., 1998). Afin de permettre une comparaison générale entre

nos données de recherche, nous avons donc fait le choix de poursuivre l'évaluation de la dépression avec le BDI-II. Cependant, afin d'évaluer uniquement les critères diagnostiques de la dépression, nous aurions pu concevoir d'utiliser le Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9), qui est un questionnaire évaluant strictement les critères diagnostiques de la dépression. Ce questionnaire aurait davantage été l'homologue du GAD-7 pour l'anxiété généralisée mais pour la dépression. Cependant, les items du BDI-II permettent également d'évaluer les critères diagnostiques de la dépression, même si cette échelle comporte plus d'items l'amenant à évaluer plus de paramètres liés à la dépression que ceux strictement repris dans le DSM-5.

5.5.2 L'évaluation des problèmes de sommeil, de la fatigue et d'autres processus psychologiques caractéristiques de la comorbidité anxio-dépressive

Au sein de nos études, nous avons utilisé des mesures auto-rapportées afin d'évaluer les symptômes anxieux et dépressifs et des mesures comportementales pour évaluer les processus attentionnels et exécutifs. Au niveau des mesures auto-rapportées, nos études effectuées sur base des analyses en réseaux ont montré que les problèmes de sommeil et la fatigue semblaient constituer des symptômes ponts jouant le rôle de pivot entre les symptômes GAD et MDD. Il s'agissait uniquement de mesures auto-rapportées et donc de perception de problèmes de sommeil ou de fatigue. Afin de confirmer le rôle du sommeil dans la comorbidité anxio-dépressive, les futures études devront utiliser des questionnaires ciblant spécifiquement le sommeil composés de davantage d'items permettant d'évaluer les différentes composantes qui peuvent être problématiques (e.g., temps passé au lit, latence d'endormissement, réveils précoces). Nous pensons notamment à l'échelle de qualité du sommeil de Pittsburg (Buysse et al., 1989) ou à l'échelle de sévérité de fatigue (Krupp et al., 1989). Par ailleurs, nous pensons qu'il serait recommandé d'utiliser également la polysomnographie et l'actimétrie afin d'objectiver ces problèmes de sommeil. En effet, certaines études ont indiqué que les mesures subjectives de sommeil ne sont pas corrélées avec les mesures objectives de la qualité du sommeil (e.g., Horenstein et al., 2019 ; Lauderdale et al., 2008). Il est donc probable que le pattern de résultats obtenu avec des mesures de sommeil objectives puisse différer.

Enfin, la perception de la fatigue est subjective. Elle a été définie par certains chercheurs comme « une difficulté à entreprendre ou à maintenir des activités volontaires » (Chaudhuri & Behan, 2004). Ces chercheurs ont expliqué que la fatigue pathologique est un sentiment amplifié de fatigue physiologique normale. Elle peut se développer lorsqu'il existe une forme de dissociation entre le niveau de motivation ou d'activation limbique et la perception d'un effort fourni (Chaudhuri & Behan, 2004). Lorsqu'il y a une perte d'intérêt dans la dépression, la fatigue subjective peut survenir comme le résultat de systèmes motivationnels et affectifs altérés (Chaudhuri & Behan, 2004). La fatigue subjective se réfère à la fatigue dite centrale

qui fait davantage référence à un épuisement physique ou musculaire mais également à une fatigue mentale qui limite les capacités cognitives et de concentration (Chaudhuri & Behan, 2004).

Il n'a jamais été clair dans la littérature si la fatigue engendrait des déficits cognitifs ou si la fatigue et les déficits cognitifs étaient en réalité la même chose. En effet, d'anciens modèles de la fatigue (e.g., Bartley & Chute, 1947) considéraient la fatigue comme le résultat de la gestion de conflits et de résolution de conflits dans le but de contrôler l'action. Dans cette vision cognitive, la fatigue est un état adaptatif servant à maintenir une gestion globale et efficace des objectifs. Hockey (2011) a ensuite considéré la fatigue comme une facette du système de contrôle général qui gère l'activité des objectifs au service des exigences motivationnelles. En effet, les liens entre fatigue subjective et fonctions exécutives ne sont pas très claires. Ce point spécifique questionne dans quelle mesure les difficultés liées à l'efficacité du contrôle exécutif observés dans nos études sont indépendantes ou directement liées au niveau de fatigue des patients. D'autant que les résultats de nos études ont montré que les problèmes de sommeil et la fatigue seraient les symptômes qui permettraient l'association entre les symptômes anxieux, les symptômes dépressifs et le contrôle exécutif de l'attention. De prochaines études devront tenter de clarifier ce point.

La fatigue est un concept transdisciplinaire (i.e., médical, sportif, psychologique ; e.g., Pattyn et al., 2018). Dans la littérature (particulièrement liée au burn-out), les auteurs distinguent la fatigue physique, émotionnelle et cognitive. Les prochaines études pourraient également s'intéresser aux types de fatigue dont il s'agit dans la comorbidité anxio-dépressive. L'anxiété, la dépression et le burn-out sont des troubles souvent comorbides et amalgamés dans notre société (e.g., Bianchi et al., 2015 ; Koutsimani et al., 2019). Pourtant, même s'ils se recouvrent partiellement, ils doivent être considérés comme différents (e.g., Koutsimani et al., 2019). Nous pourrions nous demander si notre proposition de modèle hypothétique de la comorbidité s'appliquerait également au champ du burn-out. La question se pose puisque certains scientifiques ont identifié le contrôle exécutif comme facteur de résilience dans le burn-out (e.g., Fleischhauer et al., 2019) et que la fatigue chronique (ou l'épuisement) est considérée comme une des trois dimensions centrales du burn-out (e.g., Maslach et al., 1996).

Comme nous l'expliquions dans la section vouée aux autres processus psychologiques potentiellement impliqués dans notre modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive (Section 4.1.5), d'autres processus psychologiques comme par exemple la rumination, l'évitement, les inquiétudes, les biais cognitifs, les stratégies de régulation émotionnelles jouent également un rôle dans la comorbidité anxio-dépressive (e.g., Abasi et al., 2021 ; Coussemont & Heeren, 2015 ; Hsu et al., 2015 ; Kircanski et al., 2015 ; Spinhoven et al., 2014). Nous pensons que les prochaines études devraient intégrer des questionnaires permettant d'évaluer ces différents processus psychologiques. L'intégration de ceux-ci devrait permettre de clarifier les relations entre ces processus, le contrôle exécutif et les problèmes de sommeil dans l'installation et le maintien de la comorbidité anxio-dépressive. Hsu et collègues (2015) ont pointé le rôle de médiateur de la rumination entre le contrôle exécutif et la comorbidité anxio-dépressive. Dans le même sens, Everaerts & Joormann

(2019) ont démontré le rôle de symptôme pont de la rumination dans la cooccurrence entre symptômes GAD et MDD. Les futures études devraient donc pouvoir clarifier comment ce symptôme pont est associé aux symptômes ponts identifiés dans nos études (i.e., étude 2 et 4).

5.5.3 L'évaluation des processus exécutifs

Au niveau de l'évaluation des fonctions attentionnelles et exécutives, les recherches ont montré que l'évaluation de ces fonctions de manière auto-rapportée ou via des tâches comportementales ne ciblait pas réellement les mêmes construits (e.g., Quigley et al., 2017 ; Snyder et al., 2020 ; Soto et al., 2020). Nous avons pu le constater en observant l'articulation des symptômes dans les études 2 et 4. Les difficultés cognitives auto-rapportées (i.e., difficulté de concentration et de prise de décision) et les déficits attentionnels ne se connectaient pas de la même manière dans le réseau. Des études ont cependant montré que les difficultés cognitives auto-rapportées étaient particulièrement liées à la fatigue et à la perception qu'un individu peut avoir de soi-même lorsqu'il est fatigué (e.g., Herbert et al., 2018). Plusieurs études ont montré que les déficits exécutifs auto-rapportés prédisaient davantage les déficits fonctionnels dans la psychopathologie (e.g., Barkley & Fisher, 2011 ; Barkley & Murphy, 2010 ; Knouse et al., 2013). Par contre, d'autres chercheurs ont pointé la force des tâches expérimentales par rapport aux questionnaires auto-rapportés pour évaluer le contrôle exécutif (e.g., Derryberry et al., 2002 ; Hsu et al., 2015). Des déficits attentionnels et exécutifs comportementaux et auto-rapportés ont toutefois été observés tant dans l'anxiété que dans la dépression (e.g., Lemoult & Gotlib, 2019 ; Reinholdt-Dunne et al., 2013 ; Shi et al., 2019). Une récente revue de la littérature a mis en évidence que les déficits attentionnels auto-rapportés semblaient être plus significatifs que ceux évalués à l'aide de tâches comportementales (Shi et al., 2019). Alors que d'autres chercheurs (e.g., Clayson et al., 2019) ont obtenu des résultats similaires avec une échelle attentionnelle auto-rapportée ou une tâche comportementale évaluant les réseaux attentionnels. De futures études devraient comparer l'articulation des déficits exécutifs auto-rapportés évalués à l'aide d'une échelle complète (pas uniquement sur base de deux items) auto-rapportée et l'utilisation de tâches comportementales au sein du même réseau. L'échelle de contrôle attentionnel validée en français (Blekic et al., 2018) ou encore l'échelle *Behavior Rating Inventory of Executive Functions* (BRIEF ; Gioia et al., 2000) ou l'échelle *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome* (BADS ; Norris & Tate, 2000). Cependant, puisque chaque paramètre additionnel dans le réseau requiert l'intégration de 10 individus supplémentaires (e.g., Schreiber et al., 2006). Ce type d'étude requerrait de recruter un échantillon important de patients, ce qui explique peut-être pourquoi cette étude n'a pas encore été effectuée.

Les futures études devront également reproduire les résultats à l'aide d'autres tâches exécutives. Comme nous l'expliquions précédemment, les trois tâches exécutives utilisées dans ce projet n'étaient pas optimales. Elles ne permettaient pas d'obtenir des indices de précision et de temps de réaction pour chacune des composantes. Par ailleurs, la tâche évaluant la fonction d'inhibition (i.e., stop-signal) a fait l'objet de beaucoup de débats dans

la littérature. Nous avons utilisé une ancienne version de la tâche avec un intervalle fixe calculé sur base de la première partie non exécutive de la tâche (Logan, 1994 ; tel qu'utilisée également dans Brion et al., 2017). Plusieurs études dont nous n'avions pas connaissance au moment du démarrage du projet conseillent d'utiliser un intervalle variable afin de forcer la réadaptation constante du sujet et de maximiser la nature exécutive de la tâche (e.g., Verbruggen & Logan, 2009 ; Verbruggen et al., 2019). De prochaines études devraient donc reproduire nos études effectuées avec des tâches exécutives en utilisant d'autres tâches. Par exemple, la tâche de n-back pourrait être une option considérable permettant de mesurer la composante de mise à jour (e.g., Nikolin et al., 2021). L'utilisation de la technique d'eye-tracker en combinaison avec une tâche d'antisaccades pourrait également constituer une piste afin d'obtenir une mesure davantage physiologique et évaluant l'inhibition. Plusieurs études ont déjà prôné la plus-value de l'utilisation de l'eye-tracker dans des études examinant le contrôle *top-down* de l'attention (e.g., Armstrong & Olatunji, 2012 ; Blekic et al., 2021 ; Maurage et al., 2021). Il n'était pas possible dans ce projet d'administrer davantage de tâches exécutives aux participants. Même si idéalement, plusieurs tâches exécutives devraient être utilisées par fonction cognitive afin de lutter contre l'impureté des tâches exécutives (e.g., Friedman & Miyake, 2017 ; Friedman & Robbins, 2021 ; Snyder et al., 2013).

Enfin, les tâches comportementales utilisées sollicitaient principalement la modalité sensorielle visuelle. Nous pouvons éventuellement nous questionner sur l'intégration de stimuli bimodaux (i.e., auditif et visuel) afin d'éviter de favoriser une modalité sensorielle en particulier (comme l'avait également suggéré, Heeren et al., 2014). Cependant, en ce qui concerne le contrôle exécutif évalué à l'aide de l'*Attention Network Task* (Fan et al., 2002), une étude a récemment montré qu'une version auditive ou visuelle de la tâche s'équivalaient et sollicitaient de la même manière le réseau attentionnel (Johnston et al., 2019). Bien que ce dernier paramètre ne semble pas affecter le contrôle exécutif tel que nous l'avons mesuré, les prochaines études devront prêter attention aux différences liées à la modalité sensorielle choisie.

5.5.4 La validité des mesures exécutives

La variabilité des résultats liés à l'évaluation des fonctions exécutives dans la littérature pousse à réfléchir à la définition du construit « fonctions exécutives » et à son évaluation (e.g., Friedman & Robbins, 2021 ; Nyongesa et al., 2019). Plusieurs problèmes psychométriques bien connus coexistent lorsque nous évoquons les mesures des fonctions exécutives (e.g., Suchy et al., 2017). D'une part, un élément central est l'impureté des tâches (e.g., Friedman & Miyake, 2017 ; Friedman & Robbins, 2021 ; Snyder et al., 2013). Une tâche ne peut pas mesurer précisément une seule fonction exécutive. Son exécution requiert l'utilisation d'un enchevêtrement de processus cognitifs qui permettent l'accomplissement d'une action ou d'un objectif. Il est donc illusoire de penser que nous évaluons spécifiquement une seule fonction par la passation d'une tâche exécutive. Certains chercheurs proposent de calculer un score composite pour remédier à ce problème (e.g., Ettenhofer et al., 2006 ; Suchy et al., 2015). En raison de l'impureté des tâches, plusieurs tâches évaluent la même fonction

cognitive mais peuvent ne pas aboutir aux mêmes résultats. Ce dernier point pousse à s'interroger sur le sens de fractionner les fonctions exécutives en plusieurs composantes. Suite à cette interrogation, Friedman et Robbins (2021) ont très récemment abordé cette question lors d'une revue intégrative des liens entre fonctions exécutives et régions cérébrales sollicitées pour effectuer ces tâches. Même si certains chercheurs ont montré que dans l'enfance et l'adolescence un modèle unidimensionnel était plus pertinent alors que les fonctions exécutives chez les adultes étaient plus diversifiées (e.g., Karr et al., 2018).

Deuxièmement, des incertitudes subsistent quant à la qualité métrique des tâches exécutives (par exemple, Suchy et al., 2017). La cohérence interne modeste et la validité de construit limitée des tâches exécutives sont des problèmes psychométriques souvent rapportés dans la littérature (e.g., Suchy et al., 2015 ; et également par rapport aux tâches neuropsychologiques en générale ; e.g., Jewsbury & Bowden, 2017). Une faible validité de construit s'explique souvent par la difficulté à définir réellement rigoureusement un concept (e.g., Naglieri & Goldstein, 2014). Dans cette optique, il est fort probable que le concept de fonction exécutive soit tellement vaste et large qu'il ne soit pas possible de définir strictement le concept en lui-même. Il existe une multitude de définitions des fonctions exécutives et une quantité de mesures tout aussi importantes pour les évaluer (e.g., Naglieri & Goldstein, 2014 ; Wang et al., 2020). De plus, plusieurs différences en termes de fiabilité des tâches exécutives sont observées entre les populations normales et cliniques (e.g., Piovesana et al., 2015). Yiend et collègues (2015) ont appelé à la prudence sur la généralisation de résultats obtenus avec des populations sous-cliniques à des populations cliniques. La maturité du concept de fonctions exécutives au sein de la littérature n'est peut-être pas encore atteinte, ce qui empêche l'existence d'une haute qualité psychométrique liée à ce concept (e.g., Naglieri & Goldstein, 2014). À l'avenir, afin d'augmenter la validité de construit, les chercheurs devraient également pouvoir aborder la validité convergente et la validité discriminante de leur mesure (e.g., Lilienfeld & Strother, 2020).

Comme évoqué brièvement précédemment dans la Section 5.1 relative à l'intégration de designs davantage basés sur des mesures temporelles, cette variabilité des résultats pousse à s'interroger sur la stabilité des fonctions exécutives. Alors que plusieurs chercheurs ont soutenu qu'il s'agissait d'un trait stable (e.g., Miyake & Friedman, 2012), l'incohérence des résultats en fonction des temps de mesures pourraient questionner cet aspect. Le manque de stabilité de ce construit pourrait impliquer qu'en réalité il s'agisse d'un construit à considérer plus sous forme d'état. Si nous revenons à l'essence même de ce à quoi servent les fonctions exécutives, c'est-à-dire la capacité d'adaptation à un environnement changeant, il est possible qu'elles soient davantage contextuelles que dispositionnelles. En ce sens, l'article de MacPherson et collègues (2019) étaye les différents facteurs modulant les processus exécutifs. Pensez à la manière dont vous vous adaptez au quotidien en fonction des jours, des heures et de votre environnement. Vous avez sans doute des capacités exécutives de base de manière dispositionnelle. Par exemple, un individu va avoir tendance à être plus impulsif qu'un autre de manière générale. Cependant, en fonction du nombre d'heures durant lesquelles vous avez dormi, du nombre de choses à faire que vous avez en tête, de si vous connaissez le lieu dans lequel vous vous trouvez ou non, de si vous êtes seul ou à plusieurs,

vous n'allez pas réagir et agir de la même manière. Aujourd'hui, la plupart des recherches ont considéré les fonctions exécutives comme un construit relativement stable. Les prochaines études devront clarifier si au cours d'une même semaine, d'une même journée, nous subissons des fluctuations exécutives qui expliquent notre capacité plus ou moins adéquate de nous organiser ou de gérer une situation. Plusieurs études ont montré le lien entre fluctuations endocriniennes et fluctuations des fonctions exécutives (e.g., Hidalgo-Lopez & Pletzer, 2017 ; Sadat-Shirazi et al., 2018 ; Shanmugan & Epperson, 2012 ; Xia et al., 2020). Les facteurs endocriniens fluctuent au cours de la journée (e.g., Gamble et al., 2014). Ces premières études laissent penser que les fonctions exécutives seraient en réalité un construit dynamique.

Enfin, dans quelle mesure une tâche est-elle exécutive ? Par définition, une tâche n'est exécutive que la première fois que nous y sommes confrontés (e.g., Chan et al., 2008 ; Rabbitt, 1997). Une tâche de laboratoire permet-elle réellement d'évaluer les capacités exécutives d'un individu ? Les fonctions exécutives s'expriment dans les scénarii de la vie quotidienne qui sont souvent bien plus complexes cognitivement qu'une tâche de laboratoire dite exécutive (e.g., Chan et al., 2008). Il s'agit de la question de la validité écologique. La validité écologique de tous les tests n'est pas identique (e.g., Chaytor et al., 2006 ; Soto et al., 2020). Certaines tâches utilisées notamment avec les personnes présentant des troubles de l'attention ont des propriétés plus écologiques (e.g., Torralva et al., 2013) ou encore via l'évaluation en réalité virtuelle (e.g., Jovanovski et al., 2012 ; Parsons et al., 2017 ; Renison et al., 2012). De futures études devraient également considérer la validité écologique des tâches afin que les résultats des études puissent davantage refléter une réalité clinique dans toute sa complexité humaine.

5.5.5 La question de la répliquabilité

Pour terminer cette section liée aux limites et aux pistes futures, la question des mesures nous amène à reconsidérer la crise actuelle liée à la répliquabilité en psychologie (e.g., Flake & Fried, 2020). Lilienfeld & Strother (2020) ont récemment rappelé la place des mesures psychologiques dans cette crise ainsi que quatre fausses croyances de base de beaucoup de chercheurs en psychologie : (1) nous pouvons en toute sécurité nous fier au nom d'une mesure pour en déduire son contenu ; (2) la fiabilité n'est pas une préoccupation majeure pour les mesures en laboratoire ; (3) l'utilisation de mesures difficiles à collecter évite de recourir à des échantillons de grande taille ; (4) l'affluence de données de validité convergente est une preuve suffisante de la validité de construit. L'identification de ces quatre croyances doit nous pousser à reconsidérer le choix de nos mesures et à mettre en perspective nos résultats de recherche en considérant les limites qu'elles suscitent. Malgré l'explosion des études utilisant des analyses en réseaux ces dernières années, la question de la réplication avec les analyses en réseaux en est encore à ses balbutiements (e.g., Borsboom et al., 2018). En effet, peu d'études ont à ce jour reproduit strictement les mêmes études avec les mêmes échantillons. De premières données issues du domaine du syndrome de stress post-traumatique ont montré que les résultats étaient reproductibles malgré l'hétérogénéité des

designs expérimentaux (e.g., Birkeland et al., 2020 ; Borsboom et al., 2017 ; Isvoranu et al., 2020). Nous conseillons au lecteur intéressé de se référer à l'article tout récent de Herrera-Bennett & Rhemtulla (2021) qui a établi une série de recommandations pour améliorer la répliquabilité et la généralisation des réseaux. Comme suggéré précédemment, l'utilisation de mesures comportementales et auto-rapportées pour évaluer un même construit, l'augmentation des tailles d'échantillon, la mise en place d'études multicentriques, l'instauration de mesures intensives, la prise en compte de l'impureté des tâches et des covariations entre mesures sont autant de pistes qui devraient permettre de limiter les problèmes psychométriques soulevés par la crise de la répliquabilité en psychologie (e.g., Borsboom et al., 2011 ; Lilienfeld & Strother, 2020 ; Tackett et al., 2017).

« Les hommes construisent trop de murs et pas assez de ponts. »

Isaac Newton

Conclusion

Ce projet de thèse a eu pour objectif d'examiner l'articulation des processus attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive. Au fil de ces quatre premiers chapitres théoriques, nous avons abordé les modèles théoriques de la comorbidité, la définition des concepts de réseaux attentionnels et de fonctions exécutives, les liens entre processus attentionnels et exécutifs, anxiété, dépression et comorbidité anxio-dépressive, et la présentation de la tDCS et de son impact tant sur les processus cognitifs que sur la symptomatologie anxieuse et dépressive. Ensuite, nous avons exposé nos objectifs et questions de recherche avant de présenter au lecteur nos cinq études empiriques sous forme d'articles scientifiques. La discussion générale a eu pour objectif d'intégrer nos résultats aux modèles de la comorbidité, de proposer un modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive, de discuter des perspectives théorico-cliniques et des limites de ce travail. Il s'agit à présent de conclure ce travail qui nous a occupé quatre années.

Nous avons commencé ce projet en faisant l'hypothèse que les processus attentionnels et exécutifs expliquaient probablement et sans doute partiellement la cooccurrence des symptômes d'anxiété généralisée et de dépression. Nous terminons à présent en ayant quelque peu évolué. À travers ces neuf chapitres, notre travail a permis de suggérer que les processus attentionnels et exécutifs problématiques dans la comorbidité anxio-dépressive se réfèrent principalement à un déficit au niveau de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention. Ce ralentissement exécutif est associé à la cooccurrence de l'anxiété généralisée et de la dépression par les symptômes communs aux deux troubles. Toutefois, les processus attentionnels et exécutifs ne semblent pas jouer le rôle de symptômes connecteurs des symptômes liés à l'anxiété généralisée et à la dépression. Contre toute attente, nos études ont souligné le rôle potentiellement déterminant des problèmes de sommeil et de la fatigue comme éléments pivots entre les symptômes d'anxiété généralisée et de dépression. Alors que le contrôle exécutif de l'attention semble évoluer graduellement en fonction du niveau de sévérité du trouble, nos résultats permettent d'imaginer qu'il agisse comme facteur de protection ou d'aggravation du déclenchement du trouble. Sur base des postulats de la théorie des réseaux, l'identification des problèmes de sommeil et de la fatigue comme processus pivots entre les symptômes d'anxiété et de dépression soumet l'hypothèse qu'ils soient responsables du maintien ou de la persistance de la comorbidité anxio-dépressive. Sur base de ces deux résultats principaux, de l'articulation des symptômes anxieux et dépressifs, et des différents modèles existants de la comorbidité, nous avons tenté une ébauche d'un modèle d'installation et de maintien de la comorbidité anxio-dépressive.

Une série d'études sont encore nécessaires afin de tester la validité de cette proposition de modèle et la confirmation du rôle des problèmes de sommeil et de la fatigue. Les futures études devront notamment répliquer les résultats obtenus avec d'autres mesures exécutives et d'évaluation du sommeil. De prochaines recherches devraient également évaluer l'anhédonie et les mesures davantage physiologiques permettant de mesurer

l'hyperactivation anxieuse, la sous-activation du dlPFC ou encore les fluctuations neurochimiques liées à la comorbidité anxio-dépressive. L'utilisation de techniques de neuroimagerie devraient permettre de clarifier si la sous-activation du dlPFC constitue bien un proxy des déficits de l'efficacité du contrôle exécutif de l'attention observés, mais également d'étudier dans quelle mesure au plus le dlPFC est sous-activé, au plus la sévérité des symptômes est prononcée. La considération d'autres processus psychologiques liés à la régulation émotionnelle caractéristiques de la comorbidité anxio-dépressive devraient permettre d'augmenter l'exhaustivité du modèle proposé. L'utilisation de designs expérimentaux longitudinaux basés sur des mesures temporelles intensives et recueillies au quotidien devrait permettre de valider l'évolution dynamique ainsi que les phénomènes de rétroactions probables avec la fatigue. Les futures études devront également valider les postulats de la théorie des réseaux en considérant et en testant les moyens d'agir sur les processus ponts et donc potentiellement de démanteler le réseau. L'exploration de la comorbidité par des approches davantage idiographiques et l'utilisation d'algorithmes basés sur l'intelligence artificielle ouvriront la voie à une compréhension plus personnalisée de la complexité de la comorbidité anxio-dépressive. Nous espérons que cette tentative de modèle pourra servir à de futurs chercheurs dans la formulation de prochaines hypothèses de recherche et leur compréhension de la comorbidité anxio-dépressive. Nous souhaitons également que ces résultats puissent alimenter le clinicien en quête de savoir, favoriser l'identification des processus transdiagnostiques comme cibles thérapeutiques privilégiées et encourager la prise en charge des comorbidités malgré leur complexité.

À l'heure de clôturer cet écrit, cette photo de pont sur la couverture de ce manuscrit vous a probablement interpellée. Comprendre les processus à l'œuvre dans la cooccurrence de la dépression et de l'anxiété est comme un pont au-dessus d'eaux troubles. Depuis des années, nous cherchons le pont qui relie la dépression et l'anxiété. Et beaucoup ont considéré l'attention et les fonctions exécutives comme un pont potentiel. Mais dans notre projet, nous avons découvert que les problèmes de sommeil pourraient en fait peut-être être ce pont...

« Emporte dans ta mémoire, pour le reste de ton existence, les choses positives qui ont surgi au milieu des difficultés.

Elles seront une preuve de tes capacités et te redonneront confiance devant tous les obstacles. »

Paulo Coelho

« Ce n'est pas la fin. Ce n'est même pas le commencement de la fin. Mais, c'est peut-être la fin du commencement. »

Winston Churchill

Références bibliographiques

- Aalbers, G., McNally, R. J., Heeren, A., de Wit, S., & Fried, E. I. (2019). Social media and depression symptoms: A network perspective. *Journal of Experimental Psychology: General*, 148(8), 1454–1462. <https://doi.org/10.1037/xge0000528>
- Abad, V. C., & Guilleminault, C. (2005). Sleep and psychiatry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(4), 291-303. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2005.7.4/vabad>
- Abasi, I., Shams, G., Pascual-Vera, B., Milosevic, I., Bitarafan, M., Ghanadanzadeh, S., & Talebi Moghaddam, M. (2021). Positive emotion regulation strategies as mediators in depression and generalized anxiety disorder symptoms: A Transdiagnostic framework investigation. *Current Psychology*. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-01392-5>
- Abramovitch, A., Short, T., & Schweiger, A. (2021). The c factor: Cognitive dysfunction as a transdiagnostic dimension in psychopathology. *Clinical Psychology Review*, 102007. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102007>
- Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 96(2), 358–372. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.96.2.358>
- Aburn, G., Gott, M., & Hoare, K. (2016). What is resilience? An Integrative Review of the empirical literature. *Journal of Advanced Nursing*, 72(5), 980-1000. <https://doi.org/10.1111/jan.12888>
- Addington, J., Liu, L., Goldstein, B. I., Wang, J., Kennedy, S. H., Bray, S., Lebel, C., Stowkowy, J., & MacQueen, G. (2019). Clinical staging for youth at-risk for serious mental illness. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(6), 1416-1423. <https://doi.org/10.1111/eip.12786>
- Admon, R., & Pizzagalli, D. A. (2015). Dysfunctional Reward Processing in Depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2014.12.011>
- Afek, A., Ben-Avraham, R., Davidov, A., Berezin Cohen, N., Ben Yehuda, A., Gilboa, Y., & Nahum, M. (2021). Psychological Resilience, Mental Health, and Inhibitory Control Among Youth and Young Adults Under Stress. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 608588. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.608588>
- Ahmed, S. F., Tang, S., Waters, N. E., & Davis-Kean, P. (2019). Executive function and academic achievement: Longitudinal relations from early childhood to adolescence. *Journal of Educational Psychology*, 111(3), 446-458. <https://doi.org/10.1037/edu0000296>
- Ainamani, H. E., Rukundo, G. Z., Nduhukire, T., Ndyareba, E., & Hecker, T. (2021). Child maltreatment, cognitive functions and the mediating role of mental health problems among maltreated children and adolescents in Uganda. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 15(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13034-021-00373-7>
- Airaksinen, E., Larsson, M., & Forsell, Y. (2005). Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: Evidence of episodic memory dysfunction. *Journal of Psychiatric Research*, 39(2), 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.06.001>
- Akhtar, N., & Enns, J. T. (1989). Relations between covert orienting and filtering in the development of visual attention. *Journal of Experimental Child Psychology*, 48(2), 315–334. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(89\)90008-8](https://doi.org/10.1016/0022-0965(89)90008-8)

- Albert, D. J. (1966). The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4(1), 65-77. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(66\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(66)90021-2)
- Albert, U., Rosso, G., Maina, G., & Bogetto, F. (2008). Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: Differences between bipolar I and II subtypes. *Journal of Affective Disorders*, 105(1-3), 297-303. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.020>
- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 217-237. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.004>
- Aldini, G. (1804). Essai théorique et expérimental sur le galvanisme. (Réédition.). Gallica.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Hogan, M. E., Whitehouse, W. G., Rose, D. T., Robinson, M. S., Kim, R. S., & Lapkin, J. B. (2000). The Temple-Wisconsin Cognitive Vulnerability to Depression Project: Lifetime history of axis I psychopathology in individuals at high and low cognitive risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 403-418. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.3.403>
- Altamirano, L. J., Miyake, A., & Whitmer, A. J. (2010). When mental inflexibility facilitates executive control: beneficial side effects of ruminative tendencies on goal maintenance. *Psychological Science*, 21(10), 1377-1382. <https://doi.org/10.1177/0956797610381505>
- Amir, N., Beard, C., Burns, M., & Bomyea, J. (2009). Attention modification program in individuals with generalized anxiety disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(1), 28-33. <https://doi.org/10.1037/a0012589>
- Andersson, S., Lövdahl, H., & Malt, U. F. (2010). Neuropsychological function in unmedicated recurrent brief depression. *Journal of Affective Disorders*, 125(1-3), 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.023>
- Ansari, T. L., & Derakshan, N. (2011). The neural correlates of impaired inhibitory control in anxiety. *Neuropsychologia*, 49(5), 1146-1153. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.019>
- Aouizerate, B., Martin-Guehl, C., Cuny, E., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., Fabrigoule, C., Allard, M., Rougier, A., Burbaud, P., Tignol, J., & Bioulac, B. (2005). Stimulation cérébrale profonde du striatum ventral dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif avec dépression majeure. *Médecine/Sciences*, 21(10), 811-813. <https://doi.org/10.1051/medsci/20052110811>
- APA. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fifth edition. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Araneda, R., De Volder, A. G., Deggouj, N., Philippot, P., Heeren, A., Lacroix, E., Decat, M., Rombaux, P., & Renier, L. (2015). Altered top-down cognitive control and auditory processing in tinnitus: Evidence from auditory and visual spatial stroop. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 33(1), 67-80. <https://doi.org/10.3233/RNN-140433>
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, 568(Pt 2), 653-663. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
- Arndt, R. (1870). Die Electricität in der Psychiatrie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 2(3), 546-600. <https://doi.org/10.1007/BF02046767>
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clinical Psychology Review*, 32(8), 704-723. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.09.004>
- Armstrong, T., Olatunji, B. O., Sarawgi, S., & Simmons, C. (2010). Orienting and Maintenance of Gaze in Contamination Fear: Biases for Disgust and Fear Cues. *Behaviour Research and Therapy*, 48(5), 402-408. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.01.002>

- 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>
- Assaz, D. A., Roche, B., Kanter, J. W., & Oshiro, C. K. B. (2018). Cognitive Defusion in Acceptance and Commitment Therapy: What Are the Basic Processes of Change? *The Psychological Record*, 68(4), 405-418. <https://doi.org/10.1007/s40732-017-0254-z>
- Atlantis, E., Saheboulamri, M., Cheema, B. S., & Williams, K. (2020). Usefulness of the Edmonton Obesity Staging System for stratifying the presence and severity of weight-related health problems in clinical and community settings: A rapid review of observational studies. *Obesity Reviews*, 21(11), e13120. <https://doi.org/10.1111/obr.13120>
- Auerbach, R. P., Pagliaccio, D., & Pizzagalli, D. A. (2019). Toward an Improved Understanding of Anhedonia. *JAMA Psychiatry*, 76(6), 571-573. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4600>
- Ayache, S. S., Palm, U., Chalah, M. A., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M., Dimitri, D., Sorel, M., Créange, A., & Lefaucheur, J.-P. (2016). Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 147. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00147>
- Babiloni, A. H., Bellemare, A., Beetz, G., Vinet, S.-A., Martel, M. O., Lavigne, G. J., & De Beaumont, L. (2021). The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 55, 101381. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101381>
- Babson, K. A., Sottile, J., & Morabito, D. (2017). Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: A Review of the Literature. *Current Psychiatry Reports*, 19(4), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0775-9>
- Baddeley, A. (1986). Working memory (p. xi, 289). Clarendon Press/Oxford University Press.
- 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>
- Baeyens, C. (2016). D’une approche symptomatique à une approche transdiagnostique: Le cas des pensées répétitives négatives. In L’approche transdiagnostique en psychopathologie: Alternatives aux classifications nosographiques et perspectives thérapeutiques. (J.-L. Monestès & C. Baeyens (Eds.), pp. 103–124). Dunod.
- Baggio, S., Starcevic, V., Studer, J., Simon, O., Gainsbury, S. M., Gmel, G., & Billieux, J. (2018). Technology-mediated addictive behaviors constitute a spectrum of related yet distinct conditions: A network perspective. *Psychology of Addictive Behaviors*, 32(5), 564–572. <https://doi.org/10.1037/adb0000379>
- Bai, Z., Luo, S., Zhang, L., Wu, S., & Chi, I. (2020). Acceptance and Commitment Therapy (ACT) to reduce depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 260, 728-737. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.040>
- Ballenger, J. C. (2000). Anxiety and Depression: Optimizing Treatments. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 2(3), 71-79. <https://doi.org/10.4088/pcc.v02n0301>
- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., Siountas, A., & Papageorgiou, S. G. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 44, 206-220. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.019>
- Banich, M. T. (2009). Executive function: The search for an integrated account. *Current Directions in Psychological Science*, 18(2), 89–94. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01615.x>

- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., Kramer, A. F., Liang, Z. P., Wright, A., Shenker, J., & Magin, R. (2000). fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(6), 988–1000. <https://doi.org/10.1162/08989290051137521>
- Barch, D. M. (2017). The Neural Correlates of Transdiagnostic Dimensions of Psychopathology. *American Journal of Psychiatry*, 174(7), 613-615. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030289>
- Bardeen, J. R., Gorday, J. Y., & Clauss, K. (2021). The Moderating Effect of Attentional Control on the Relationship Between COVID Stress and Generalized Anxiety Symptoms. *Psychological Reports*, 00332941211025260. <https://doi.org/10.1177/00332941211025260>
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, 133(1), 1-24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>
- Barlow, D. H., Allen, L. B., & Choate, M. L. (2016). Toward a Unified Treatment for Emotional Disorders. Republished Article. *Behavior Therapy*, 47(6), 838–853. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.11.005>
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2011). Predicting impairment in major life activities and occupational functioning in hyperactive children as adults: Self-reported executive function (EF) deficits versus EF tests. *Developmental Neuropsychology*, 36(2), 137-161. <https://doi.org/10.1080/87565641.2010.549877>
- Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2010). Impairment in occupational functioning and adult ADHD: The predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 25(3), 157-173. <https://doi.org/10.1093/arclin/acq014>
- Barkus, E. (2020). Effects of working memory training on emotion regulation: Transdiagnostic review. *PsyCh Journal*, 9(2), 258-279. <https://doi.org/10.1002/pchj.353>
- Bartley, S. H., & Chute, E. (1947). Fatigue and impairment in man. McGraw-Hill Book Company. <https://doi.org/10.1037/11772-000>
- Bartoli, F., Carretta, D., & Carrà, G. (2021). Comorbid Anxiety and Alcohol or Substance Use Disorders: An Overview. In N. el-Guebaly, G. Carrà, M. Galanter, & A. M. Baldacchino (Éds.), *Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives* (p. 1315-1325). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36391-8_92
- Bas-Hoogendam, J. M., & Westenberg, P. M. (2020). Imaging the socially-anxious brain: Recent advances and future prospects. *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21214.1>
- Basso, J. C., Shang, A., Elman, M., Karmouta, R., & Suzuki, W. A. (2015). Acute Exercise Improves Prefrontal Cortex but not Hippocampal Function in Healthy Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 791-801. <https://doi.org/10.1017/S135561771500106X>
- Basso, J. C., & Suzuki, W. A. (2017). The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plasticity*, 2(2), 127-152. <https://doi.org/10.3233/BPL-160040>
- Basso, M. R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Purdie, R., Neel, J., Davis, M., & Bornstein, R. (2007). Comorbid anxiety corresponds with neuropsychological dysfunction in unipolar depression. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(5), 437-456. <https://doi.org/10.1080/13546800701446517>
- Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2013). a-tDCS Differential Modulation of Corticospinal Excitability: The Effects of Electrode Size. *Brain Stimulation*, 6(6), 932-937. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.04.005>

- Baumert, A., Buchholz, N., Zinkernagel, A., Clarke, P., MacLeod, C., Osinsky, R., & Schmitt, M. (2020). Causal underpinnings of working memory and Stroop interference control: Testing the effects of anodal and cathodal tDCS over the left DLPFC. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 20(1), 34-48. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00726-y>
- Beard, C., Millner, A. J., Forgeard, M. J. C., Fried, E. I., Hsu, K. J., Treadway, M. T., Leonard, C. V., Kertz, S. J., & Björgvinsson, T. (2016). Network analysis of depression and anxiety symptom relationships in a psychiatric sample. *Psychological Medicine*, 46(16), 3359–3369. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002300>
- Beauchaine, T. P., & Zisner, A. (2017). Motivation, emotion regulation, and the latent structure of psychopathology: An integrative and convergent historical perspective. *International Journal of Psychophysiology*, 119, 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.12.014>
- Beck, A. T. (1976). Cognitive therapy and the emotional disorders. International Universities Press.
- Beck, A. T., & Clark, D. A. (1997). An information processing model of anxiety: automatic and strategic processes. *Behaviour Research and Therapy*, 35(1), 49–58. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(96\)00069-1](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(96)00069-1)
- Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. L. (2005). Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective. Basic Books.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1998). Inventaire de Dépression de Beck—2ème édition (IDB-II) [Beck Depression Inventory—2nd edition (BDI-II)] (Editions du Centre de Psychologie Appliquée).
- Bekhuis, E., Boschloo, L., Rosmalen, J. G. M., & Schoevers, R. A. (2015). Differential associations of specific depressive and anxiety disorders with somatic symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(2), 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.007>
- Bekhuis, E., Schoevers, R. A., Borkulo, C. D. van, Rosmalen, J. G. M., & Boschloo, L. (2016). The network structure of major depressive disorder, generalized anxiety disorder and somatic symptomatology. *Psychological Medicine*, 46(14), 2989-2998. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001550>
- Bellaera, L., & von Mühlenen, A. (2017). The effect of induced sadness and moderate depression on attention networks. *Cognition and Emotion*, 31(6), 1140–1152. <https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1197101>
- Belleau, E. L., Phillips, M. L., Birmaher, B., Axelson, D. A., & Ladouceur, C. D. (2013). Aberrant executive attention in unaffected youth at familial risk for mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 147(1-3), 397–400. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.020>
- Beloe, P., & Derakshan, N. (2020). Adaptive working memory training can reduce anxiety and depression vulnerability in adolescents. *Developmental Science*, 23(4). <https://doi.org/10.1111/desc.12831>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300. <https://doi.org/0035-9246/95/57289>
- Berggren, N., & Derakshan, N. (2013). Attentional control deficits in trait anxiety: Why you see them and why you don't. *Biological Psychology*, 92(3), 440-446. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.03.007>
- Bernstein, E. E., Heeren, A., & McNally, R. J. (2017). Unpacking Rumination and Executive Control: A Network Perspective. *Clinical Psychological Science*, 5(5), 816-826. <https://doi.org/10.1177/2167702617702717>

- Bernstein, E. E., Heeren, A., & McNally, R. J. (2019). Reexamining trait rumination as a system of repetitive negative thoughts: A network analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 63, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2018.12.005>
- Bernstein, E.E., Heeren, A., & McNally, R. J. (2020). A network approach to understanding the emotion regulation benefits of aerobic exercise. *Cognitive Therapy and Research*, 44, 52-60. <https://doi.org/10.1007/s10608-019-10039-6>
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1991). Autonomic determinism: The modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychological Review*, 98(4), 459-487. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.98.4.459>
- Berofsky, B. (1966). Causality and general laws. *The Journal of Philosophy*, 63(6), 148-157. <https://doi.org/10.2307/2024170>.
- Bettis, A. H., Coiro, M. J., England, J., Murphy, L. K., Zerkowicz, R. L., Dejardins, L., Eskridge, R., Adery, L. H., Yarboi, J., Pardo, D., & Compas, B. E. (2017). Comparison of two approaches to prevention of mental health problems in college students: Enhancing coping and executive function skills. *Journal of American College Health*, 65(5), 313-322. <https://doi.org/10.1080/07448481.2017.1312411>
- Bhugra, D. (1992). Psychiatry in ancient Indian texts: A review. *History of Psychiatry*, 3(10), 167-186. <https://doi.org/10.1177/0957154X9200301002>
- Bianchi, R., Schonfeld, I. S., & Laurent, E. (2015). Burnout–depression overlap: A review. *Clinical Psychology Review*, 36, 28-41. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.01.004>
- Bikson, M., Esmaeilpour, Z., Adair, D., Kronberg, G., Tyler, W. J., Antal, A., Datta, A., Sabel, B. A., Nitsche, M. A., Loo, C., Edwards, D., Ekhtiari, H., Knotkova, H., Woods, A. J., Hampstead, B. M., Badran, B. W., & Peterchev, A. V. (2019). Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulation*, 12(6), 1349-1366. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>
- Birkeland, M. S., Greene, T., & Spiller, T. R. (2020). The network approach to posttraumatic stress disorder: A systematic review. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1700614. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1700614>
- Billieux, J., Philippot, P., Schmid, C., Maurage, P., De Mol, J., & Van der Linden, M. (2015). Is Dysfunctional Use of the Mobile Phone a Behavioural Addiction? Confronting Symptom-Based Versus Process-Based Approaches. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 22(5), 460–468. <https://doi.org/10.1002/cpp.1910>
- Bishop, S. J. (2004). State Anxiety Modulation of the Amygdala Response to Unattended Threat-Related Stimuli. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10364–10368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-04.2004>
- Bishop, S. J. (2008). Neural Mechanisms Underlying Selective Attention to Threat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 141-152. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.016>
- Bishop, S. J. (2009). Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nature Neuroscience*, 12(1), 92-98. <https://doi.org/10.1038/nn.2242>
- Blanchard, M. A., & Heeren, A. (2020). Why we should move from reductionism and embrace a network approach to parental burnout. *New Directions for Child and Adolescent Development*, 2020(174), 159-168. <https://doi.org/10.1002/cad.20377>
- Blanchard, M. A., & Heeren, A. (2021). Ongoing and future challenges of the network approach to psychopathology: From theoretical conjectures to clinical translations. *Comprehensive Clinical Psychology*—2nd edition. Amsterdam: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818697-8.00044-3>.

- Blanchard, M. A., Roskam, I., Mikolajczak, M., & Heeren, A. (2020). A Network Approach to Parental Burnout. *PsyArXiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/swqfz>
- Blanken, T. F., Borsboom, D., Penninx, B. W., & Van Someren, E. J. (2020). Network outcome analysis identifies difficulty initiating sleep as a primary target for prevention of depression: A 6-year prospective study. *Sleep*, 43(5). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz288>
- Blanken, T. F., Deserno, M. K., Dalege, J., Borsboom, D., Blanken, P., Kerkhof, G. A., & Cramer, A. O. (2018). The role of stabilizing and communicating symptoms given overlapping communities in psychopathology networks. *Scientific Reports*, 8(1), 5854. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24224-2>
- Blekic, W., Wauthia, E., Kornacka, M., Kandana Arachchige, K., Lefebvre, L., & Rossignol, M. (2021). Eye-tracking exploration of inhibitory control in post-traumatic stress disorder: An emotional antisaccade paradigm. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1909281. <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1909281>
- Blekic, W., Wauthia, E., Simoes Loureiro, I., Kandana Arachchige, K., Lefebvre, L., & Rossignol, M. (2018). French validation of the Attentional Control Scale: Factor structure and relationships with symptoms of anxiety and depression. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/conf.fnins.2018.95.00050>
- Bliss-Moreau, E. (2017). Constructing nonhuman animal emotion. *Current Opinion in Psychology*, 17, 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.07.011>
- Bloemen, A., Oldehinkel, A. J., Laceulle, O. M., Ormel, J., Rommelse, N., & Hartman, C. A. (2018). The association between executive functioning and psychopathology: general or specific? *Psychological Medicine*, 48(11), 1787-1794. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003269>
- Blumberg, M. J., Vaccarino, S. R., & McInerney, S. J. (2020). Procognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.19r13200>
- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., Basaglia, A., & Fregni, F. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1-3), 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.06.011>
- Bokma, W. A., Batelaan, N. M., Hoogendoorn, A. W., Penninx, B. W., & van Balkom, A. J. (2020). A clinical staging approach to improving diagnostics in anxiety disorders: Is it the way to go? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 54(2), 173-184. <https://doi.org/10.1177/0004867419887804>
- Bomyea, J., & Amir, N. (2011). The Effect of an Executive Functioning Training Program on Working Memory Capacity and Intrusive Thoughts. *Cognitive Therapy and Research*, 35(6), 529-535. <https://doi.org/10.1007/s10608-011-9369-8>
- Bonanni, L., Gualtieri, F., Lester, D., Falcone, G., Nardella, A., Fiorillo, A., & Pompili, M. (2019). Can Anhedonia Be Considered a Suicide Risk Factor? A Review of the Literature. *Medicina*, 55(8), 458. <https://doi.org/10.3390/medicina55080458>
- Borgatti, S. P. (2005). Centrality and network flow. *Social Networks*, 27(1), 55-71. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2004.11.008>
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5-13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network Analysis: An Integrative Approach to the Structure of Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(1), 91-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>

- Borsboom, D., Cramer, A. O., Schmittmann, V. D., Epskamp, S., & Waldorp, L. J. (2011). The small world of psychopathology. *PloS One*, 6(11), e27407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027407>
- Borsboom, D., Epskamp, S., Kievit, R. A., Cramer, A. O., & Schmittmann, V. D. (2011). Transdiagnostic Networks: Commentary on Nolen-Hoeksema and Watkins (2011). *Perspectives on psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 6(6), 610–614. <https://doi.org/10.1177/1745691611425012>
- Borsboom, D., Fried, E. I., Epskamp, S., Waldorp, L. J., van Borkulo, C. D., van der Maas, H. L. J., & Cramer, A. O. J. (2017). False alarm? A comprehensive reanalysis of “Evidence that psychopathology symptom networks have limited replicability” by Forbes, Wright, Markon, and Krueger (2017). *Journal of Abnormal Psychology*, 126(7), 989–999. <https://doi.org/10.1037/abn0000306>
- Borsboom, D., Robinaugh, D. J., Rhemtulla, M., & Cramer, A. O. J. (2018). Robustness and replicability of psychopathology networks. *World Psychiatry*, 17(2), 143–144. <https://doi.org/10.1002/wps.20515>
- Boschloo, L., van Borkulo, C. D., Borsboom, D., & Schoevers, R. A. (2016). A Prospective Study on How Symptoms in a Network Predict the Onset of Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(3), 183–184. <https://doi.org/10.1159/000442001>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–652. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.108.3.624>
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Bowie, C. R., Gupta, M., Holshausen, K., Jokic, R., Best, M., & Milev, R. (2013). Cognitive remediation for treatment-resistant depression: Effects on cognition and functioning and the role of online homework. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(8), 680–685. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31829c5030>
- Bradley, M. M., Miccoli, L., Escrig, M. A., & Lang, P. J. (2008). The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology*, 45(4), 602–607. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00654.x>
- Brand, S., Holsboer-Trachsler, E., Naranjo, J. R., & Schmidt, S. (2012). Influence of mindfulness practice on cortisol and sleep in long-term and short-term meditators. *Neuropsychobiology*, 65(3), 109–118. <https://doi.org/10.1159/000330362>
- Breuer, F., Greggerson, W., Kahl, K. G., Schweiger, U., & Westermair, A. L. (2020). Caught in a web of trauma : Network analysis of childhood adversity and adult mental ill-health. *Child Abuse & Neglect*, 107, 104534. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2020.104534>
- Bringmann, L. F., & Eronen, M. I. (2018). Don’t blame the model: Reconsidering the network approach to psychopathology. *Psychological Review*, 125(4), 606–615. <https://doi.org/10.1037/rev0000108>
- Brion, M., D’Hondt, F., Pitel, A.-L., Lecomte, B., Ferauge, M., de Timary, P., & Maurage, P. (2017). Executive functions in alcohol-dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. *Drug and Alcohol Dependence*, 177, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.018>
- Brooks, K. P., & Robles, T. F. (2009). Recent depressive and anxious symptoms predict cortisol responses to stress in men. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.005>

- Brown, T. A., Antony, M. M., & Barlow, D. H. (1995). Diagnostic comorbidity in panic disorder: Effect on treatment outcome and course of comorbid diagnoses following treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63(3), 408-418. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.63.3.408>
- Brown, T. A., Campbell, L. A., Lehman, C. L., Grisham, J. R., & Mancill, R. B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology*, 110(4), 585-599. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.110.4.585>
- Brown, C., Schulberg, H. C., Madonia, M. J., Shear, M. K., & Houck, P. R. (1996). Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 153(10), 1293-1300. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.10.1293>
- Brownley, K. A., Hinderliter, A. L., West, S. G., Girdler, S. S., Sherwood, A., & Light, K. C. (2003). Sympathoadrenergic mechanisms in reduced hemodynamic stress responses after exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(6), 978-986. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000069335.12756.1B>
- Bruchon-Schweitzer, M., & Paulhan, I. (1993). Adaptation francophone de l'inventaire d'anxiété Trait-État (Forme Y) de Spielberger. (Editions du Centre Psychologie Appliquée).
- Brühl, A. B., Hänggi, J., Baur, V., Rufer, M., Delsignore, A., Weidt, S., Jäncke, L., & Herwig, U. (2014). Increased cortical thickness in a frontoparietal network in social anxiety disorder: Increased Cortical Thickness in SAD. *Human Brain Mapping*, 35(7), 2966-2977. <https://doi.org/10.1002/hbm.22378>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R. d., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V. C., Valiengo, L. C., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 162, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.026>
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Bennabi, D., Haffen, E., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2016). Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(6), 522-531. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164715>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175-195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparício, L. V., Gordon, P., Klein, I., Rios, R. M., Razza, L. B., Loo, C., Padberg, F., & Valiengo, L. (2019). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: A primer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(1), 70-81. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0018>
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., Boggio, P. S., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Fregni, F. (2013). The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383-391. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, 86, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>

- Bruyer, R., & Brysbaert, M. (2011). Combining speed and accuracy in cognitive psychology: Is the inverse efficiency score (IES) a better dependent variable than the mean reaction time (RT) and the percentage of errors (PE)? *Psychologica Belgica*, 51(1), 5–13. <https://doi.org/10.5334/pb-51-1-5>
- Buckholz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron*, 74(6), 990–1004. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.002>
- Bui, E., King, F., & Melaragno, A. (2019). Pharmacotherapy of anxiety disorders in the 21st century: A call for novel approaches. *General Psychiatry*, 32(6), e100136. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100136>
- Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron*, 33(2), 301–311. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00583-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00583-9)
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846–856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117(2), 285–305. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.117.2.285>
- Bush, G., Luu, P., Posner, M. I., Bush, G., Luu, P., Posner, M. I., Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Butz, S., & Stahlberg, D. (2018). Can self-compassion improve sleep quality via reduced rumination? *Self and Identity*, 17(6), 666–686. <https://doi.org/10.1080/15298868.2018.1456482>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Cai, G., Xia, Z., Charvet, L., Xiao, F., Datta, A., & Androulakis, X. M. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Repeated Transcranial Direct Current Stimulation for Migraine. *Journal of Pain Research*, 14, 1171–1183. <https://doi.org/10.2147/JPR.S295704>
- Calkins, A. W., McMorran, K. E. b, Siegle, G. J. c, & Otto, M. W. d. (2015). The Effects of Computerized Cognitive Control Training on Community Adults with Depressed Mood. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 43(5), 578–589. <https://doi.org/10.1017/S1352465814000046>
- Calkins, A. W., Rogers, A. H., Campbell, A. A., & Simon, N. M. (2015). Comorbidity of anxiety and depression. In *Anxiety Disorders: Translational Perspectives on Diagnosis and Treatment*. ((K. J. Ressler, D. S. Pine, B. O. Rothbaum (Eds.), pp. 299–314). Oxford University Press.
- Callejas, A., Lupiáñez, J., Funes, M. J., & Tudela, P. (2005). Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental Brain Research*, 167(1), 27–37. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2365-z>
- Callejas, A., Lupiáñez, J., & Tudela, P. (2004). The three attentional networks: on their independence and interactions. *Brain and Cognition*, 54(3), 225–227. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.02.012>
- Campbell-Sills, L., Cohan, S. L., & Stein, M. B. (2006). Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behaviour Research and Therapy*, 44(4), 585–599. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.05.001>

- Carey, T., Mansell, W., & Tai, S. (2015). Principles Based Counselling and Psychotherapy: A Method of Levels Approach.
- Carlson, J. M., Cha, J., & Mujica-Parodi, L. R. (2013). Functional and structural amygdala - anterior cingulate connectivity correlates with attentional bias to masked fearful faces. *Cortex*, 49(9), 2595–2600. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.07.008>
- Carleton R. N. (2012). The intolerance of uncertainty construct in the context of anxiety disorders: theoretical and practical perspectives. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(8), 937–947. <https://doi.org/10.1586/ern.12.82>
- Carvalho, J. C. N., Donat, J. C., Brunnet, A. E., Silva, T. G., Silva, G. R., & Kristensen, C. H. (2016). Cognitive, Neurobiological and Psychopathological Alterations Associated with Child Maltreatment: A Review of Systematic Reviews. *Child Indicators Research*, 9(2), 389-406. <https://doi.org/10.1007/s12187-015-9314-6>
- Carver, C. S., Johnson, S. L., & Timpano, K. R. (2017). Toward a Functional View of the P Factor in Psychopathology. *Clinical Psychological Science*, 5(5), 880-889. <https://doi.org/10.1177/2167702617710037>
- Cásedas, L., Pirruccio, V., Vadillo, M. A., & Lupiáñez, J. (2020). Does Mindfulness Meditation Training Enhance Executive Control? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults. *Mindfulness*, 11(2), 411-424. <https://doi.org/10.1007/s12671-019-01279-4>
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., Meier, M. H., Ramrakha, S., Shalev, I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2014). The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clinical psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 2(2), 119-137. <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2018). All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *American Journal of Psychiatry*, 175(9), 831–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121383>
- Castaneda, A. E., Marttunen, M., Suvisaari, J., Perälä, J., Saarni, S. I., Aalto-Setälä, T., Aro, H., Lönnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2010). The effect of psychiatric co-morbidity on cognitive functioning in a population-based sample of depressed young adults. *Psychological Medicine*, 40(1), 29-39. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005959>
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2), 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.006>
- Castellanos-Ryan, N., Brière, F. N., O’Leary-Barrett, M., Banaschewski, T., Bokde, A., Bromberg, U., Büchel, C., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Martinot, J.-L., Nees, F., Paus, T., Pausova, Z., Rietschel, M., Smolka, M. N., Robbins, T. W., Whelan, R., ... Conrod, P. (2016). The Structure of Psychopathology in Adolescence and Its Common Personality and Cognitive Correlates. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(8), 1039-1052. <https://doi.org/10.1037/abn0000193>
- Castro, D., Ferreira, F., de Castro, I., Rodrigues, A. R., Correia, M., Ribeiro, J., & Ferreira, T. B. (2019). The Differential Role of Central and Bridge Symptoms in Deactivating Psychopathological Networks. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02448>
- Castronovo, V., Galbiati, A., Sforza, M., Poletti, M., Giarolli, L., Kuo, T., Zucconi, M., Manconi, M., Hensley, M., Morin, C., & Ferini-Strambi, L. (2018). Long-term clinical effect of group cognitive behavioral therapy for insomnia: A case series study. *Sleep Medicine*, 47, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.017>

- Censor, N., Sagi, D., & Cohen, L. G. (2012). Common mechanisms of human perceptual and motor learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 658-664. <https://doi.org/10.1038/nrn3315>
- Cerda, M., Sagdeo, A., & Galea, S. (2008). Comorbid Forms of Psychopathology: Key Patterns and Future Research Directions. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 155-177. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn003>
- Chahal, R., Kirshenbaum, J. S., Miller, J. G., Ho, T. C., & Gotlib, I. H. (2021). Higher Executive Control Network Coherence Buffers Against Puberty-Related Increases in Internalizing Symptoms During the COVID-19 Pandemic. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(1), 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.08.010>
- Chalah, M. A., Riachi, N., Ahdab, R., Mhalla, A., Abdellaoui, M., Créange, A., Lefaucheur, J.-P., & Ayache, S. S. (2017). Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.015>
- Chan, M. M. Y., Yau, S. S. Y., & Han, Y. M. Y. (2021). The neurobiology of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in promoting brain plasticity: A systematic review and meta-analyses of human and rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 392-416. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.035>
- Chan, R., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201-216. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.010>
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: A meta-analysis. *Brain Research*, 1453, 87-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.068>
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The Lancet*, 363(9413), 978-988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
- Chaytor, N., Schmitteredgecombe, M., & Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning assessment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(3), 217-227. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.002>
- Chen, L., Hudaib, A.-R., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2019). Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depression and Anxiety*, 36(8), 723-731. <https://doi.org/10.1002/da.22894>
- Chiesa, A., Calati, R., & Serretti, A. (2011). Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clinical Psychology Review*, 31(3), 449-464. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.11.003>
- Choquet, D., & Lounis, B. (2008). Mobilité des récepteurs du glutamate—Un nouveau mécanisme de contrôle de la transmission synaptique rapide dans le cerveau. *Médecine/Sciences*, 24(5), 548-550. <https://doi.org/10.1051/medsci/2008245548>
- Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A., & Jacomb, P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 3(6), 631-651. <https://doi.org/10.1017/S1355617797006310>
- Christoff, K., & Gabrieli, J. D. E. (2000). The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, 28(2), 168-186. <https://doi.org/10.3758/BF03331976>
- Chung, K.-F., Lee, C.-T., Yeung, W.-F., Chan, M.-S., Chung, E. W.-Y., & Lin, W.-L. (2018). Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Family Practice*, 35(4), 365-375. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx122>

- Cicerone, K. D., & Maestas, K. L. (2014). Rehabilitation of Attention and Executive Function Impairments. In M. Sherer & A. M. Sander (Éds.), *Handbook on the Neuropsychology of Traumatic Brain Injury* (p. 191-211). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0784-7_10
- Cladder-Micus, M., Vrijnsen, J. N., de Putter, L., de Raedt, R., Spijker, J., Speckens, A. E. M., Becker, E. S., & Koster, E. H. W. (2021). A multi-method assessment of attentional processes in chronic, treatment-resistant depression. *Journal of Psychiatric Research*, 140, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.030>
- Clancy, F., Prestwich, A., Caperon, L., Tsipa, A., & O'Connor, D. B. (2020). The association between worry and rumination with sleep in non-clinical populations: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review*, 14(4), 427-448. <https://doi.org/10.1080/17437199.2019.1700819>
- Clark, D. A., & de Silva, P. (1985). The nature of depressive and anxious, intrusive thoughts: Distinct or uniform phenomena? *Behaviour Research and Therapy*, 23(4), 383-393. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(85\)90166-4](https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90166-4)
- Clark, I., & Landolt, H. P. (2017). Coffee, caffeine, and sleep : A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 31, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.01.006>
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(3), 316-336. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.100.3.316>
- Clarke, E., Clarke, P., Gill, S., Paterson, T., Hahn, L., & Galletly, C. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression with comorbid anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 252, 435-439. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.085>
- Clarke, P. J. F., Browning, M., Hammond, G., Notebaert, L., & MacLeod, C. (2014). The Causal Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Modification of Attentional Bias: Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation. *Biological Psychiatry*, 76(12), 946-952. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.003>
- Clasen, P. C., Wells, T. T., Ellis, A. J., & Beevers, C. G. (2013). Attentional Biases and the Persistence of Sad Mood in Major Depressive Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(1). <https://doi.org/10.1037/a0029211>
- Clayson, K. A., Bardeen, J. R., Dolan, S. L., & Fergus, T. A. (2019). Executive attention moderates the effect of trait anxiety on hyperarousal symptoms. *Cognitive Behaviour Therapy*, 48(4), 311-321. <https://doi.org/10.1080/16506073.2018.1506819>
- Cobb, A. R., O'Connor, P., Zaizar, E., Caulfield, K., Gonzalez-Lima, F., & Telch, M. J. (2021). tDCS-Augmented in vivo exposure therapy for specific fears: A randomized clinical trial. *Journal of Anxiety Disorders*, 78, 102344. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102344>
- Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2012). Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neuroscience*, 13, 108. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-108>
- Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ardolino, G., Barbieri, S., & Priori, A. (2007). Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *The European Journal of Neuroscience*, 26(1), 242-249. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05633.x>
- Cohen, J. R., Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2013). Intentional and incidental self-control in ventrolateral PFC. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.) *Principles of Frontal Lobe Function* (2nd ed) (pp. 417-440), New York: Oxford University Press.

- Cohen, Z. D., & DeRubeis, R. J. (2018). Treatment Selection in Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14, 209-236. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084746>
- Cohen, K., & Weinstein, A. (2018). The Effects of Cannabinoids on Executive Functions : Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids—A Systematic Review. *Brain Sciences*, 8(3), 40. <https://doi.org/10.3390/brainsci8030040>
- Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biology*, 10(3), e1001293. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001293>
- Contreras, A., Nieto, I., Valiente, C., Espinosa, R., & Vazquez, C. (2019). The Study of Psychopathology from the Network Analysis Perspective: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(2), 71–83. <https://doi.org/10.1159/000497425>
- Contreras, A., Valiente, C., Heeren, A., & Bentall, R. (2020). A Temporal Network Approach to Paranoia: A Pilot Study. *Frontiers in Psychology*, 11, 544565. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.544565>
- Conway, A. R. A., Kane, M. J., & Engle, R. W. (2003). Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(12), 547-552. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.005>
- Coplan, J. D., Aaronson, C. J., Panthangi, V., & Kim, Y. (2015). Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World Journal of Psychiatry*, 5(4), 366-378. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i4.366>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cortés, J., González, J. A., Medina, M. N., Vogler, M., Vilaró, M., Elmore, M., Senn, S. J., Campbell, M., & Cobo, E. (2019). Does evidence support the high expectations placed in precision medicine? A bibliographic review. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13490.5>
- Costenbader, E., & Valente, T. W. (2003). The stability of centrality measures when networks are sampled. *Social Networks*, 25(4), 283-307. [https://doi.org/10.1016/S0378-8733\(03\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8733(03)00012-1)
- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>
- Course-Choi, J., Saville, H., & Derakshan, N. (2017). The effects of adaptive working memory training and mindfulness meditation training on processing efficiency and worry in high worriers. *Behaviour Research and Therapy*, 89, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.11.002>
- Coussement, C., De Longueville, X., & Heeren, A. (2021). *Attentional Networks in Co-occurring Generalized Anxiety Disorder and Major Depression Disorder: Towards a Staging Hypothesis of the Executive Control Deficits*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/4fxab>
- Coussement, C., & Heeren, A. (2022). Sleep problems as Transdiagnostic Hubs Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression. *Journal of Affective Disorders*, 296, 305-308. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.092>
- Coussement, C., & Heeren, A. (2015). Vers une architecture cognitive du maintien du biais attentionnel envers la menace dans l'anxiété : Une approche par comparaison de modèles. *L'Année psychologique*, 115(4), 665-690. <https://doi.org/10.4074/S0003503315000202>
- Coussement, C., Maurage, P., Billieux, J., & Heeren, A. (2019). Does Change in Attention Control Mediate the Impact of tDCS on Attentional Bias for Threat? Limited Evidence from a Double-blind Sham-controlled Experiment in an Unselected Sample. *Psychologica Belgica*, 59(1), 16-32. <https://doi.org/10.5334/pb.449>

- Coussement, C., Riesco de Vega, M., & Heeren, A. (2020). The impact of anodal tDCS on attentional networks as a function of trait anxiety and depressive symptoms: A preregistered double-blind sham-controlled experiment. *Clinical Neuropsychiatry*, 17, 225-235. <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20200404>
- Cox, R. C., Cole, D. A., Kramer, E. L., & Olatunji, B. O. (2018). Prospective Associations Between Sleep Disturbance and Repetitive Negative Thinking: The Mediating Roles of Focusing and Shifting Attentional Control. *Behavior Therapy*, 49(1), 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2017.08.007>
- Cox, R. C., Ebesutani, C., & Olatunji, B. O. (2016). Linking Sleep Disturbance and Maladaptive Repetitive Thought: The Role of Executive Function. *Cognitive Therapy and Research*, 40(1), 107-117. <https://doi.org/10.1007/s10608-015-9713-5>
- Cox, R. C., & Olatunji, B. O. (2020). Sleep in the anxiety-related disorders: A meta-analysis of subjective and objective research. *Sleep Medicine Reviews*, 51, 101282. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101282>
- Cox, R. C., Sterba, S. K., Cole, D. A., Upender, R. P., & Olatunji, B. O. (2018). Time of day effects on the relationship between daily sleep and anxiety: An ecological momentary assessment approach. *Behaviour Research and Therapy*, 111, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.09.008>
- Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L. J., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: A network perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, 33(2-3), 137-150. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09991567>
- Crane, N. A., Jenkins, L. M., Dion, C., Meyers, K. K., Weldon, A. L., Gabriel, L. B., Walker, S. J., Hsu, D. T., Noll, D. C., Klumpp, H., Phan, K. L., Zubietta, J. K., & Langenecker, S. A. (2016). Comorbid anxiety increases cognitive control activation in Major Depressive Disorder. *Depression and Anxiety*, 33(10), 967-977. <https://doi.org/10.1002/da.22541>
- Cronbach, L. J. (1957). The two disciplines of scientific psychology. *The American Psychologist*, 12, 671-684.
- Crown, W. H., Finkelstein, S., Berndt, E. R., Ling, D., Poret, A. W., Rush, A. J., & Russell, J. M. (2002). The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(11), 963-971. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1102>
- Cui, H., Jiang, L., Wei, Y., Li, W., Li, H., Zhu, J., Pang, J., Wang, J., & Li, C. (2019). Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: A meta-analysis. *General Psychiatry*, 32(5), e100051. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100051>
- Cui, F., Liu, Q., Lv, X., Leonhart, R., Tian, H., Wei, J., Zhang, K., Zhu, G., Chen, Q., Wang, G., Wang, X., Zhang, N., Huang, Y., Si, T., & Yu, X. (2021). Severe sleep disturbance is associated with executive function impairment in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorders. *BMC Psychiatry*, 21(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03194-2>
- Curran, P. J., West, S. G., & Finch, J. F. (1996). The robustness of test statistics to non-normality and specification error in confirmatory factor analysis. *Psychological Methods*, 1, 16-29. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.1.16>
- Curtiss, J., Ito, M., Takebayashi, Y., & Hofmann, S. G. (2018). Longitudinal Network Stability of the Functional Impairment of Anxiety and Depression. *Clinical Psychological Science*, 6(3), 325-334. <https://doi.org/10.1177/2167702617745640>
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11, 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Darwin, C. (2003). *On the Origin of Species*, 1859. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203509104>

- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 51. <https://doi.org/10.3791/2744>
- Davidson, J. R., Dickson, C., & Han, H. (2019). Cognitive behavioural treatment for insomnia in primary care: A systematic review of sleep outcomes. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 69(686), e657-e664. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X705065>
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545-574. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>
- Davis, J. M., Alderson, N. L., & Welsh, R. S. (2000). Serotonin and central nervous system fatigue: Nutritional considerations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2 Suppl), 573S-8S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.573S>
- de la Fuente-Tomas, L., Sánchez-Autet, M., García-Álvarez, L., González-Blanco, L., Velasco, Á., Sáiz Martínez, P. A., García-Portilla, M. P., & Bobes, J. (2019). Clinical staging in severe mental disorders: Bipolar disorder, depression and schizophrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 12(2), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2018.08.002>
- De Lissnyder, E., Derakshan, N., De Raedt, R., & Koster, E. H. W. (2011). Depressive symptoms and cognitive control in a mixed antisaccade task: Specific effects of depressive rumination. *Cognition & Emotion*, 25(5), 886-897. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.514711>
- De Lissnyder, E., Koster, E. H. W., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2010). The association between depressive symptoms and executive control impairments in response to emotional and non-emotional information. *Cognition & Emotion*, 24(2), 264-280. <https://doi.org/10.1080/02699930903378354>
- De Paoli, T., Fuller-Tyszkiewicz, M., Huang, C., & Krug, I. (2020). A network analysis of borderline personality disorder symptoms and disordered eating. *Journal of Clinical Psychology*, 76(4), 787-800. <https://doi.org/10.1002/jclp.22916>
- De Raedt, R., & Koster, E. H. W. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10(1), 50-70. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.1.50>
- De Raedt, R., Vanderhasselt, M.-A., & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clinical Psychology Review*, 41, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.006>
- Deacon, B. J. (2013). The biomedical model of mental disorder: A critical analysis of its validity, utility, and effects on psychotherapy research. *Clinical Psychology Review*, 33(7), 846-861. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.09.007>
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimulation*, 9(4), 501-517. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>
- De Fruyt, J., Sabbe, B., & Demyttenaere, K. (2020). Anhedonia in Depressive Disorder: A Narrative Review. *Psychopathology*, 53(5-6), 274-281. <https://doi.org/10.1159/000508773>
- DeJong, H., Fox, E., & Stein, A. (2019). Does rumination mediate the relationship between attentional control and symptoms of depression? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 63, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2018.12.007>

- de Lima, A. L., Braga, F. M. A., da Costa, R. M. M., Gomes, E. P., Brunoni, A. R., & Pegado, R. (2019). Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 259, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.020>
- Dell'Osso, B., Zanoni, S., Ferrucci, R., Vergari, M., Castellano, F., D'Urso, N., Dobrea, C., Benatti, B., Arici, C., Priori, A., & Altamura, A. C. (2012). Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *European Psychiatry*, 27(7), 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.008>
- Demazeux, S., & Pidoux, V. (2015). Le projet RDoC: La classification psychiatrique de demain ? *Médecine/Sciences*, 31(8-9), 792-796. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153108019>
- Demeyer, I., De Lissnyder, E., Koster, E. H. W., & De Raedt, R. (2012). Rumination mediates the relationship between impaired cognitive control for emotional information and depressive symptoms: A prospective study in remitted depressed adults. *Behaviour Research and Therapy*, 50(5), 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.02.012>
- de Moura Silveira, E., Passos, I. C., Scott, J., Bristot, G., Scotton, E., Teixeira Mendes, L. S., Umpierre Knackfuss, A. C., Gerchmann, L., Fijntman, A., Trasel, A. R., Salum, G. A., & Kauer-Sant'Anna, M. (2020). Decoding rumination: A machine learning approach to a transdiagnostic sample of outpatients with anxiety, mood and psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 121, 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.12.005>
- 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. *Journal of Affective Disorders*, 174, 390-396. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.004>
- Derakhshan, N. (2020). Chapter 12—Attentional control and cognitive biases as determinants of vulnerability and resilience in anxiety and depression. In T. Aue & H. Okon-Singer (Éds.), *Cognitive Biases in Health and Psychiatric Disorders* (p. 261-274). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816660-4.00012-X>
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (2002). Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 225-236. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.225>
- Derryberry, D., & Rothbart, M. K. (1988). Arousal, affect, and attention as components of temperament. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55(6), 958-966. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.55.6.958>
- Deserno, M. K., Borsboom, D., Begeer, S., & Geurts, H. M. (2018). Relating ASD symptoms to well-being: Moving across different construct levels. *Psychological Medicine*, 48(7), 1179-1189. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002616>
- Dias, P. C., & Cadime, I. (2017). Protective factors and resilience in adolescents: The mediating role of self-regulation. *Psicología Educativa*, 23(1), 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2016.09.003>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diefenbach, G. J., Bragdon, L. B., Zertuche, L., Hyatt, C. J., Hallion, L. S., Tolin, D. F., Goethe, J. W., & Assaf, M. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: A pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 209(3), 222-228. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.168203>
- Difrancesco, S., Lamers, F., Riese, H., Merikangas, K. R., Beekman, A. T. F., Hemert, A. M. van, Schoevers, R. A., & Penninx, B. W. J. H. (2019). Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: A 2-week ambulatory assessment study. *Depression and Anxiety*, 36(10), 975-986. <https://doi.org/10.1002/da.22949>

- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Diekhof, E. K., Geier, K., Falkai, P., & Gruber, O. (2011). Fear is only as deep as the mind allows: A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies on the regulation of negative affect. *NeuroImage*, 58(1), 275-285. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.073>
- Dilkov, D., Hawken, E. R., Kaludiev, E., & Milev, R. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 78, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.018>
- Dittert, N., Hüttner, S., Polak, T., & Herrmann, M. J. (2018). Augmentation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00076>
- Dixon, M. R. a, & Rehfeldt, R. A. (2018). Core behavioral processes. In *Process-based CBT* (S.C. Hayes, S. G. Hofmann (Eds.), pp. 101–118). Context Press.
- Dolan, R. J., & Vuilleumier, P. (2003). Amygdala automaticity in emotional processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 348–355. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07093.x>
- Dold, M., Bartova, L., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., Porcelli, S., Zohar, J., Montgomery, S., & Kasper, S. (2017). Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorders—Results from a European multicenter study. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.020>
- Dolsen, M. R., Asarnow, L. D., & Harvey, A. G. (2014). Insomnia as a Transdiagnostic Process in Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(9), 471. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0471-y>
- Doryab, A., Dey, A. K., Kao, G., & Low, C. (2019). Modeling Biobehavioral Rhythms with Passive Sensing in the Wild: A Case Study to Predict Readmission Risk after Pancreatic Surgery. *Proceedings of the ACM on Interactive, Mobile, Wearable and Ubiquitous Technologies*, 3(1), 8:1-8:21. <https://doi.org/10.1145/3314395>
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V., Frampton, C. M., Watson, S., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Porter, R. J. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(3), 260-274. <https://doi.org/10.1111/bdi.12602>
- 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>
- Dudeney, J., Sharpe, L., & Hunt, C. (2015). Attentional bias towards threatening stimuli in children with anxiety: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 40, 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.007>
- Dudley, R., Kuyken, W., & Padesky, C. A. (2011). Disorder specific and trans-diagnostic case conceptualisation. *Clinical Psychology Review*, 31(2), 213-224. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.07.005>
- du Pont, A., Rhee, S. H., Corley, R. P., Hewitt, J. K., & Friedman, N. P. (2019). Rumination and executive functions: Understanding cognitive vulnerability for psychopathology. *Journal of Affective Disorders*, 256, 550-559. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.026>

- Dugas, M. J., Hedayati, M., Karavidas, A., Buhr, K., Francis, K., & Phillips, N. A. (2005). Intolerance of Uncertainty and Information Processing: Evidence of Biased Recall and Interpretations. *Cognitive Therapy and Research*, 29(1), 57–70. <https://doi.org/10.1007/s10608-005-1648-9>
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23(10), 475–483. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01633-7](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01633-7)
- Duncan, J., Parr, A., Woolgar, A., Thompson, R., Bright, P., Cox, S., Bishop, S., & Nimmo-Smith, I. (2008). Goal neglect and Spearman's g: competing parts of a complex task. *Journal of Experimental Psychology. General*, 137(1), 131–148. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.1.131>
- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., Newell, F. N., & Emslie, H. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science*, 289(5478), 457–460. <https://doi.org/10.1126/science.289.5478.457>
- Dutcher, C. D., Dowd, S. M., Zalta, A. K., Taylor, D. J., Rosenfield, D., Perrone, A., Otto, M. W., Pollack, M. H., Hofmann, S. G., & Smits, J. A. J. (2021). Sleep quality and outcome of exposure therapy in adults with social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 1-9. <https://doi.org/10.1002/da.23167>
- Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: A focused review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 115-126. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S48528>
- Ebajemito, J. K., Furlan, L., Nissen, C., & Sterr, A. (2016). Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurorehabilitation: The Modulatory Effect of Sleep. *Frontiers in Neurology*, 7, 54. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00054>
- Ebbell, B. (1937). The Papyrus Eber: The greatest Egyptian medical document (Levin&Munksgaard). H. Milford, Oxford university press.
- Ebbesen, B. L., Prkachin, K. M., Mills, D. E., & Green, H. J. (1992). Effects of acute exercise on cardiovascular reactivity. *Journal of Behavioral Medicine*, 15(5), 489-507. <https://doi.org/10.1007/BF00844943>
- Egloff, B., & Hock, M. (2001). Interactive effects of state anxiety and trait anxiety on emotional Stroop interference. *Personality and Individual Differences*, 31(6), 875–882. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00188-4](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00188-4)
- Egner, T., & Hirsch, J. (2005). Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1784–1790. <https://doi.org/10.1038/nn1594>
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11), 447-454. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01235-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01235-2)
- Engelhardt, P. E., Nigg, J. T., Carr, L. A., & Ferreira, F. (2008). Cognitive inhibition and working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(3), 591–605. <https://doi.org/10.1037/a0012593>
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior Research Methods*, 50(1), 195-212. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0862-1>
- Epskamp, S., Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., Schmittmann, V. D., & Borsboom, D. (2012). qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *Journal of Statistical Software*, 48(4). <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i04>
- Epskamp, S., & Fried, E. I. (2018). A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychological Methods*, 23(4), 617-634. <https://doi.org/10.1037/met0000167>

- Epskamp, S., van Borkulo, C. D., van der Veen, D. C., Servaas, M. N., Isvoranu, A.-M., Riese, H., & Cramer, A. O. J. (2018). Personalized Network Modeling in Psychopathology: The Importance of Contemporaneous and Temporal Connections. *Clinical Psychological Science*, 6(3), 416-427. <https://doi.org/10.1177/2167702617744325>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Eronen, M. I. (2020). Causal discovery and the problem of psychological interventions. *New Ideas in Psychology*, 59, 100785. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2020.100785>
- Eronen, M. I., & Bringmann, L. F. (2021). The Theory Crisis in Psychology: How to Move Forward. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 1745691620970586. <https://doi.org/10.1177/1745691620970586>
- Ettenhofer, M. L., Hambrick, D. Z., & Abeles, N. (2006). Reliability and stability of executive functioning in older adults. *Neuropsychology*, 20(5), 607-613. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.5.607>
- Everaert, J., & Joormann, J. (2019). Emotion Regulation Difficulties Related to Depression and Anxiety: A Network Approach to Model Relations Among Symptoms, Positive Reappraisal, and Repetitive Negative Thinking. *Clinical Psychological Science*, 7(6), 1304-1318. <https://doi.org/10.1177/2167702619859342>
- Ewing, D. L., Manassei, M., Gould van Praag, C., Philippides, A. O., Critchley, H. D., & Garfinkel, S. N. (2017). Sleep and the heart: Interoceptive differences linked to poor experiential sleep quality in anxiety and depression. *Biological Psychology*, 127, 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.05.011>
- Eysenck, M. W. (1992). Anxiety: The cognitive perspective. Erlbaum.
- Eysenck, M. W., & Derakshan, N. (2011). New perspectives in attentional control theory. *Personality and Individual Differences*, 50(7), 955-960. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.08.019>
- Eysenck, M. W., & Fajkowska, M. (2018). Anxiety and depression: Toward overlapping and distinctive features. *Cognition and Emotion*, 32(7), 1391-1400. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1330255>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: The attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 10-1037. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Fajkowska, M., & Derryberry, D. (2010). Psychometric properties of Attentional Control Scale: The preliminary study on a Polish sample. *Polish Psychological Bulletin*, 41(1), 1-7. <https://doi.org/10.2478/s10059-010-0001-7>
- Fales, C. L., Barch, D. M., Burgess, G. C., Schaefer, A., Mennin, D. S., Gray, J. R., & Braver, T. S. (2008). Anxiety and cognitive efficiency: differential modulation of transient and sustained neural activity during a working memory task. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 8(3), 239-253. <https://doi.org/10.3758/cabn.8.3.239>
- Fan, J., Byrne, J., Worden, M. S., Guise, K. G., McCandliss, B. D., Fossella, J., & Posner, M. I. (2007). The relation of brain oscillations to attentional networks. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(23), 6197-6206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1833-07.2007>
- Fan, J., Gu, X., Guise, K. G., Liu, X., Fossella, J., Wang, H., & Posner, M. I. (2009). Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain and Cognition*, 70(2), 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.02.002>

- Fan, J., Kolster, R., Ghajar, J., Suh, M., Knight, R. T., Sarkar, R., & McCandliss, B. D. (2007). Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2272–2282. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3470-06.2007>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340–347. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Farrell, P. C., & Richards, G. (2017). Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: An important component of chronic disease management. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1211-y>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., Biggs, M. M., Zisook, S., Leuchter, A., Howland, R., Warden, D., & Trivedi, M. H. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 165(3), 342–351. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868>
- Feinstein, A. R., & Wells, C. K. (1990). A Clinical-Severity Staging System for Patients with Lung Cancer. *Medicine*, 69(1), 1–33. <https://doi.org/10.1097/00005792-199001000-00001>
- Feng, J., Zhang, Q., Zhang, C., Wen, Z., & Zhou, X. (2019). The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. *Brain and Behavior*, 9(2), e01206. <https://doi.org/10.1002/brb3.1206>
- Fergus, T. A., & Carleton, R. N. (2016). Intolerance of uncertainty and attentional networks: Unique associations with alerting. *Journal of Anxiety Disorders*, 41, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.03.010>
- Fernandez, K. C., Fisher, A. J., & Chi, C. (2017). Development and initial implementation of the Dynamic Assessment Treatment Algorithm (DATA). *PloS One*, 12(6), e0178806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178806>
- Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvoro, B., Giacomuzzi, M., Barbieri, S., & Priori, A. (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 118(1–3), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.015>
- Fiksdal, A., Hanlin, L., Kuras, Y., Gianferante, D., Chen, X., Thoma, M. V., & Rohleder, N. (2019). Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.035>
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73–95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>

- Fischer, A. S., Hagan, K. E., & Gotlib, I. H. (2021). Functional neuroimaging biomarkers of resilience in major depressive disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(1), 22-28. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000662>
- Fisher, A. J. (2015). Toward a dynamic model of psychological assessment: Implications for personalized care. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(4), 825-836. <https://doi.org/10.1037/ccp0000026>
- Fisher, A. J., Bosley, H. G., Fernandez, K. C., Reeves, J. W., Soyster, P. D., Diamond, A. E., & Barkin, J. (2019). Open trial of a personalized modular treatment for mood and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 116, 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.01.010>
- Fisher, A. J., Medaglia, J. D., & Jeronimus, B. F. (2018). Lack of group-to-individual generalizability is a threat to human subjects research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(27), E6106-E6115. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711978115>
- Fisher, A. J., Reeves, J. W., Lawyer, G., Medaglia, J. D., & Rubel, J. A. (2017). Exploring the idiographic dynamics of mood and anxiety via network analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(8), 1044-1056. <https://doi.org/10.1037/abn0000311>
- Fisher, A. J., & Soyster, P. (2019). *Generating Accurate Personalized Predictions of Future Behavior: A Smoking Exemplar*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/e24v6>
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research*, 148(1), 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.006>
- Flake, J. K., & Fried, E. I. (2020). Measurement Schmeasurement: Questionable Measurement Practices and How to Avoid Them. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 3(4), 456-465. <https://doi.org/10.1177/2515245920952393>
- Fleischhauer, M., Miller, R., Wekenborg, M. K., Penz, M., Kirschbaum, C., & Enge, S. (2019). Thinking Against Burnout? An Individual's Tendency to Engage in and Enjoy Thinking as a Potential Resilience Factor of Burnout Symptoms and Burnout-Related Impairment in Executive Functioning. *Frontiers in Psychology*, 10, 420. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00420>
- Foland-Ross, L. C., Hamilton, J. P., Joormann, J., Berman, M. G., Jonides, J., & Gotlib, I. H. (2013). The neural basis of difficulties disengaging from negative irrelevant material in major depression. *Psychological Science*, 24(3), 334-344. <https://doi.org/10.1177/0956797612457380>
- Folke, F., Parling, T., & Melin, L. (2012). Acceptance and commitment therapy for depression: A preliminary randomized clinical trial for unemployed on long-term sick leave. *Cognitive and Behavioral Practice*, 19(4), 583-594. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2012.01.002>
- Fonteneau, C., Redoute, J., Haesebaert, F., Le Bars, D., Costes, N., Suaud-Chagny, M.-F., & Brunelin, J. (2018). Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cerebral Cortex*, 28(7), 2636-2646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy093>
- Ford, D. E., & Kamerow, D. B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 262(11), 1479-1484. <https://doi.org/10.1001/jama.262.11.1479>
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., & Posner, M. I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience*, 3, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-3-14>
- Fox, E., Russo, R., & Dutton, K. (2002). Attentional Bias for Threat: Evidence for Delayed Disengagement from Emotional Faces. *Cognition & Emotion*, 16(3), 355-379. <https://doi.org/10.1080/02699930143000527>

- Fox, E., Russo, R., Bowles, R., & Dutton, K. (2001). Do threatening stimuli draw or hold visual attention in subclinical anxiety? *Journal of Experimental psychology. General*, 130(4), 681–700.
- Franklin, A. R., Mathersul, D. C., Raine, A., & Ruscio, A. M. (2021). Restlessness in Generalized Anxiety Disorder: Using Actigraphy to Measure Physiological Reactions to Threat. *Behavior Therapy*, 52(3), 734-744. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.09.004>
- Frase, L., Piosczyk, H., Zittel, S., Jahn, F., Selhausen, P., Krone, L., Feige, B., Mainberger, F., Maier, J. G., Kuhn, M., Klöppel, S., Normann, C., Sterr, A., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Nitsche, M. A., & Nissen, C. (2016). Modulation of Total Sleep Time by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 41(10), 2577-2586. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.65>
- Frase, L., Selhausen, P., Krone, L., Tsodor, S., Jahn, F., Feige, B., Maier, J. G., Mainberger, F., Piosczyk, H., Kuhn, M., Klöppel, S., Sterr, A., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Nitsche, M. A., & Nissen, C. (2019). Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimulation*, 12(3), 674-683. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.001>
- Freeman, D., Sheaves, B., Waite, F., Harvey, A. G., & Harrison, P. J. (2020). Sleep disturbance and psychiatric disorders. *The Lancet. Psychiatry*, 7(7), 628-637. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30136-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30136-X)
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1), 23-30. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., Neuromodulation Center Working Group, Cardenas-Rojas, A., Giannoni-Luza, S., Leao, J., Teixeira Leffa, D., ... Zeng, H. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256-313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., Carvalho, S., Bolognini, N., Caumo, W., Paik, N. J., Simis, M., Ueda, K., Ekhitari, H., Luu, P., Tucker, D. M., Tyler, W. J., Brunelin, J., Datta, A., Juan, C. H., ... Bikson, M. (2015). Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 32(1), 22-35. <https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: Noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(7), 383-393. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Fried, E. (2016). New paper: Differential variability of variables drives network structure. *Psych Networks*. <https://psych-networks.com/new-paper-differential-variability-items-drives-network-structure/>
- Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2015). Depression sum-scores don't add up: Why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Medicine*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0325-4>
- Fried, E. I., van Borkulo, C. D., Cramer, A. O. J., Boschloo, L., Schoevers, R. A., & Borsboom, D. (2017). Mental disorders as networks of problems: A review of recent insights. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 52(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1319-z>

- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental psychology. General*, 133(1), 101–135. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86(Supplement C), 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Altamirano, L. J., Corley, R. P., Young, S. E., Rhea, S. A., & Hewitt, J. K. (2016). Stability and change in executive function abilities from late adolescence to early adulthood: A longitudinal twin study. *Developmental Psychology*, 52(2), 326–340. <https://doi.org/10.1037/dev0000075>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., Defries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172–179. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01681.x>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental psychology. General*, 137(2), 201–225. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2021). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>
- Fruchterman, T. M. J., & Reingold, E. M. (1991). Graph drawing by force-directed placement. *Software: Practice and Experience*, 21(11), 1129-1164. <https://doi.org/10.1002/spe.4380211102>
- Fukai, M., Bunai, T., Hirose, T., Kikuchi, M., Ito, S., Minabe, Y., & Ouchi, Y. (2019). Endogenous dopamine release under transcranial direct-current stimulation governs enhanced attention: A study with positron emission tomography. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0443-4>
- Fumero, A., Peñate, W., Oyanadel, C., & Porter, B. (2020). The Effectiveness of Mindfulness-Based Interventions on Anxiety Disorders. A Systematic Meta-Review. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 10(3), 704-719. <https://doi.org/10.3390/ejihpe10030052>
- Fusar-Poli, P. (2019). TRANSD recommendations: Improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry*, 18(3), 361–362. <https://doi.org/10.1002/wps.20681>
- Gamble, K. L., Berry, R., Frank, S. J., & Young, M. E. (2014). Circadian Clock Control of Endocrine Factors. *Nature reviews. Endocrinology*, 10(8), 466-475. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
- Garnefski, N., & Kraaij, V. (2018). Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. *Cognition and Emotion*, 32(7), 1401–1408. <https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1232698>
- Gee, B., Orchard, F., Clarke, E., Joy, A., Clarke, T., & Reynolds, S. (2019). The effect of non-pharmacological sleep interventions on depression symptoms: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 118-128. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.09.004>
- Geiger-Brown, J. M., Rogers, V. E., Liu, W., Ludeman, E. M., Downton, K. D., & Diaz-Abad, M. (2015). Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 23, 54-67. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.11.007>

- Geoffroy, P. A., Micoulaud Franchi, J.-A., Lopez, R., & Schroder, C. M. (2019). The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS). *L'Encéphale*, 45(5), 413-423. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.068>
- Geschwind, N., Nicolson, N. A., Peeters, F., van Os, J., Barge-Schaapveld, D., & Wichers, M. (2011). Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(3), 241-247. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.004>
- Ghahari, S., Mohammadi, -Hasel Kourosh, Malakouti, S. K., & Roshanpajouh, M. (2020). Mindfulness-based cognitive therapy for generalised anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis. *East Asian Archives of Psychiatry*, 30(2), 52-56. <https://doi.org/10.3316/informit.310704814356937>
- Giese, M., Unternährer, E., Hüttig, H., Beck, J., Brand, S., Calabrese, P., Holsboer-Trachsler, E., & Eckert, A. (2014). BDNF: An indicator of insomnia? *Molecular Psychiatry*, 19(2), 151-152. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.10>
- Gilboa, A., Shalev, A. Y., Laor, L., Lester, H., Louzoun, Y., Chisin, R., & Bonne, O. (2004). Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55(3), 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.004>
- Giles, G. E., Cantelon, J. A., Eddy, M. D., Brunyé, T. T., Urry, H. L., Mahoney, C. R., & Kanarek, R. B. (2017). Habitual exercise is associated with cognitive control and cognitive reappraisal success. *Experimental Brain Research*, 235(12), 3785-3797. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5098-x>
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, 6(3), 235-238. <https://doi.org/10.1076/chin.6.3.235.3152>
- Gobin, C. M., Banks, J. B., Fins, A. I., & Tartar, J. L. (2015). Poor sleep quality is associated with a negative cognitive bias and decreased sustained attention. *Journal of Sleep Research*, 24(5), 535-542. <https://doi.org/10.1111/jsr.12302>
- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S. A., Lawrence, E., El Hage, W., Kefi, M. Z., Allain, P., Garre, J.-B., & Le Gall, D. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.028>
- Goldberg, D. P., Reed, G. M., Robles, R., Minhas, F., Razzaque, B., Fortes, S., Mari, J. de J., Lam, T. P., Garcia, J. Á., Gask, L., Dowell, A. C., Rosendal, M., Mbatia, J. K., & Saxena, S. (2017). Screening for anxiety, depression, and anxious depression in primary care: A field study for ICD-11 PHC. *Journal of Affective Disorders*, 213, 199-206. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.025>
- Goldstein, B. L., & Klein, D. N. (2014). A Review of Selected Candidate Endophenotypes for Depression. *Clinical psychology review*, 34(5), 417-427. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.06.003>
- Gooding, D. C., Braun, J. G., & Studer, J. A. (2006). Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: Evidence of a specific deficit. *Schizophrenia Research*, 88(13), 169-178. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.009>
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. V., Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2015). Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>
- Goldberg, D., & Fawcett, J. (2012). The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depression and Anxiety*, 29(6), 471-478. <https://doi.org/10.1002/da.21939>

- Goschke T. (2014). Dysfunctions of decision-making and cognitive control as transdiagnostic mechanisms of mental disorders: advances, gaps, and needs in current research. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 23(Suppl 1), 41–57. <https://doi.org/10.1002/mpr.1410>
- Gothé, N. P., & McAuley, E. (2015). Yoga and Cognition: A Meta-Analysis of Chronic and Acute Effects. *Psychosomatic Medicine*, 77(7), 784-797. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000218>
- Govaerts, J., Boeyckens, J., Lammens, A., Gilis, A., Bouckaert, F., De Hert, M., De Lepeleire, J., Stubbs, B., & Desplenter, F. (2021). Defining polypharmacy: In search of a more comprehensive determination method applied in a tertiary psychiatric hospital. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 20451253211000610. <https://doi.org/10.1177/20451253211000610>
- Grafton, B., MacLeod, C., Rudaizky, D., Holmes, E. A., Salemink, E., Fox, E., & Notebaert, L. (2017). Confusing procedures with process when appraising the impact of cognitive bias modification on emotional vulnerability. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 211(5), 266–271. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.176123>
- Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50(1), 35–43. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01072-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01072-6)
- Green, A. E., Munafò, M. R., DeYoung, C. G., Fossella, J. A., Fan, J., & Gray, J. R. (2008). Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(9), 710–720. <https://doi.org/10.1038/nrn2461>
- Gregory, E., Torres, I. J., Ge, R., Blumberger, D. M., Downar, J. H., Daskalakis, Z. J., Lam, R. W., & Vila-Rodriguez, F. (2020). Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 274, 593-601. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.101>
- Grillo, L. (2016). A possible role of anhedonia as common substrate for depression and anxiety. *Depression Research and Treatment*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1598130>
- Grillon, C. (2002). Associative learning deficits increase symptoms of anxiety in humans. *Biological Psychiatry*, 51(11), 851-858. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01370-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01370-1)
- Gross, J. J., & Barrett, L. F. (2011). Emotion Generation and Emotion Regulation: One or Two Depends on Your Point of View. *Emotion review: journal of the International Society for Research on Emotion*, 3(1), 8–16. <https://doi.org/10.1177/1754073910380974>
- Gruber, S. a, Rathgeber, K. b, Bräunig, P. b, & Gauggel, S. a. (2007). Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *Journal of Affective Disorders*, 104(13), 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.011>
- Grunhaus, L., Pande, A. C., Brown, M. B., & Greden, J. F. (1994). Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 151(4), 541–546. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.4.541>
- Gupta, A., & Chadda, R. K. (2016). Adverse psychiatric effects of non-psychotropic medications. *BJPsych Advances*, 22(5), 325-334. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.115.015735>
- Gustavson, D. E., Altamirano, L. J., Johnson, D. P., Whisman, M. A., & Miyake, A. (2017). Is Set Shifting Really Impaired in Trait Anxiety? Only When Switching Away from an Effortfully Established Task Set. *Emotion*, 17(1), 88 101. <https://doi.org/10.1037/emo0000212>
- Gustavson, D. E., du Pont, A., Whisman, M. A., & Miyake, A. (2018). Evidence for Transdiagnostic Repetitive Negative Thinking and Its Association with Rumination, Worry, and Depression and Anxiety Symptoms: A Commonality Analysis. *Collabra. Psychology*, 4(1). <https://doi.org/10.1525/collabra.128>

- Gustavson, D. E., Lurquin, J. H., Michaelson, L. E., Barker, J. E., Carruth, N. P., von Bastian, C. C., & Miyake, A. (2020). Lower general executive function is primarily associated with trait worry: A latent variable analysis of negative thought/affect measures. *Emotion*, 20(4), 557-571. <https://doi.org/10.1037/emo0000584>
- Hallion, L. S., Steinman, S. A., & Kusmierski, S. N. (2018). Difficulty Concentrating in Generalized Anxiety Disorder: An Evaluation of Incremental Utility and Relationship to Worry. *Journal of Anxiety Disorders*, 53, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.10.007>
- Hallion, L. S., Tolin, D. F., Assaf, M., Goethe, J., & Diefenbach, G. J. (2017). Cognitive Control in Generalized Anxiety Disorder: Relation of Inhibition Impairments to Worry and Anxiety Severity. *Cognitive Therapy and Research*, 41(4), 610-618. <https://doi.org/10.1007/s10608-017-9832-2>
- Hammar, Å., & Årdal, G. (2009). Cognitive Functioning in Major Depression – A Summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 26. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.026.2009>
- Hammar, Å., Lund, A., & Hugdahl, K. (2003). Selective impairment in effortful information processing in major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(6), 954-959. <https://doi.org/10.1017/S1355617703960152>
- Hammar, A., Sørensen, L., Årdal, G., Oedegaard, K. J., Kroken, R., Roness, A., & Lund, A. (2010). Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: A test-retest study using the Stroop paradigm. *Scandinavian Journal of Psychology*, 51(4), 304-308. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00765.x>
- Hammar, A., Strand, M., Årdal, G., Schmid, M., Lund, A., & Elliott, R. (2011). Testing the cognitive effort hypothesis of cognitive impairment in major depression. *Nordic journal of Psychiatry*, 65(1), 74-80. <https://doi.org/10.3109/08039488.2010.494311>
- Hammond, D. C. (2005). Neurofeedback Treatment of Depression and Anxiety. *Journal of Adult Development*, 12(2), 131-137. <https://doi.org/10.1007/s10804-005-7029-5>
- Hardin, M. G., Schroth, E., Pine, D. S., & Ernst, M. (2007). Incentive-related modulation of cognitive control in healthy, anxious, and depressed adolescents: Development and psychopathology related differences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(5), 446-454. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01722.x>
- Hare, B. D., & Duman, R. S. (2020). Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: Contribution of discrete neuronal populations and target regions. *Molecular Psychiatry*, 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0685-9>
- Harvey, A. G. (2011). Sleep and Circadian Functioning: Critical Mechanisms in the Mood Disorders? *Annual Review of Clinical Psychology*, 7(1), 297-319. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104550>
- Harvey, P. O., Le Bastard, G., Pochon, J. B., Levy, R., Allilaire, J. F., Dubois, B., & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(6), 567-576. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.03.003>
- Harvey, A. G., Murray, G., Chandler, R. A., & Soehner, A. (2011). Sleep disturbance as transdiagnostic: Consideration of neurobiological mechanisms. *Clinical Psychology Review*, 31(2), 225-235. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.003>
- Harvey, A., Watkins, E., Mansell, W., & Shafran, R. (2004). *Cognitive behavioural processes across psychological disorders: A transdiagnostic approach to research and treatment*. Oxford University Press.
- Haslbeck, J. M., & Waldorp, L. J. (2018). How well do network models predict observations? On the importance of predictability in network models. *Behavior Research Methods*, 50(2), 853-861. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0910-x>

- Hatoum, A. S., Rhee, S. H., Corley, R. P., Hewitt, J. K., & Friedman, N. P. (2018). Do executive functions explain the covariance between internalizing and externalizing behaviors? *Development and Psychopathology*, 30(4), 1371–1387. <https://doi-org.proxy.bib.ucl.ac.be/2443/10.1017/S0954579417001602>
- Hayes, S., Hirsch, C., & Mathews, A. (2008). Restriction of working memory capacity during worry. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(3), 712–717. <https://doi.org/10.1037/a0012908>
- Hayes, S. C., & Hofmann, S. G. (2018). *Process-Based CBT: The Science and Core Clinical Competencies of Cognitive Behavioral Therapy*. New Harbinger Publications.
- Hayes-Skelton, S. A., & Eustis, E. H. (2020). Experiential avoidance. In J. S. Abramowitz & S. M. Blakey (Eds.), *Clinical handbook of fear and anxiety: Maintenance processes and treatment mechanisms* (p. 115–131). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0000150-007>
- Hayes, S. C., Wilson, K. G., Gifford, E. V., Follette, V. M., & Strosahl, K. (1996). Experiential avoidance and behavioral disorders: A functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(6), 1152–1168. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.64.6.1152>
- He, C., Gong, L., Yin, Y., Yuan, Y., Zhang, H., Lv, L., Zhang, X., Soares, J. C., Zhang, H., Xie, C., & Zhang, Z. (2019). Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 13(4), 1146–1159. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9923-z>
- Heatherington, T. F., & Wagner, D. D. (2011). Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(3), 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.005>
- Heeren, A. (2016). Biais attentionnels et psychopathologie: De la recherche fondamentale à la recherche-développement en technologies thérapeutiques. In L’approche transdiagnostique en psychopathologie: Alternatives aux classifications nosographiques et perspectives thérapeutiques. (J.-L. Monestès & C. Baeyens (Eds.), pp. 147–166). Dunod.
- Heeren, A., Baeken, C., Vanderhasselt, M.-A., Philippot, P., & De Raedt, R. (2015). Impact of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex during attention bias modification: An eye-tracking study. *PloS One*, 10(4), e0124182.
- Heeren, A., Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2018). Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety, Stress, and Coping*, 31, 262–276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>
- Heeren, A., Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2020). Bridging maladaptive social self-beliefs and social anxiety: A network perspective. *Journal of Anxiety Disorders*, 74, 102267. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102267>
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., de Timary, P., Maurage, P., & Vanderhasselt, M.-A. (2017). Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: A proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder. *Social, Cognitive, and Affective Neuroscience*, 21, 251–260. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw119>
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., & Maurage, P. (2015). Looking under the hood of executive function impairments in psychopathology: A commentary on “Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches”. *Frontiers in Psychology*, 6, 1170. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01170>
- Heeren, A., Busana, C., Coussement, C., & Philippot, P. (2015). Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Trichotillomania: A Bayesian Case-Control Study. *Psychologica Belgica*, 55(3), 118–133. <https://doi.org/10.5334/pb.bj>

- Heeren, A., Ceschi, G., & Philippot, P. (2012). Biais attentionnels et troubles émotionnels: De l'évaluation au changement clinique. *Revue Francophone de Clinique Comportementale et Cognitive*, 17, 24–41. <http://hdl.handle.net/2078.1/156087>
- Heeren, A., Coussement, C., & Colon, E. (2016). La stimulation transcrânienne à courant continu en psychiatrie : Vers de nouvelles perspectives d'interventions. *Médecine/Sciences*, 32(8–9), 752. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163208024>
- Heeren, A., De Raedt, R., Koster, E. H. W., & Philippot, P. (2013). The (neuro)cognitive mechanisms behind attention bias modification in anxiety: Proposals based on theoretical accounts of attentional bias. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 119. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00119>
- Heeren, A., Dricot, L., Billieux, J., Philippot, P., Grynberg, D., de Timary, P., & Maurage, P. (2017). Correlates of Social Exclusion in Social Anxiety Disorder: An fMRI study. *Scientific Reports*, 7(1), 260. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00310-9>
- Heeren, A., Hoebeke, Y., & Coussement, C. (2019). Unfolding the Complex Dynamic Interplay Between Attentional Processes and Anxiety: A Commentary on Ghassemzadeh, Rothbart, and Posner. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 32, 63–66. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000187>
- Heeren, A., Jones, P. J., & McNally, R. J. (2018). Mapping network connectivity among symptoms of social anxiety and comorbid depression in people with social anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 228, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.003>
- Heeren, A., Maurage, P., Perrot, H., De Volder, A., Renier, L., Araneda, R., Lacroix, E., Decat, M., Deggouj, N., & Philippot, P. (2014). Tinnitus specifically alters the top-down executive control sub-component of attention: Evidence from the Attention Network Task. *Behavioural Brain Research*, 269, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.043>
- Heeren, A., Maurage, P., & Philippot, P. (2015). Revisiting attentional processing of non-emotional cues in social anxiety: A specific impairment for the orienting network of attention. *Psychiatry Research*, 228(1), 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.030>
- Heeren, A., & McNally, R. J. (2016). An integrative network approach to social anxiety disorder: The complex dynamic interplay among attentional bias for threat, attentional control, and symptoms. *Journal of Anxiety Disorders*, 42, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.06.009>
- Heeren, A., Maurage, P., Rossignol, M., Vanhaelen, M., Peschard, V., & Eeckhout, C. (2012). The self-report version of the Liebowitz social anxiety scale: Psychometric properties of the French version. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 44(2), 99–107. <https://doi.org/10.1037/a0026249>
- Heeren, A., & McNally, R. J. (2016). An integrative network approach to social anxiety disorder: The complex dynamic interplay among attentional bias for threat, attentional control, and symptoms. *Journal of Anxiety Disorders*, 42, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.06.009>
- Heeren, A. & McNally, R.J. (2018). Social anxiety disorder as a densely interconnected network of fear and avoidance for social situations. *Cognitive Therapy and Research*, 42, 103–113. <https://doi.org/10.1007/s10608-018-9952-3>.
- Heeren, A., Mogoșe, C., McNally, R. J., Schmitz, A., & Philippot, P. (2015). Does attention bias modification improve attentional control? A double-blind randomized experiment with individuals with social anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 29, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.10.007>
- Heeren, A., Philippot, P., & Koster, E. H. W. (2015). Impact of the temporal stability of preexistent attentional bias for threat on its alteration through attention bias modification. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 49, 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.10.012>

- Heeren, A., Van Broeck, N., & Philippot, P. (2009). The effects of mindfulness on executive processes and autobiographical memory specificity. *Behaviour Research and Therapy*, 47(5), 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.01.017>
- Heinze, K., Cumming, J., Dosanjh, A., Palin, S., Poulton, S., Bagshaw, A. P., & Broome, M. R. (2020). Neurobiological evidence of longer-term physical activity interventions on mental health outcomes and cognition in young people: A systematic review of randomised controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.014>
- Henry, J., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(1), 78-101. <https://doi.org/10.1080/138033990513654>
- Herbert, V., Kyle, S. D., & Pratt, D. (2018). Does cognitive behavioural therapy for insomnia improve cognitive performance? A systematic review and narrative synthesis. *Sleep Medicine Reviews*, 39, 37-51. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.07.001>
- Herd, S. A., O'Reilly, R. C., Hazy, T. E., Chatham, C. H., Brant, A. M., & Friedman, N. P. (2014). A neural network model of individual differences in task switching abilities. *Neuropsychologia*, 62, 375-389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.014>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 45(4), 292-298. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500041>
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(8), 1201-1213. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006>
- Herrera-Bennett, A. C., & Rhemtulla, M. (2021). *Network Replicability & Generalizability: Exploring the Effects of Sampling Variability, Scale Variability, and Node Reliability*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/7vkm8>
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Jarne-Esparcia, A., Herrera-Abarca, J. E., Herrera-Guzmán, D., Peró-Cebollero, M., & Guàrdia-Olmos, J. (2009). Comorbidity of anxiety disorders in major depressive disorder: A clinical trial to evaluate neuropsychological deficit. *The European Journal of Psychiatry*, 23(1), 5-18.
- Herrera-Melendez, A.-L., Bajbouj, M., & Aust, S. (2020). Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. *Neuropsychobiology*, 79(6), 372-383. <https://doi.org/10.1159/000501227>
- Hertenstein, E., Thiel, N., Lüking, M., Külz, A. K., Schramm, E., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Riemann, D., & Nissen, C. (2014). Quality of life improvements after acceptance and commitment therapy in nonresponders to cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(6), 371-373. <https://doi.org/10.1159/000365173>
- Hidalgo-Lopez, E., & Pletzer, B. (2017). Interactive Effects of Dopamine Baseline Levels and Cycle Phase on Executive Functions: The Role of Progesterone. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 403. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00403>
- Higgins, E. T. (1997). Beyond pleasure and pain. *American Psychologist*, 52(12), 1280-1300. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.52.12.1280>
- Hilgard, E. R. (1980). The trilogy of mind: Cognition, affection, and conation. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, 16(2), 107-117. [https://doi.org/10.1002/1520-6696\(198004\)16:2<107::AID-JHBS2300160202>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1520-6696(198004)16:2<107::AID-JHBS2300160202>3.0.CO;2-Y)

- Hill, A. T., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, 9(2), 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.006>
- Hill, E. E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, A., & Hackney, A. C. (2008). Exercise and circulating Cortisol levels: The intensity threshold effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, 31(7), 587-591. <https://doi.org/10.1007/BF03345606>
- Hinde, R. A. (1985). Was 'The expression of the emotions' a misleading phrase? *Animal Behaviour*, 33(3), 985-992. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(85\)80032-4](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(85)80032-4)
- Hirota, M., Holmgren, M., Van Nes, E. H., & Scheffer, M. (2011). Global resilience of tropical forest and savanna to critical transitions. *Science*, 334(6053), 232-235. <https://doi.org/10.1126/science.1210657>
- Hirsch, C. R. A. b, & Mathews, A. a c. (2012). A cognitive model of pathological worry. *Behaviour Research and Therapy*, 50(10), 636-646. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.06.007>
- Hirschfeld, R. M. A. (2001). The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(6), 244-254. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0609>
- Ho, K.-A., Taylor, J. L., Chew, T., Gálvez, V., Alonzo, A., Bai, S., Dokos, S., & Loo, C. K. (2016). The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions. *Brain Stimulation*, 9(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.003>
- Hockey, G. R. J. (2011). A motivational control theory of cognitive fatigue. In P. L. Ackerman (Ed.), *Cognitive fatigue: Multidisciplinary perspectives on current research and future applications* (pp. 167-187). *American Psychological Association*. <https://doi.org/10.1037/12343-008>
- Hofmann, S. G., Curtiss, J., & McNally, R. J. (2016). A Complex Network Perspective on Clinical Science. *Perspectives on Psychological Science*, 11(5), 597-605. <https://doi.org/10.1177/17456916166639283>
- Hofmann, S. G., & Hay, A. C. (2018). Rethinking avoidance: Toward a balanced approach to avoidance in treating anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 55, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.03.004>
- Hofmann, S. G., Sawyer, A. T., Witt, A. A., & Oh, D. (2010). The Effect of Mindfulness-Based Therapy on Anxiety and Depression: A Meta-Analytic Review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(2), 169-183. <https://doi.org/10.1037/a0018555>
- Holma, M., Holma, I., & Isometsä, E. (2020). Comorbid alcohol use disorder in psychiatric MDD patients: A five-year prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 267, 283-288. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.024>
- Holochwost, S. J., Wang, G., Kolacz, J., Mills-Koonce, W. R., Klika, J. B., & Jaffee, S. R. (2021). The neurophysiological embedding of child maltreatment. *Development and Psychopathology*, 33(3), 1107-1137. <https://doi.org/10.1017/S0954579420000383>
- Homan, S., Muscat, W., Joanlanne, A., Marousis, N., Cecere, G., Hofmann, L., Ji, E., Neumeier, M., Vetter, S., Seifritz, E., Dierks, T., & Homan, P. (2021). Treatment effect variability in brain stimulation across psychiatric disorders: A meta-analysis of variance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 124, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.033>
- Homberg, J. R., & Jagiellowicz, J. (2021). A neural model of vulnerability and resilience to stress-related disorders linked to differential susceptibility. *Molecular Psychiatry*, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01047-8>

- Hong, R. Y., & Cheung, M. W.-L. (2015). The structure of cognitive vulnerabilities to depression and anxiety: Evidence for a common core etiologic process based on a meta-analytic review. *Clinical Psychological Science*, 3(6), 892–912. <https://doi.org/10.1177/2167702614553789>
- Hoorelbeke, K., Koster, E. H. W., Demeyer, I., Loeys, T., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). Effects of cognitive control training on the dynamics of (mal)adaptive emotion regulation in daily life. *Emotion*, 16(7), 945-956. <https://doi.org/10.1037/emo0000169>
- Hoorelbeke, K., Marchetti, I., De Schryver, M., & Koster, E. H. W. (2016). The interplay between cognitive risk and resilience factors in remitted depression: A network analysis. *Journal of Affective Disorders*, 195, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.001>
- Hopwood, C. J., Bagby, R. M., Gralnick, T., Ro, E., Ruggero, C., Mullins-Sweatt, S., Kotov, R., Bach, B., Cicero, D. C., Krueger, R. F., Patrick, C. J., Chmielewski, M., DeYoung, C. G., Docherty, A. R., Eaton, N. R., Forbush, K. T., Ivanova, M. Y., Latzman, R. D., Pincus, A. L., . . . Zimmermann, J. (2019). Integrating psychotherapy with the hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP). *Journal of Psychotherapy Integration*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1037/int0000156>
- Horenstein, A., Morrison, A. S., Goldin, P., ten Brink, M., Gross, J. J., & Heimberg, R. G. (2019). Sleep quality and treatment of social anxiety disorder. *Anxiety, Stress, & Coping*, 32(4), 387-398. <https://doi.org/10.1080/10615806.2019.1617854>
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative review finds No evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535e550. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
- Hsu, K. J., Beard, C., Rifkin, L., Dillon, D. G., Pizzagalli, D. A., & Björngvinsson, T. (2015). Transdiagnostic mechanisms in depression and anxiety: The role of rumination and attentional control. *Journal of Affective Disorders*, 188, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.008>
- Hsu, K. J., Mullarkey, M. C., Dobias, M. L., Beevers, C. G., & Björngvinsson, T. (2019). *Symptom-level network analysis distinguishes the unique associations of repetitive negative thinking and experiential avoidance on depression and anxiety in a transdiagnostic clinical sample*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/z7fps>
- Hu, N., Ma, Y., He, J., Zhu, L., & Cao, S. (2020). Alcohol consumption and incidence of sleep disorder: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Drug and Alcohol Dependence*, 217, 108259. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108259>
- Hu, B., Rao, J., Li, X., Cao, T., Li, J., Majoe, D., & Gutknecht, J. (2017). Emotion Regulating Attentional Control Abnormalities in Major Depressive Disorder: An Event-Related Potential Study. *Scientific Reports*, 7, 13530. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13626-3>
- Hughes, C., Ensor, R., Wilson, A., & Graham, A. (2010). Tracking executive function across the transition to school: A latent variable approach. *Developmental Neuropsychology*, 35(1), 20-36. <https://doi.org/10.1080/87565640903325691>
- Hughes, S., De Houwer, J., & Perugini, M. (2016). The functional-cognitive framework for psychological research: Controversies and resolutions. *International Journal of Psychology: Journal International De Psychologie*, 51(1), 4-14. <https://doi.org/10.1002/ijop.12239>
- Hunter, M. A., Coffman, B. A., Gasparovic, C., Calhoun, V. D., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2015). Baseline effects of transcranial direct current stimulation on glutamatergic neurotransmission and large-scale network connectivity. *Brain Research*, 1594, 92-107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.066>
- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: A transdiagnostic approach. *Nature Reviews. Neuroscience*, 19(8), 470-484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>

- Hutton S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68(3), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.021>
- Hyatt, C. S., Owens, M. M., Gray, J. C., Carter, N. T., MacKillop, J., Sweet, L. H., & Miller, J. D. (2019). Personality traits share overlapping neuroanatomical correlates with internalizing and externalizing psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, 128(1), 1–11. <https://doi.org/10.1037/abn0000391>
- Hyde, J., Ryan, K. M., & Waters, A. M. (2019). Psychophysiological Markers of Fear and Anxiety. *Current Psychiatry Reports*, 21(7), 56. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1036-x>
- Hyland, M. E. (2010). Network origins of anxiety and depression. *The Behavioral and Brain Sciences*, 33(2-3), 161-162. <https://doi.org/10.1017/S0140525X10000622>
- Hyypä, M. T., & Kronholm, E. (1989). Quality of sleep and chronic illnesses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42(7), 633-638. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90006-1)
- Im, S., Stavas, J., Lee, J., Mir, Z., Hazlett-Stevens, H., & Caplovitz, G. (2021). Does mindfulness-based intervention improve cognitive function? A meta-analysis of controlled studies. *Clinical Psychology Review*, 84, 101972. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101972>
- Imburgio, M. J., & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.022>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Irigaray, T. Q., Pacheco, J. B., Grassi-Oliveira, R., Fonseca, R. P., Leite, J. C. de C., & Kristensen, C. H. (2013). Child maltreatment and later cognitive functioning: A systematic review. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 26(2), 376-387. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722013000200018>
- Ironside, M., Browning, M., Ansari, T. L., Harvey, C. J., Sekyi-Djan, M. N., Bishop, S. J., Harmer, C. J., & O'Shea, J. (2019). Effect of Prefrontal Cortex Stimulation on Regulation of Amygdala Response to Threat in Individuals With Trait Anxiety: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 76(1), 71-78. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2172>
- Isvoranu, A.-M., Epskamp, S., & Cheung, M. (2020). *Network Models of Post-traumatic Stress Disorder: A Meta-analysis*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/8k4u6>
- Jacob, R., & Parkinson, J. (2015). The Potential for School-Based Interventions That Target Executive Function to Improve Academic Achievement: A Review. *Review of Educational Research*, 85(4), 512-552. <https://doi.org/10.3102/0034654314561338>
- Jacobson, N. C., & Nemesure, M. D. (2021). Using Artificial Intelligence to Predict Change in Depression and Anxiety Symptoms in a Digital Intervention: Evidence from a Transdiagnostic Randomized Controlled Trial. *Psychiatry Research*, 295, 113618. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113618>
- Jewsbury, P. A., & Bowden, S. C. (2017). Construct validity has a critical role in evidence-based neuropsychological assessment. In *Neuropsychological assessment in the age of evidence-based practice: Diagnostic and treatment evaluations* (p. 33-63). Oxford University Press.
- Jha, A. P., Krompinger, J., & Baime, M. J. (2007). Mindfulness training modifies subsystems of attention. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(2), 109-119. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.2.109>

- Jiang, H., Fei, X., Liu, H., Roeder, K., Lafferty, J., Wasserman, L., Li, X., & Zhao, & T. (2021). huge: High-Dimensional Undirected Graph Estimation (1.3.5) [Computer software]. <https://CRAN.R-project.org/package=huge>
- Jog, M. V., Wang, D. J. J., & Narr, K. L. (2019). A review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the individualized treatment of depressive symptoms. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 17-18, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.pmip.2019.03.001>
- Johnston, S.-K., Hennessey, N. W., & Leitão, S. (2019). Determinants of assessing efficiency within auditory attention networks. *The Journal of General Psychology*, 146(2), 134-169. <https://doi.org/10.1080/00221309.2018.1541861>
- Jones, P. J., Heeren, A., & McNally, R. J. (2017). Commentary: A network theory of mental disorders. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01305>
- Jones, P. J., Heeren, A., & McNally, R. J. (2019). Beyond symptoms: Why diagnostic criteria are not enough for network analysis. In P.J. Jones (Chair), Beyond Symptoms: Network Analysis of Traits and Disordered Personality. [Symposium conducted at the 3rd International Convention of Psychological Sciences].
- Jones, P. J., Ma, R., & McNally, R. J. (2019). Bridge Centrality: A Network Approach to Understanding Comorbidity. *Multivariate Behavioral Research*, 56(2), 1-15. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1614898>
- Jones, P. J., Mair, P., Riemann, B. C., Mugno, B. L., & McNally, R. J. (2018). A network perspective on comorbid depression in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 53(Supplement C), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.09.008>
- Jones, A., Tiplady, B., Houben, K., Nederkoorn, C., & Field, M. (2018). Do daily fluctuations in inhibitory control predict alcohol consumption? An ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology*, 235(5), 1487-1496. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4860-5>
- Joormann, J. (2010). Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. *Current Directions in Psychological Science*, 19(3), 161–166. <https://doi.org/10.1177/0963721410370293>
- Joormann, J., & D’Avanzato, C. (2010). Emotion regulation in depression: Examining the role of cognitive processes. *Cognition and Emotion*, 24(6), 913-939. <https://doi.org/10.1080/02699931003784939>
- Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, 86, 35-49. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.07.007>
- Jordan, D. G., Winer, E. S., & Salem, T. (2020). The current status of temporal network analysis for clinical science: Considerations as the paradigm shifts? *Journal of Clinical Psychology*, 76(9), 1591-1612. <https://doi.org/10.1002/jclp.22957>
- Jovanovski, D., Zakzanis, K., Campbell, Z., Erb, S., & Nussbaum, D. (2012). Development of a novel, ecologically oriented virtual reality measure of executive function: The Multitasking in the City Test. *Applied Neuropsychology. Adult*, 19(3), 171-182. <https://doi.org/10.1080/09084282.2011.643955>
- Judah, M. R., Grant, D. M., & Carlisle, N. B. (2016). The effects of self-focus on attentional biases in social anxiety: An ERP study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 16(3), 393-405. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0398-8>
- Julian, L. J. (2011). Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S467-S472. <https://doi.org/10.1002/acr.20561>

- Kabat-Zinn, Jon. (2003). Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR). *Constructivism in the Human Sciences*, 8(2), 73-107.
- Kaczurkin, A. N., Moore, T. M., Calkins, M. E., Ciric, R., Detre, J. A., Elliott, M. A., Foa, E. B., de La Garza, A. G., Roalf, D. R., Rosen, A., Ruparel, K., Shinohara, R. T., Xia, C. H., Wolf, D. H., Gur, R. E., Gur, R. C., & Satterthwaite, T. D. (2018). Common and Dissociable Regional Cerebral Blood Flow Differences Associate with Dimensions of Psychopathology Across Categorical Diagnoses. *Molecular psychiatry*, 23(10), 1981-1989. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.174>
- Kalmbach, D. A., Arnedt, J. T., Swanson, L. M., Rapier, J. L., & Ciesla, J. A. (2017). Reciprocal dynamics between self-rated sleep and symptoms of depression and anxiety in young adult women: A 14-day diary study. *Sleep Medicine*, 33, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.014>
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(4), 637-671. <https://doi.org/10.3758/bf03196323>
- Kanske, P., & Kotz, S. A. (2013). Reprint of "Effortful control, depression, and anxiety correlate with the influence of emotion on executive attentional control". *Biological Psychology*, 92(3), 456-463. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.003>
- Kar, S. K. (2019). Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 17(1), 25-33. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.25>
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. *Psychological Bulletin*, 144(11), 1147-1185. <https://doi.org/10.1037/bul0000160>
- Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 315-341. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.315>
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., Karch, S., Möller, H.-J., Nitsche, M. A., & Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage*, 55(2), 644-657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.004>
- Kekic, M., Boysen, E., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 74, 70-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.018>
- Kellaway, P. (1946). The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bulletin of the History of Medicine*, 20(2), 112-137.
- Keller, A. S., Leikauf, J. E., Holt-Gosselin, B., Staveland, B. R., & Williams, L. M. (2019). Paying attention to attention in depression. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0616-1>
- Kemp, A. H., & Felmingham, K. L. (2008). The psychology and neuroscience of depression and anxiety: Towards an integrative model of emotion disorders. *Psychology & Neuroscience*, 1(2), 177-181. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2008.2.010>
- Kemp, A. H., Koenig, J., & Thayer, J. F. (2017). From psychological moments to mortality: A multidisciplinary synthesis on heart rate variability spanning the continuum of time. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 547-567. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.006>

- Kendler, K. S., Aggen, S. H., Flint, J., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). The centrality of DSM and non-DSM depressive symptoms in Han Chinese women with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 227, 739–744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.032>
- Kent, G. H., & Rosanoff, A. J. (1910). A Study of Association in Insanity. *American Journal of Insanity*, 67, 37–96. <https://doi.org/10.1176/ajp.67.2.317>
- Keogh, E., & French, C. C. (2001). Test anxiety, evaluative stress, and susceptibility to distraction from threat. *European Journal of Personality*, 15(2), 123-141. <https://doi.org/10.1002/per.400>
- Kerestes, R., Davey, C. G., Stephanou, K., Whittle, S., & Harrison, B. J. (2013). Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review. *NeuroImage. Clinical*, 4, 209–231. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.009>
- Kertz, S. J., Stevens, K. T., & Klein, K. P. (2017). The association between attention control, anxiety, and depression: The indirect effects of repetitive negative thinking and mood recovery. *Anxiety, Stress, & Coping*, 30(4), 456-468. <https://doi.org/10.1080/10615806.2016.1260120>
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 617–627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
- Kessler, R. C., Stang, P. E., Wittchen, H. U., Ustun, T. B., Roy-Burne, P. P., & Walters, E. E. (1998). Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 55(9), 801-808. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.801>
- Kessler, Ronald C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 617-627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
- Khazanov, G. K., & Ruscio, A. M. (2016). Is Positive Emotionality a Specific Risk Factor for Depression? A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Psychological bulletin*, 142(9), 991-1015. <https://doi.org/10.1037/bul0000059>
- Killgore W. D. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain research*, 185, 105–129. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>
- Killgore, W. D. S., Balkin, T. J., Yarnell, A. M., & Capaldi, V. F. (2017). Sleep deprivation impairs recognition of specific emotions. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 3, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.01.001>
- Kim, E. J., Bahk, Y.-C., Oh, H., Lee, W.-H., Lee, J.-S., & Choi, K.-H. (2018). Current Status of Cognitive Remediation for Psychiatric Disorders: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00461>
- Kim, H., & Eaton, N. R. (2015). The hierarchical structure of common mental disorders: Connecting multiple levels of comorbidity, bifactor models, and predictive validity. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(4), 1064-1078. <https://doi.org/10.1037/abn0000113>
- Kim, H., Kang, S. H., Kim, S. H., Kim, S. H., Hwang, J., Kim, J.-G., Han, K., & Kim, J. B. (2021). Drinking coffee enhances neurocognitive function by reorganizing brain functional connectivity. *Scientific Reports*, 11(1), 14381. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93849-7>
- Kircanski, K., Thompson, R. J., Sorenson, J. E., Sherdell, L., & Gotlib, I. H. (2015). Rumination and Worry in Daily Life: Examining the Naturalistic Validity of Theoretical Constructs. *Clinical Psychological Science*, 3(6), 926-939. <https://doi.org/10.1177/2167702614566603>
- Kircanski, K., Thompson, R. J., Sorenson, J., Sherdell, L., & Gotlib, I. H. (2018). The everyday dynamics of rumination and worry: Precipitant events and affective consequences. *Cognition and Emotion*, 32(7), 1424-1436. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1278679>

- Kleiman, E. M., & Riskind, J. H. (2012). Cognitive vulnerability to comorbidity: Looming cognitive style and depressive cognitive style as synergistic predictors of anxiety and depression symptoms. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(4), 1109-1114. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2012.05.008>
- Klein, D. F. (1974). Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Archives of General Psychiatry*, 31(4), 447-454. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760160005001>
- Klenk, M. M., Strauman, T. J., & Higgins, E. T. (2011). Regulatory focus and anxiety: A self-regulatory model of GAD-depression comorbidity. *Personality and Individual Differences*, 50(7), 935-943. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.12.003>
- Kleshchova, O., Rieder, J. K., Grinband, J., & Weierich, M. R. (2019). Resting amygdala connectivity and basal sympathetic tone as markers of chronic hypervigilance. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.036>
- Knouse, L. E., Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2013). Does executive functioning (EF) predict depression in clinic-referred adults?: EF tests vs. Rating scales. *Journal of Affective Disorders*, 145(2), 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.064>
- Koob, G. F., & Colrain, I. M. (2020). Alcohol use disorder and sleep disturbances : A feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 141-165. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0446-0>
- Koster, E. H. W., De Lissnyder, E., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: The impaired disengagement hypothesis. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.08.005>
- Koster, E. H. W., Hoorelbeke, K., Onraedt, T., Owens, M., & Derakshan, N. (2017). Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies. *Clinical Psychology Review*, 53, 79-92. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.02.002>
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F., & Watson, D. (2010). Linking « big » personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136(5), 768-821. <https://doi.org/10.1037/a0020327>
- Kotov, R., Krueger, R. F., & Watson, D. (2018). A paradigm shift in psychiatric classification: The Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry*, 17(1), 24-25. <https://doi.org/10.1002/wps.20478>
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., Brown, T. A., Carpenter, W. T., Caspi, A., Clark, L. A., Eaton, N. R., Forbes, M. K., Forbush, K. T., Goldberg, D., Hasin, D., Hyman, S. E., Ivanova, M. Y., Lynam, D. R., Markon, K., ... Zimmerman, M. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(4), 454-477. <https://doi.org/10.1037/abn0000258>
- Koutsimani, P., Montgomery, A., & Georganta, K. (2019). The Relationship Between Burnout, Depression, and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 10, 284. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00284>
- Kover, S. T., & Atwood, A. K. (2013). Establishing Equivalence : Methodological Progress in Group-matching Design and Analysis. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(1), 3-15. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-118.1.3>
- Kraft, B., Jonassen, R., Heeren, A., Harmer, C., Stiles, T., & Landrø, N. I. (2019). Attention Bias Modification in Remitted Depression Is Associated With Increased Interest and Leads to Reduced Adverse Impact of Anxiety Symptoms and Negative Cognition. *Clinical Psychological Science*, 7(3), 530-544. <https://doi.org/10.1177/2167702618822480>

- Kredlow, M. A., Capozzoli, M. C., Hearon, B. A., Calkins, A. W., & Otto, M. W. (2015). The effects of physical activity on sleep: A meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 38(3), 427-449. <https://doi.org/10.1007/s10865-015-9617-6>
- Kreidler, S. (2018). The meaning profiles of anxiety and depression: Similarities and differences in two age groups. *Cognition and Emotion*, 32(7), 1499-1513. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1311248>
- Krompinger, J. W., & Simons, R. F. (2011). Cognitive inefficiency in depressive undergraduates: Stroop processing and ERPs. *Biological Psychology*, 86(3), 239-246. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.12.004>
- Kuckertz, J. M., Gildebrant, E., Liliequist, B., Karlström, P., Våppling, C., Bodlund, O., Stenlund, T., Hofmann, S. G., Andersson, G., Amir, N., & Carlbring, P. (2014). Moderation and mediation of the effect of attention training in social anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 53, 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.12.003>
- Kuhathasan, N., Dufort, A., MacKillop, J., Gottschalk, R., Minuzzi, L., & Frey, B. N. (2019). The use of cannabinoids for sleep: A critical review on clinical trials. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 27(4), 383-401. <https://doi.org/10.1037/pha0000285>
- Krueger, R. F. (1999). The Structure of Common Mental Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 56(10), 921-926. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.921>
- Kryptos, A. M., Effting, M., Kindt, M., & Beckers, T. (2015). Avoidance learning: a review of theoretical models and recent developments. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 189. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00189>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85, 948-960. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Kuula, L., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Kajantie, E., Eriksson, J. G., Andersson, S., Lano, A., Lahti, J., Wolke, D., & Rääkkönen, K. (2018). Naturally occurring circadian rhythm and sleep duration are related to executive functions in early adulthood. *Journal of Sleep Research*, 27(1), 113-119. <https://doi.org/10.1111/jsr.12581>
- Kwak, S., Kim, S.-Y., Bae, D., Hwang, W.-J., Cho, K. I. K., Lim, K.-O., Park, H.-Y., Lee, T. Y., & Kwon, J. S. (2020). Enhanced Attentional Network by Short-Term Intensive Meditation. *Frontiers in Psychology*, 10, 3073. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.03073>
- Laforest, C. (2017). A la découverte de la théorie des graphes et des algorithmes de graphes. Édition Diffusion Presse Sciences: Les Ulis.
- Lahey, B. B., Applegate, B., Hakes, J. K., Zald, D. H., Hariri, A. R., & Rathouz, P. J. (2012). Is There a General Factor of Prevalent Psychopathology during Adulthood? *Journal of Abnormal Psychology*, 121(4), 971-977. <https://doi.org/10.1037/a0028355>
- Lahey, B. B., Krueger, R. F., Rathouz, P. J., Waldman, I. D., & Zald, D. H. (2017). A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychological Bulletin*, 143(2), 142-186. <https://doi.org/10.1037/bul0000069>
- Landy, L. N., Schneider, R. L., & Arch, J. J. (2015). Acceptance and commitment therapy for the treatment of anxiety disorders: A concise review. *Current Opinion in Psychology*, 2, 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2014.11.004>

- Lannoy, S., Heeren, A., Dormal, V., Billieux, J., & Maurage, P. (2019). Is there room for attentional impairments in binge drinking? A commentary on Carbia et al. (2018). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 58-60. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.006>
- Lannoy, S., Heeren, A., Moyaerts, N., Bruneau, N., Evrard, S., Billieux, J., & Maurage, P. (2017). Differential impairments across attentional networks in binge drinking. *Psychopharmacology*, 234(7), 1059-1068. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4538-4>
- Larson, M. J., Clayson, P. E., & Clawson, A. (2014). Making sense of all the conflict: A theoretical review and critique of conflict-related ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 93(3), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.06.007>
- Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Yan, L. L., Liu, K., & Rathouz, P. J. (2008). Self-reported and measured sleep duration: How similar are they? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(6), 838-845. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318187a7b0>
- Lavoie, S., Polari, A. R., Goldstone, S., Nelson, B., & McGorry, P. D. (2019). Staging model in psychiatry: Review of the evolution of electroencephalography abnormalities in major psychiatric disorders. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(6), 1319-1328. <https://doi.org/10.1111/eip.12792>
- Lawson, G. M., & Farah, M. J. (2017). Executive function as a mediator between SES and academic achievement throughout childhood. *International Journal of Behavioral Development*, 41(1), 94-104. <https://doi.org/10.1177/0165025415603489>
- Lazarov, A., Suarez-Jimenez, B., Levi, O., Coppersmith, D., Lubin, G., Pine, D. S., Bar-Haim, Y., Abend, R., & Neria, Y. (2020). Symptom structure of PTSD and co-morbid depressive symptoms - a network analysis of combat veteran patients. *Psychological medicine*, 50(13), 2154–2170. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002034>
- Lederman, O., Ward, P. B., Firth, J., Maloney, C., Carney, R., Vancampfort, D., Stubbs, B., Kalucy, M., & Rosenbaum, S. (2019). Does exercise improve sleep quality in individuals with mental illness? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 109, 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.004>
- Lee, S., Jang, K.-I., Yoon, S., & Chae, J.-H. (2019). The Efficacy of Miniaturized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(3), 409-414. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.3.409>
- Leelakanok, N., Holcombe, A. L., Lund, B. C., Gu, X., & Schweizer, M. L. (2017). Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*, 57(6), 729-738.e10. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lefebvre, S., Dricot, L., Laloux, P., Gradkowski, W., Desfontaines, P., Evrard, F., Peeters, A., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2015). Neural substrates underlying stimulation-enhanced motor skill learning after stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 1), 149-163. <https://doi.org/10.1093/brain/awu336>
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59–80. <https://doi.org/10.1348/026151003321164627>
- Lema, A., Carvalho, S., Fregni, F., Gonçalves, Ó. F., & Leite, J. (2021). The effects of direct current stimulation and random noise stimulation on attention networks. *Scientific Reports*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85749-7>

- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 69, 51-66. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.06.008>
- Leonard, K., & Abramovitch, A. (2019). Cognitive functions in young adults with generalized anxiety disorder. *European Psychiatry*, 56(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.008>
- Levin, R. L., Heller, W., Mohanty, A., Herrington, J. D., & Miller, G. A. (2007). Cognitive Deficits in Depression and Functional Specificity of Regional Brain Activity. *Cognitive Therapy and Research*, 31(2), 211-233. <https://doi.org/10.1007/s10608-007-9128-z>
- Levinson, C. A., Brosof, L. C., Vanzhula, I., Christian, C., Jones, P., Rodebaugh, T. L., Langer, J. K., White, E. K., Warren, C., Weeks, J. W., Menatti, A., Lim, M. H., & Fernandez, K. C. (2018). Social anxiety and eating disorder comorbidity and underlying vulnerabilities: Using network analysis to conceptualize comorbidity. *International Journal of Eating Disorders*, 51(7), 693-709. <https://doi.org/10.1002/eat.22890>
- Li, L., Zhang, S., Cui, J., Chen, L.-Z., Wang, X., Fan, M., & Wei, G.-X. (2019). Fitness-Dependent Effect of Acute Aerobic Exercise on Executive Function. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00902>
- Li, S. X., Chan, N. Y., Man Yu, M. W., Lam, S. P., Zhang, J., Yan Chan, J. W., Li, A. M., & Wing, Y. K. (2018). Eveningness chronotype, insomnia symptoms, and emotional and behavioural problems in adolescents. *Sleep Medicine*, 47, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.025>
- Liao, A., Walker, R., Carmody, T. J., Cooper, C., Shaw, M. A., Grannemann, B. D., Adams, P., Bruder, G. E., McInnis, M. G., Webb, C. A., Dillon, D. G., Pizzagalli, D. A., Phillips, M. L., Kurian, B. T., Fava, M., Parsey, R. V., McGrath, P. J., Weissman, M. M., & Trivedi, M. H. (2019). Anxiety and anhedonia in depression: Associations with neuroticism and cognitive control. *Journal of Affective Disorders*, 245, 1070-1078. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.072>
- Liebowitz, M. R. (1987). Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 22, 141-173. <https://doi.org/10.1159/000414022>
- Liu, J., Dong, Q., Lu, X., Sun, J., Zhang, L., Wang, M., Liu, B., Ju, Y., Wan, P., Guo, H., Zhao, F., Zhang, X., Zhang, Y., & Li, L. (2020). Influence of comorbid anxiety symptoms on cognitive deficits in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 260, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.091>
- Lilienfeld, S. O., & Strother, A. N. (2020). Psychological measurement and the replication crisis: Four sacred cows. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 61(4), 281-288. <https://doi.org/10.1037/cap0000236>
- Listunova, L., Roth, C., Bartolovic, M., Kienzle, J., Bach, C., Weisbrod, M., & Roesch-Ely, D. (2018). Cognitive Impairment Along the Course of Depression: Non-Pharmacological Treatment Options. *Psychopathology*, 51(5), 295-305. <https://doi.org/10.1159/000492620>
- Liu, J., Liu, B., Wang, M., Ju, Y., Dong, Q., Lu, X., Sun, J., Zhang, L., Guo, H., Zhao, F., Li, W., Zhang, L., Li, Z., Zhang, Y., Liao, M., & Li, L. (2021). Evidence for Progressive Cognitive Deficits in Patients With Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 130. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.627695>
- Lo, O.-Y., van Donkelaar, P., & Chou, L.-S. (2019). Effects of transcranial direct current stimulation over right posterior parietal cortex on attention function in healthy young adults. *The European journal of neuroscience*, 49(12), 1623-1631. <https://doi.org/10.1111/ejn.14349>
- Loas, G., Noisette, C., Legrand, A., & Boyer, P. (2000). Is Anhedonia a Specific Dimension in Chronic Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 495-506. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033468>

- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. In *Inhibitory processes in attention, memory, and language* (p. 189-239). Academic Press.
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 200(1), 52-59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>
- Louie, K., & Glimcher, P. W. (2010). Separating value from choice: delay discounting activity in the lateral intraparietal area. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(16), 5498–5507. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5742-09.2010>
- Lu, H., Liu, Q., Guo, Z., Zhou, G., Zhang, Y., Zhu, X., & Wu, S. (2020). Modulation of Repeated Anodal HD-tDCS on Attention in Healthy Young Adults. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.564447>
- Lückmann, H. C., Jacobs, H. I. L., & Sack, A. T. (2014). The cross-functional role of frontoparietal regions in cognition: Internal attention as the overarching mechanism. *Progress in Neurobiology*, 116, 66-86. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.002>
- Luna, F. G., Román-Caballero, R., Barttfeld, P., Lupiáñez, J., & Martín-Arévalo, E. (2020). A High-Definition tDCS and EEG study on attention and vigilance: Brain stimulation mitigates the executive but not the arousal vigilance decrement. *Neuropsychologia*, 142, 107447. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107447>
- Lunt, L., Bramham, J., Morris, R. G., Bullock, P. R., Selway, R. P., Xenitidis, K., & David, A. S. (2012). Prefrontal cortex dysfunction and 'Jumping to Conclusions': bias or deficit? *Journal of Neuropsychology*, 6(1), 65–78. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02005.x>
- Luria, A.R. (1966). Higher cortical functions in man. Basic Books.
- Luu, K., & Hall, P. A. (2017). Examining the Acute Effects of Hatha Yoga and Mindfulness Meditation on Executive Function and Mood. *Mindfulness*, 8(4), 873-880. <https://doi.org/10.1007/s12671-016-0661-2>
- Lyche, P., Jonassen, R., Stiles, T. C., Ulleberg, P., & Landro, N. I. (2011). Attentional Functions in Major Depressive Disorders With and Without Comorbid Anxiety. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(1), 38-47. <https://doi.org/10.1093/arclin/acq095>
- Macdonald, A. N., Goines, K. B., Novacek, D. M., & Walker, E. F. (2016). Prefrontal mechanisms of comorbidity from a transdiagnostic and ontogenic perspective. *Development and Psychopathology*, 28(4pt1), 1147-1175. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000742>
- MacLeod, C., Koster, E. H. W., & Fox, E. (2009). Whither cognitive bias modification research? Commentary on the special section articles. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(1), 89–99. <https://doi.org/10.1037/a0014878>
- MacPherson, S. E., Gillebert, C. R., Robinson, G. A., & Vallesi, A. (2019). Editorial: Intra- and Inter-individual Variability of Executive Functions: Determinant and Modulating Factors in Healthy and Pathological Conditions. *Frontiers in Psychology*, 10, 432. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00432>
- Malchow, B., Reich-Erkelenz, D., Oertel-Knöchel, V., Keller, K., Hasan, A., Schmitt, A., Scheewe, T. W., Cahn, W., Kahn, R. S., & Falkai, P. (2013). The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(6), 451-467. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0423-2>
- Mannarelli, D., Pauletti, C., Currà, A., Marinelli, L., Corrado, A., Delle Chiaie, R., & Fattapposta, F. (2019). The Cerebellum Modulates Attention Network Functioning: Evidence from a Cerebellar

- Transcranial Direct Current Stimulation and Attention Network Test Study. *The Cerebellum*, 18(3), 457-468. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01014-8>
- Mansell, W. (2019). Transdiagnostic psychiatry goes above and beyond classification. *World Psychiatry*, 18(3), 360-361. <https://doi.org/10.1002/wps.20680>
- Mansell, W., Carey, T., & Tai, S. (2013). A Transdiagnostic Approach to CBT Using Method of Levels Therapy: Distinctive Features. Routledge.
- Mansell, W., Harvey, A., Watkins, E., & Shafran, R. (2009). Conceptual Foundations of the Transdiagnostic Approach to CBT. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 23(1), 6-19. <https://doi.org/10.1891/0889-8391.23.1.6>
- Marchetti, I., Shumake, J., Grahek, I., & Koster, E. H. W. (2018). Temperamental factors in remitted depression: The role of effortful control and attentional mechanisms. *Journal of Affective Disorders*, 235, 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.064>
- Marković, V., Vicario, C. M., Yavari, F., Salehinejad, M. A., & Nitsche, M. A. (2021). A Systematic Review on the Effect of Transcranial Direct Current and Magnetic Stimulation on Fear Memory and Extinction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.655947>
- Marrocco, R. T., & Davidson, M. C. (1998). Neurochemistry of attention. In R. Parasuraman (Ed.), *The attentive brain* (p. 35-50). The MIT Press.
- Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *Journal of Neuroscience*, 24(44), 9985-9992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004>
- Martel, M. M., Pan, P. M., Hoffmann, M. S., Gadelha, A., do Rosário, M. C., Mari, J. J., Manfro, G. G., Miguel, E. C., Paus, T., Bressan, R. A., Rohde, L. A., & Salum, G. A. (2017). A general psychopathology factor (P factor) in children: Structural model analysis and external validation through familial risk and child global executive function. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(1), 137-148. <https://doi.org/10.1037/abn0000205>
- Martin, D. M., Wollny-Huttarsch, D., Nikolin, S., McClintock, S. M., Alonzo, A., Lisanby, S. H., & Loo, C. K. (2020). Neurocognitive subgroups in major depressive disorder. *Neuropsychology*, 34(6), 726-734. <https://doi.org/10.1037/neu0000626>
- Maslach, C., Jackson, S. E., & Leiter, M. P. (1996). Maslach Burnout Inventory: Third edition. In *Evaluating stress: A book of resources* (p. 191-218). Scarecrow Education.
- Matuz, A., Linden, D. van der, Kisander, Z., Hernádi, I., Kázmér, K., & Csathó, Á. (2020). Low Physiological Arousal in Mental Fatigue: Analysis of Heart Rate Variability during Time-on-task, Recovery, and Reactivity. *BioRxiv*, 2020.08.24.264812. <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.264812>
- Maurage, P., Bollen, Z., Masson, N., & D'Hondt, F. (2021). Eye Tracking Studies Exploring Cognitive and Affective Processes among Alcohol Drinkers: A Systematic Review and Perspectives. *Neuropsychology Review*, 31(1), 167-201. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09458-0>
- Maurage, P., de Timary, P., Billieux, J., Collignon, M., & Heeren, A. (2014). Attentional Alterations in Alcohol Dependence Are Underpinned by Specific Executive Control Deficits. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(7), 2105-2112. <https://doi.org/10.1111/acer.12444>
- Maurage, P., Heeren, A., Lahaye, M., Jeanjean, A., Guettat, L., Verellen-Dumoulin, C., Halkin, S., Billieux, J., & Constant, E. (2017). Attentional impairments in Huntington's disease: A specific deficit for the executive conflict. *Neuropsychology*, 31(4), 424-436. <https://doi.org/10.1037/neu0000321>

- Maurage, P., Heeren, A., & Pesenti, M. (2013). Does chocolate consumption really boost Nobel Award chances? The peril of over-interpreting correlations in health studies. *The Journal of Nutrition*, 143(6), 931–933. <https://doi.org/10.3945/jn.113.174813>
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48(8), 830-843. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01036-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01036-2)
- McCallum, S. M., Batterham, P. J., Calae, A. L., Sunderland, M., Carragher, N., & Kazan, D. (2019). Associations of fatigue and sleep disturbance with nine common mental disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 109727.
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9–34. <https://doi.org/10.1037/a0017336>
- McCoy, J. G., & Strecker, R. E. (2011). The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 564-582. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.004>
- McCrae, R. R., & Costa, P. T., Jr. (1995). Trait explanations in personality psychology. *European Journal of Personality*, 9, 231–252. doi:10.1002/per.2410090402
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, 119(1-3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022>
- McEvoy, P. M., & Nathan, P. (2007). Effectiveness of cognitive behavior therapy for diagnostically heterogeneous groups: A benchmarking study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(2), 344–350. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.75.2.344>
- McEvoy, P. M., Salmon, K., Hyett, M. P., Jose, P. E., Gutenbrunner, C., Bryson, K., & Dewhirst, M. (2019). Repetitive Negative Thinking as a Transdiagnostic Predictor of Depression and Anxiety Symptoms in Adolescents. *Assessment*, 26(2), 324–335. <https://doi.org/10.1177/1073191117693923>
- McEvoy, P. M., Watson, H., Watkins, E. R., & Nathan, P. (2013). The relationship between worry, rumination, and comorbidity: Evidence for repetitive negative thinking as a transdiagnostic construct. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 313-320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.014>
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 1-7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190-222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>
- McInerney, S. J., Gorwood, P., & Kennedy, S. H. (2016). Cognition and biomarkers in major depressive disorder: Endophenotype or epiphenomenon? In *Cognitive impairment in major depressive disorder: Clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities* (p. 145-159). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139860567.012>
- McNally, R. J. (2016). Can network analysis transform psychopathology? *Behaviour Research and Therapy*, 86, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.06.006>

- McNally, R. J., Heeren, A., & Robinaugh, D. J. (2017). A Bayesian network analysis of posttraumatic stress disorder symptoms in adults reporting childhood sexual abuse. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(sup3), 1341276. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1341276>
- McNally, R. J., Mair, P., Mugno, B. L., & Riemann, B. C. (2017). Co-morbid obsessive-compulsive disorder and depression: A Bayesian network approach. *Psychological Medicine*, 47(7), 1204–1214. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003287>
- Medina, J., & Cason, S. (2017). No evidential value in samples of transcranial direct current stimulation (tDCS) studies of cognition and working memory in healthy populations. *Cortex*, 94, 131–141. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.06.021>
- Meeusen, R., Watson, P., Hasegawa, H., Roelands, B., & Piacentini, M. F. (2006). Central fatigue: The serotonin hypothesis and beyond. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 36(10), 881-909. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636100-00006>
- Melaragno, A., Spera, V., & Bui, E. (2020). Psychopharmacology of Anxiety Disorders. In E. Bui, M. E. Charney, & A. W. Baker (Éds.), *Clinical Handbook of Anxiety Disorders: From Theory to Practice* (p. 251-267). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30687-8_13
- Mellick, W. H., Mills, J. A., Kroska, E. B., Calarge, C. A., Sharp, C., & Dindo, L. N. (2019). Experiential Avoidance Predicts Persistence of Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder in Late Adolescence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(6), 18m12265. <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12265>
- Mervis, C. B., & Klein-Tasman, B. P. (2004). Methodological issues in group-matching designs : Alpha levels for control variable comparisons and measurement characteristics of control and target variables. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(1), 7-17. <https://doi.org/10.1023/b:jadd.0000018069.69562.b8>
- Mervis, C. B., & Robinson, B. F. (1999). Methodological issues in cross-syndrome comparisons : Matching procedures, sensitivity (Se), and specificity (Sp). *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 64(1), 115-130; discussion 131-139. <https://doi.org/10.1111/1540-5834.00011>
- Michael, T., Zetsche, U., & Margraf, J. (2007). Epidemiology of anxiety disorders. *Epidemiology and Pharmacology*, 6(4), 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2007.01.007>
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Lagarde, S., Barkate, G., Dufournet, B., Besancon, C., Trébuchon-Da Fonseca, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Bonini, F., & McGonigal, A. (2016). Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 57(Pt A), 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>
- Miler, J. A., Meron, D., Baldwin, D. S., & Garner, M. (2017). The Effect of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation on Attention Network Function in Healthy Volunteers: TDCS and Attention Network Function. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(4), 355-361. <https://doi.org/10.1111/ner.12629>
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & 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 4. Neurostimulation Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 61(9), 561-575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>

- Milham, M. P., & Banich, M. T. (2005). Anterior cingulate cortex: an fMRI analysis of conflict specificity and functional differentiation. *Human Brain Mapping*, 25(3), 328–335. <https://doi.org/10.1002/hbm.20110>
- Milham, M. P., Banich, M. T., Claus, E. D., & Cohen, N. J. (2003). Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *NeuroImage*, 18(2), 483–493. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(02\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(02)00050-2)
- Milham, M. P., Banich, M. T., Webb, A., Barad, V., Cohen, N. J., Wszalek, T., & Kramer, A. F. (2001). The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 467–473. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(01\)00076-3](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(01)00076-3)
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Minichino, A., Bersani, F. S., Spagnoli, F., Corrado, A., De Michele, F., Calò, W. K., Primavera, M., Yang, B., Bernabei, L., Macrì, F., Vergnani, L., Biondi, M., & Delle Chiaie, R. (2014). Prefronto-Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Improves Sleep Quality in Euthymic Bipolar Patients: A Brief Report. *Behavioural Neurology*, 2014, e876521. <https://doi.org/10.1155/2014/876521>
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623–1629. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>
- Mischel, W., Shoda, Y., & Rodriguez, M. I. (1989). Delay of gratification in children. *Science*, 244(4907), 933–938. <https://doi.org/10.1126/science.2658056>
- Mischel, W., Ayduk, O., Berman, M. G., Casey, B. J., Gotlib, I. H., Jonides, J., Kross, E., Teslovich, T., Wilson, N. L., Zayas, V., & Shoda, Y. (2011). 'Willpower' over the life span: decomposing self-regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(2), 252–256. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq081>
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8–14. <https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moffa, G., Catone, G., Kuipers, J., Kuipers, E., Freeman, D., Marwaha, S., & Bebbington, P. (2017). Using directed acyclic graphs in epidemiological research in psychosis: An analysis of the role of bullying in psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43, 1273–1279. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx013>
- Moffitt, T. E., Harrington, H., Caspi, A., Kim-Cohen, J., Goldberg, D., Gregory, A. M., & Poulton, R. (2007). Depression and generalized anxiety disorder: Cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 651–660. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.651>
- Mogg, K., McNamara, J., Powys, M., Rawlinson, H., Seiffer, A., & Bradley, B. P. (2000). Selective attention to threat: A test of two cognitive models of anxiety. *Cognition and Emotion*, 14(3), 375–399. <https://doi.org/10.1080/026999300378888>

- Mogg, K., Millar, N., & Bradley, B. P. (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology, 109*(4), 695–704. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.109.4.695>
- Mogoşe, C., David, D., & Koster, E. H. W. (2014). Clinical Efficacy of Attentional Bias Modification Procedures: An Updated Meta-Analysis: Clinical Efficacy of Attention Retraining. *Journal of Clinical Psychology, 70*(12), 1133-1157. <https://doi.org/10.1002/jclp.22081>
- Mojtabai, R., Olfson, M., Sampson, N. A., Jin, R., Druss, B., Wang, P. S., Wells, K. B., Pincus, H. A., & Kessler, R. C. (2011). Barriers to mental health treatment: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine, 41*(8), 1751-1761. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002291>
- Mojtabai, R., Stuart, E. A., Hwang, I., Eaton, W. W., Sampson, N., & Kessler, R. C. (2015). Long-Term Effects of Mental disorders on Educational Attainment In the National Comorbidity Survey Ten-Year Follow-up. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 50*(10), 1577-1591. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1083-5>
- Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 121*(12), 2165-2171. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.033>
- Mondino, M., Bennabi, D., Poulet, E., Galvao, F., Brunelin, J., & Haffen, E. (2014). Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *The World Journal of Biological Psychiatry, 15*(4), 261-275. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.876514>
- Monnart, A., Vanderhasselt, M.-A., Schroder, E., Campanella, S., Fontaine, P., & Kornreich, C. (2019). Treatment of Resistant Depression: A Pilot Study Assessing the Efficacy of a tDCS-Mindfulness Program Compared With a tDCS-Relaxation Program. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 730. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00730>
- Mor, N., & Daches, S. (2015). Ruminative Thinking: Lessons Learned From Cognitive Training. *Clinical Psychological Science, 3*(4), 574-592. <https://doi.org/10.1177/2167702615578130>
- Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J., Sood, R., & Brink, D. (1999). Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA, 281*(11), 991-999. <https://doi.org/10.1001/jama.281.11.991>
- Moriya, J., & Tanno, Y. (2009). Dysfunction of attentional networks for non-emotional processing in negative affect. *Cognition and Emotion, 23*(6), 1090–1105. <https://doi.org/10.1080/02699930802335018>
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology, 81*(2), 111–121. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1990.tb02349.x>
- Mosayebi Samani, M., Agboada, D., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2020). Probing the relevance of repeated cathodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex for prolongation of after-effects. *The Journal of Physiology, 598*(4), 805–816. <https://doi.org/10.1113/JP278857>
- Movahed, F. S., Goradel, J. A., Pouresmali, A., & Mowlaie, M. (2018). Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation on Worry, Anxiety, and Depression in Generalized Anxiety Disorder: A Randomized, Single-Blind Pharmacotherapy and Sham-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences, 12*(2). <https://doi.org/10.5812/ijpbs.11071>

- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., McLaughlin, E. N., & Lawrence, M. A. (2011). Alerting, orienting, and executive attention in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 15(4), 310-320. <https://doi.org/10.1177/1087054710366384>
- Munakata, Y., Herd, S. A., Chatham, C. H., Depue, B. E., Banich, M. T., & O'Reilly, R. C. (2011). A unified framework for inhibitory control. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 453-459. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.011>
- Muris, P., Roelofs, J., Rassin, E., Franken, I., & Mayer, B. (2005). Mediating effects of rumination and worry on the links between neuroticism, anxiety and depression. *Personality and Individual Differences*, 39(6), 1105-1111. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.04.005>
- Murphy, C. F., & Alexopoulos, G. S. (2006). Attention Network Dysfunction and Treatment Response of Geriatric Depression. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 28(1), 96-100. <https://doi.org/10.1080/13803390490918101>
- Murphy, F. C., Michael, A., & Sahakian, B. J. (2012). Emotion modulates cognitive flexibility in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 42(7), 1373-1382. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002418>
- Nader, D., & Gowing, L. (2020). Is Long-Term Benzodiazepine Use a Risk Factor for Cognitive Decline? Results of a Systematic Review. *Journal of Addiction*, 2020, e1569456. <https://doi.org/10.1155/2020/1569456>
- Naglieri, J. A., & Goldstein, S. (2014). Assessment of Executive Function Using Rating Scales: Psychometric Considerations. In S. Goldstein & J. A. Naglieri (Éds.), *Handbook of Executive Functioning* (p. 159-170). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8106-5_10
- Naismith, S. L., Diamond, K., Carter, P. E., Norrie, L. M., Redoblado-Hodge, M. A., Lewis, S. J. G., & Hickie, I. B. (2011). Enhancing memory in late-life depression: The effects of a combined psychoeducation and cognitive training program. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(3), 240-248. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181dba587>
- Najmi, S., Amir, N., Frosio, K. E., & Ayers, C. (2014). The effects of cognitive load on attention control in subclinical anxiety and generalised anxiety disorder. *Cognition and Emotion*, 29(7), 1210-1223. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.975188>
- Nasiri, F., Mashhadi, A., Bigdeli, I., Chamanabad, A. G., & Ellard, K. K. (2020). Augmenting the unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders with transcranial direct current stimulation in individuals with generalized anxiety disorder and comorbid depression: A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 262, 405-413. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.064>
- Ndeti, D., Musyimi, C., Tele, A., Musau, A., Gitonga, I., & Mutiso, V. (2018). Psychological Well-Being and Social Functioning Across the Cancer Stages: Implications for Palliative Care. *Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care*, 14(2-3), 194-208. <https://doi.org/10.1080/15524256.2018.1472718>
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(1), 1-17. <https://doi.org/10.3758/cabn.7.1.1>
- Nef, F., Philippot, P., & Verhofstadt, L. (2012). L'approche processuelle en évaluation et intervention cliniques: Une approche psychologique intégrée. *Revue Francophone de Clinique Comportementale et Cognitive*, 17, 1-35. <http://hdl.handle.net/2078.1/129174>
- Nejati, V., Salehinejad, M. A., & Nitsche, M. A. (2018). Interaction of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex (l-DLPFC) and Right Orbitofrontal Cortex (OFC) in Hot and Cold Executive Functions:

- Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuroscience*, 369, 109-123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.10.042>
- Nettle, D., & Bateson, M. (2012). The evolutionary origins of mood and its disorders. *Current Biology*, 22(17), R712-721. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.020>
- Newby, J. M., McKinnon, A., Kuyken, W., Gilbody, S., & Dalgleish, T. (2015). Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clinical Psychology Review*, 40, 91–110. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.002>
- Newland, P., & Bettencourt, B. A. (2020). Effectiveness of mindfulness-based art therapy for symptoms of anxiety, depression, and fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 41, 101246. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101246>
- Newman, M. G., Przeworski, A., Fisher, A. J., & Borkovec, T. D. (2010). Diagnostic Comorbidity in Adults With Generalized Anxiety Disorder: Impact of Comorbidity on Psychotherapy Outcome and Impact of Psychotherapy on Comorbid Diagnoses. *Behavior Therapy*, 41(1), 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2008.12.005>
- Ney, L. J., Vicario, C. M., Nitsche, M. A., & Felmingham, K. L. (2021). Timing matters: Transcranial direct current stimulation after extinction learning impairs subsequent fear extinction retention. *Neurobiology of Learning and Memory*, 177, 107356. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107356>
- Nikolin, S., Tan, Y. Y., Schwaab, A., Moffa, A., Loo, C. K., & Martin, D. (2021). An investigation of working memory deficits in depression using the n-back task: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 284, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.084>
- Nikolova, Y. S., Bogdan, R., Brigidi, B. D., & Hariri, A. R. (2012). Ventral striatum reactivity to reward and recent life stress interact to predict positive affect. *Biological Psychiatry*, 72(2), 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.014>
- Niles, A. N., Dour, H. J., Stanton, A. L., Roy-Byrne, P. P., Stein, M. B., Sullivan, G., Sherbourne, C. D., Rose, R. D., & Craske, M. G. (2015). Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(2), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.018>
- Niogi, S., Mukherjee, P., Ghajar, J., & McCandliss, B. D. (2010). Individual Differences in Distinct Components of Attention are Linked to Anatomical Variations in Distinct White Matter Tracts. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4, 2. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.002.2010>
- Nissim, N. R., O'Shea, A., Indahlastari, A., Kraft, J. N., von Mering, O., Aksu, S., Porges, E., Cohen, R., & Woods, A. J. (2019). Effects of transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on functional connectivity of the working memory network in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 340. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00340>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553(Pt 1), 293-301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitschke, J. B., Heller, W., Imig, J. C., McDonald, R. P., & Miller, G. A. (2001). Distinguishing Dimensions of Anxiety and Depression. *Cognitive Therapy and Research*, 25(1), 1-22. <https://doi.org/10.1023/A:1026485530405>

- Nitschke, J. B., & Mackiewicz, K. L. (2005). Prefrontal and Anterior Cingulate Contributions to Volition in Depression. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 67, p. 73-94). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)67003-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)67003-1)
- Nitsche, Michael A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300517>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nock, M., Hwang, I., Sampson, N., & Kessler, R. (2010). Mental Disorders, Comorbidity and Suicidal Behavior: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 868-876. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.29>
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 504-511. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.3.504>
- Nolen-Hoeksema, S., & Watkins, E. R. (2011). A Heuristic for Developing Transdiagnostic Models of Psychopathology: Explaining Multifinality and Divergent Trajectories. *Perspectives on Psychological Science*, 6(6), 589-609. <https://doi.org/10.1177/1745691611419672>
- Norris, G., & Tate, R. L. (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, Concurrent and Construct Validity. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10(1), 33-45. <https://doi.org/10.1080/096020100389282>
- Nyongesa, M. K., Ssewanyana, D., Mutua, A. M., Chongwo, E., Scerif, G., Newton, C. R. J. C., & Abubakar, A. (2019). Assessing Executive Function in Adolescence: A Scoping Review of Existing Measures and Their Psychometric Robustness. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00311>
- Oathes, D. J., Patenaude, B., Schatzberg, A. F., & Etkin, A. (2015). Neurobiological Signatures of Anxiety and Depression in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, 77(4), 385-393. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.006>
- Oei, N. Y. L., Everaerd, W. T. a. M., Elzinga, B. M., van Well, S., & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: An association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress*, 9(3), 133-141. <https://doi.org/10.1080/10253890600965773>
- Oertel-Knöchel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Tesky, V., Ademmer, K., Prvulovic, D., Banzer, W., Zopf, Y., Schmitt, A., & Hänsel, F. (2014). Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(7), 589-604. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>
- Ohn, S. H., Park, C.-I., Yoo, W.-K., Ko, M.-H., Choi, K. P., Kim, G.-M., Lee, Y. T., & Kim, Y.-H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*, 19(1), 43-47. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd>
- Okasha, A., & Okasha, T. (2000). Notes on mental disorders in Pharaonic Egypt. *History of Psychiatry*, 11(44), 413-424. <https://doi.org/10.1177/0957154X0001104406>
- Olfson, M., Mojtabai, R., Merikangas, K. R., Compton, W. M., Wang, S., Grant, B. F., & Blanco, C. (2017). Reexamining associations between mania, depression, anxiety and substance use disorders: Results from a prospective national cohort. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 235-241. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.64>

- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: A selective review. *Journal of Affective Disorders*, 104(1-3), 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.023>
- Opsahl, T., Agneessens, F., & Skvoretz, J. (2010). Node centrality in weighted networks: Generalizing degree and shortest paths. *Social Networks*, 32(3), 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2010.03.006>
- Ormel, J., Jeronimus, B. F., Kotov, R., Riese, H., Bos, E. H., Hankin, B., Rosmalen, J. G. M., & Oldehinkel, A. J. (2013). Neuroticism and common mental disorders: Meaning and utility of a complex relationship. *Clinical Psychology Review*, 33(5), 686-697. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.04.003>
- Ormel, J., Bastiaansen, A., Riese, H., Bos, E. H., Servaas, M., Ellenbogen, M., Rosmalen, J. G. M., & Aleman, A. (2013). The biological and psychological basis of neuroticism: Current status and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(1), 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.004>
- O'Rourke, E. J., Halpern, L. F., & Vaysman, R. (2020). Examining the Relations Among Emerging Adult Coping, Executive Function, and Anxiety. *Emerging Adulthood*, 8(3), 209-225. <https://doi.org/10.1177/2167696818797531>
- Ossola, P., Ferrari, M., Lucarini, V., Gerra, M. L., Tonna, M., De Panfilis, C., & Marchesi, C. (2018). Role of the attentional networks in the psychopathology of bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28, S73-S74. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.106>
- Pace-Schott, E. F., Germain, A., & Milad, M. R. (2015). Sleep and REM sleep disturbance in the pathophysiology of PTSD: The role of extinction memory. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 5, 3. <https://doi.org/10.1186/s13587-015-0018-9>
- Pacheco-Unguetti, A. P., Acosta, A., Marqués, E., & Lupiáñez, J. (2011). Alterations of the attentional networks in patients with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(7), 888-895. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.04.010>
- Pacheco-Unguetti, A. P., Acosta, A., Callejas, A., & Lupiáñez, J. (2010). Attention and anxiety: different attentional functioning under state and trait anxiety. *Psychological Science*, 21(2), 298-304. <https://doi.org/10.1177/0956797609359624>
- Palapinyo, S., Methaneethorn, J., & Leelakanok, N. (2021). Association between polypharmacy and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. <https://doi.org/10.1002/jppr.1749>
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Kumar, R., & Fossella, J. (2005). Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological Science*, 16(3), 200-207. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.00804.x>
- Park-Lee, E., Lipari, R.N., Hedden, S.L., Copello, E.A.P., & Kroutil, L.A. (2016). Receipt of services for substance use and mental health issues among adults: Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. *NSDUH Data Review*. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-ServiceUseAdult-2015/NSDUH-ServiceUseAdult-2015.htm>
- Parsons, S., Kruijt, A.-W., & Fox, E. (2016). A Cognitive Model of Psychological Resilience. *Journal of Experimental Psychopathology*, 7(3), 296-310. <https://doi.org/10.5127/jep.053415>
- Parsons, T. D., Carlew, A. R., Magtoto, J., & Stonecipher, K. (2017). The potential of function-led virtual environments for ecologically valid measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation*, 27(5), 777-807. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1109524>

- Pattyn, N., Van Cutsem, J., Dessy, E., & Mairesse, O. (2018). Bridging Exercise Science, Cognitive Psychology, and Medical Practice: Is “Cognitive Fatigue” a Remake of “The Emperor’s New Clothes”? *Frontiers in Psychology*, 9, 1246. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01246>
- Paul, E. S., & Mendl, M. T. (2018). Animal emotion: Descriptive and prescriptive definitions and their implications for a comparative perspective. *Applied Animal Behaviour Science*, 205, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2018.01.008>
- Pauls, F., Petermann, F., & Lepach, A. C. (2015). Episodic memory and executive functioning in currently depressed patients compared to healthy controls. *Cognition & Emotion*, 29(3), 383–400. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.915208>
- Pearce, N. (2016). Analysis of matched case-control studies. *BMJ*, 352, i969. <https://doi.org/10.1136/bmj.i969>
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1135–1142. <https://doi.org/10.1002/da.20755>
- Pekna, M., Pekny, M., & Nilsson, M. (2012). Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *Stroke*, 43(10), 2819-2828. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.654228>
- Pelissolo, A. & Hamdani, N. (2018). 17. Dépression et troubles anxieux. Dans : Frank Bellivier éd., *Actualités sur les maladies dépressives* (pp. 179-186). Cachan: Lavoisier.
- Perverseff, R. S., Beshai, S., & Dimova, M. (2020). First episode indices associated with lifetime chronicity of depression among formerly depressed participants: An exploratory study. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)*, 29(6), 677-683. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1322181>
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Petrides M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1456), 781–795. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1631>
- Pettersson, E., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2016). Common psychiatric disorders share the same genetic origin: A multivariate sibling study of the Swedish population. *Molecular Psychiatry*, 21(5), 717-721. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.116>
- Philippot, P. (2016). Démeler l’écheveau des processus psychologiques en psychopathologie. In *L’approche transdiagnostique en psychopathologie: Alternatives aux classifications nosographiques et perspectives thérapeutiques*. (J.-L. Monestès&C. Baeyens (Eds.), p. 30-60). Dunod.
- Philippot, P., & Agrigoroaei, S. (2017). Repetitive thinking, executive functioning, and depressive mood in the elderly. *Aging & Mental Health*, 21(11), 1192–1196. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1211619>
- Philippot, P., Bouvard, M., Baeyens, C., & Dethier, V. (2019). Case conceptualization from a process-based and modular perspective: Rationale and application to mood and anxiety disorders. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 26(2), 175-190. <https://doi.org/10.1002/cpp.2340>
- Piccirillo, J. F., Sasaki, C. T., Wells, C. K., & Feinstein, A. R. (1994). New Clinical Severity Staging System for Cancer of the Larynx: Five-Year Survival Rates. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 103(2), 83-92. <https://doi.org/10.1177/000348949410300201>
- Pillai, V., Steenburg, L. A., Ciesla, J. A., Roth, T., & Drake, C. L. (2014). A seven day actigraphy-based study of rumination and sleep disturbance among young adults with depressive symptoms.

-
- Journal of Psychosomatic Research*, 77(1), 70-75.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.05.004>
- Piovesana, A. M., Ross, S., Whittingham, K., Ware, R. S., & Boyd, R. N. (2015). Stability of executive functioning measures in 8-17-year-old children with unilateral cerebral palsy. *The Clinical Neuropsychologist*, 29(1), 133-149. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.999125>
- Plessow, F., Kiesel, A., & Kirschbaum, C. (2012). The stressed prefrontal cortex and goal-directed behaviour: Acute psychosocial stress impairs the flexible implementation of task goals. *Experimental Brain Research*, 216(3), 397-408. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2943-1>
- Poletti, M., Gebhardt, E., & Raballo, A. (2021). Developmental dynamic interplay between executive functions and psychotic risk. *Applied Neuropsychology: Child*, 10(2), 194-197. <https://doi.org/10.1080/21622965.2019.1641096>
- Posnizovskiy, P., & Gofman, A. (2017). Cognitive status and addiction denial in the early stages of alcohol addiction. *European Psychiatry*, 41(S1), s874-s874. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1759>
- Poppa, T., Witte, S., Vanderhasselt, M.-A., Bechara, A., & Baeken, C. (2020). Theta-burst stimulation and frontotemporal regulation of cardiovascular autonomic outputs: The role of state anxiety. *International Journal of Psychophysiology*, 149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.12.011>
- Porter, R. J., Bourke, C., & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(2), 115-128. <https://doi.org/10.1080/00048670601109881>
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32(1), 3-25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>
- Posner, M. I. (2016). Orienting of attention: Then and now. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 69(10), 1864-1875. <https://doi.org/10.1080/17470218.2014.937446>
- Posner, M. I., & DiGirolamo, G. J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control. In R. Parasuraman (Ed.), *The attentive brain* (p. 401-423). The MIT Press.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2007). Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 1-23. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085516>
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., & Ghassemzadeh, H. (2019). Restoring Attention Networks. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(1), 139-143.
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., & Voelker, P. (2016). Developing brain networks of attention. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(6), 720-724. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000413>
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Voelker, P. (2012). Control networks and neuromodulators of early development. *Developmental Psychology*, 48(3), 827-835. <https://doi.org/10.1037/a0025530>
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Voelker, P. (2014). Developing Attention: Behavioral and Brain Mechanisms. *Advances in Neuroscience*, 2014, 405094. <https://doi.org/10.1155/2014/405094>
- Preiss, M., Kramská, L., Dockalová, E., Holubová, M., & KucEROVÁ, H. (2010). Attentional networks in euthymic patients with unipolar depression. *European Psychiatry*, 25(2), 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.08.007>

- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Sos, P., Stepankova, H., & Cermakova, R. (2010). Cognitive deficits in hospitalized and never hospitalized remitted unipolar depressive patients. *The European Journal of Psychiatry*, 24(3), 129-135.
- Price, Rosen, D., Siegle, G. J., Ladouceur, C. D., Tang, K., Allen, K. B., Ryan, N. D., Dahl, R. E., Forbes, E. E., & Silk, J. S. (2016). From anxious youth to depressed adolescents: Prospective prediction of 2-year depression symptoms via attentional bias measures. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(2), 267–278. <https://doi.org/10.1037/abn0000127>
- Priori, A., Mameli, F., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Tiriticco, M., Mrakic-Spota, S., Ferrucci, R., Zago, S., Polezzi, D., & Sartori, G. (2008). Lie-Specific Involvement of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Deception. *Cerebral Cortex*, 18(2), 451-455. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm088>
- Qaseem, A., Kansagara, D., Forciea, M. A., Cooke, M., Denberg, T. D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. (2016). Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 165(2), 125-133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>
- Querstret, D., Cropley, M., Kruger, P., & Heron, R. (2016). Assessing the effect of a Cognitive Behaviour Therapy (CBT)-based workshop on work-related rumination, fatigue, and sleep. *European Journal of Work and Organizational Psychology*, 25(1), 50-67. <https://doi.org/10.1080/1359432X.2015.1015516>
- Quigley, L., Wright, C. A., Dobson, K. S., & Sears, C. R. (2017). Measuring Attentional Control Ability or Beliefs? Evaluation of the Factor Structure and Convergent Validity of the Attentional Control Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 39(4), 742-754. <https://doi.org/10.1007/s10862-017-9617-7>
- Quinn, M. E., & Joormann, J. (2015). Control when it counts: Change in executive control under stress predicts depression symptoms. *Emotion*, 15(4), 522-530. <https://doi.org/10.1037/emo0000089>
- Quinn, M. E., & Joormann, J. (2020). Executive control under stress: Relation to reappraisal ability and depressive symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 103634. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103634>
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive function. In *Methodology of frontal and executive function* (p. 1-38). Psychology Press Ltd.
- Raven J. (2000). The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. *Cognitive psychology*, 41(1), 1–48. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0735>
- Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(5), 367–379. <https://doi.org/10.1038/nrn1903>
- Razza, L. B., Palumbo, P., Moffa, A. H., Carvalho, A. F., Solmi, M., Loo, C. K., & Brunoni, A. R. (2020). A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depression and Anxiety*, 37(7), 594-608. <https://doi.org/10.1002/da.23004>
- Reato, D., Gasca, F., Datta, A., Bikson, M., Marshall, L., & Parra, L. C. (2013). Transcranial Electrical Stimulation Accelerates Human Sleep Homeostasis. *PLoS Computational Biology*, 9(2), e1002898. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002898>
- Reed, J., & Ones, D. S. (2006). The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. *Psychology of Sport and Exercise*, 7(5), 477-514. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2005.11.003>
- Reeves, J. W., & Fisher, A. J. (2020). An Examination of Idiographic Networks of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Journal of Traumatic Stress*, 33(1), 84–95. <https://doi.org/10.1002/jts.22491>

- Reimann, Z., Miller, J. R., Dahle, K. M., Hooper, A. P., Young, A. M., Goates, M. C., Magnusson, B. M., & Crandall, A. (2020). Executive functions and health behaviors associated with the leading causes of death in the United States: A systematic review. *Journal of Health Psychology, 25*(2), 186-196. <https://doi.org/10.1177/1359105318800829>
- Reinholdt-Dunne, M. L., Mogg, K., Benson, V., Bradley, B. P., Hardin, M. G., Liversedge, S. P., Pine, D. S., & Ernst, M. (2012). Anxiety and selective attention to angry faces: An antisaccade study. *Journal of Cognitive Psychology, 24*(1), 54–65. <https://doi.org/10.1080/20445911.2011.560111>
- Reinholdt-Dunne, M. L., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2009). Effects of anxiety and attention control on processing pictorial and linguistic emotional information. *Behaviour Research and Therapy, 47*(5), 410-417. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.01.012>
- Reinholdt-Dunne, M. L., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2013). Attention control: Relationships between self-report and behavioural measures, and symptoms of anxiety and depression. *Cognition and Emotion, 27*(3), 430-440. <https://doi.org/10.1080/02699931.2012.715081>
- Reneses, B., Aguera-Ortiz, L., Sevilla-Llewellyn-Jones, J., Carrillo, A., Argudo, I., Regatero, M. J., López-Micó, C., Fuentes, M., & Palomo, T. (2020). Staging of depressive disorders: Relevance of resistance to treatment and residual symptoms. *Journal of Psychiatric Research, 129*, 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.07.022>
- Renison, B., Ponsford, J., Testa, R., Richardson, B., & Brownfield, K. (2012). The ecological and construct validity of a newly developed measure of executive function: The Virtual Library Task. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 18*(3), 440-450. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001883>
- Renner, K.-H., Hock, M., Bergner-Köther, R., & Laux, L. (2018). Differentiating anxiety and depression: The State-Trait Anxiety-Depression Inventory. *Cognition and Emotion, 32*(7), 1409–1423. <https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1266306>
- Rezaei, M., Shariat Bagheri, M. M., & Ahmadi, M. (2021). Clinical and demographic predictors of response to anodal tDCS treatment in major depression disorder (MDD). *Journal of Psychiatric Research, 138*, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.047>
- Rhemtulla, M., Fried, E. I., Aggen, S. H., Tuerlinckx, F., Kendler, K. S., & Borsboom, D. (2016). Network analysis of substance abuse and dependence symptoms. *Drug and Alcohol Dependence, 161*, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.005>
- Richards, H. J., Benson, V., Donnelly, N., & Hadwin, J. A. (2014). Exploring the function of selective attention and hypervigilance for threat in anxiety. *Clinical Psychology Review, 34*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.10.006>
- Ridley, M., Rao, G., Schilbach, F., & Patel, V. (2020). Poverty, depression, and anxiety: Causal evidence and mechanisms. *Science, 370*(6522). <https://doi.org/10.1126/science.aay0214>
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., ... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research, 26*(6), 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Riskind, J. H., Black, D., & Shahar, G. (2010). Cognitive vulnerability to anxiety in the stress generation process: Interaction between the Looming Cognitive Style and Anxiety Sensitivity. *Journal of Anxiety Disorders, 24*(1), 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.09.007>
- Rivera-Urbina, N., Nitsche, M., & Molero-Chamizo, A. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the Context of Sleep and Insomnia. *Journal of Sleep Medicine and Disorders, 1060*.

- Roberts, A. L., Sumner, J. A., Koenen, K. C., Kubzansky, L. D., Grodstein, F., Rich-Edwards, J., & Weisskopf, M. G. (2020). Childhood Abuse and Cognitive Function in a Large Cohort of Middle-Aged Women. *Child Maltreatment*, 1077559520970647. <https://doi.org/10.1177/1077559520970647>
- Robertson, I. H. (1999). Cognitive rehabilitation: Attention and neglect. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(10), 385-393. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(99\)01378-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(99)01378-9)
- Robertson, I. H., Tegnér, R., Tham, K., Lo, A., & Nimmo-Smith, I. (1995). Sustained attention training for unilateral neglect: Theoretical and rehabilitation implications. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(3), 416-430. <https://doi.org/10.1080/01688639508405133>
- Robinaugh, D. J., Millner, A. J., & McNally, R. J. (2016). Identifying highly influential nodes in the complicated grief network. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(6), 747-757. <https://doi.org/10.1037/abn0000181>
- Roca, M., Parr, A., Thompson, R., Woolgar, A., Torralva, T., Antoun, N., Manes, F., & Duncan, J. (2010). Executive function and fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(1), 234-247. <https://doi.org/10.1093/brain/awp269>
- Rochat, L., Maurage, P., Heeren, A., & Billieux, J. (2019). Let's Open the Decision-Making Umbrella: A Framework for Conceptualizing and Assessing Features of Impaired Decision Making in Addiction. *Neuropsychology Review*, 29(1), 27-51. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9387-3>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029-2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Roelofs, J., Huibers, M., Peeters, F., Arntz, A., & van Os, J. (2008). Rumination and worrying as possible mediators in the relation between neuroticism and symptoms of depression and anxiety in clinically depressed individuals. *Behaviour Research and Therapy*, 46(12), 1283-1289. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.10.002>
- Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124(2), 207-231. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.124.2.207>
- Romer, A. L., Knodt, A. R., Houts, R., Brigidi, B. D., Moffitt, T. E., Caspi, A., & Hariri, A. R. (2018). Structural Alterations within Cerebellar Circuitry Are Associated with General Liability for Common Mental Disorders. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 1084-1090. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.57>
- Rose, E. J., & Ebmeier, K. P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90(2-3), 149-161. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.003>
- Rothbart, M. K., Sheese, B. E., Rueda, M. R., & Posner, M. I. (2011). Developing Mechanisms of Self-Regulation in Early Life. *Emotion review*, 3(2), 207-213. <https://doi.org/10.1177/1754073910387943>
- Roy, L. B., Sparing, R., Fink, G. R., & Hesse, M. D. (2015). Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC. *Neuropsychologia*, 74, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.028>
- Ruggero, C. J., Kotov, R., Hopwood, C. J., First, M., Clark, L. A., Skodol, A. E., Mullins-Sweatt, S. N., Patrick, C. J., Bach, B., Cicero, D. C., Docherty, A., Simms, L. J., Bagby, R. M., Krueger, R. F., Callahan, J. L., Chmielewski, M., Conway, C. C., De Clercq, B., Dornbach-Bender, A., Eaton, N. R., ... Zimmermann, J. (2019). Integrating the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) into clinical practice. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(12), 1069-1084. <https://doi.org/10.1037/ccp0000452>

- Rusch, H. L., Rosario, M., Levison, L. M., Olivera, A., Livingston, W. S., Wu, T., & Gill, J. M. (2019). The effect of mindfulness meditation on sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1445(1), 5-16. <https://doi.org/10.1111/nyas.13996>
- Ruscio, A. M., Gentes, E. L., Jones, J. D., Hallion, L. S., Coleman, E. S., & Swendsen, J. (2015). Rumination predicts heightened responding to stressful life events in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(1), 17-26. <https://doi.org/10.1037/abn0000025>
- Ruscio, A. M., Hallion, L. S., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., Borges, G., Bromet, E. J., Bunting, B., Caldas de Almeida, J. M., Demyttenaere, K., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hinkov, H., Hu, C., ... Scott, K. M. (2017). Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 465. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Sadat-Shirazi, M.-S., Ashabi, G., Babhadiashar, N., Bahrami Hessari, M., Vouseoghi, N., & Zarrindast, M.-R. (2018). Executive functions are related to serum testosterone and basal metabolism rate fluctuation but not lymphocyte dopamine receptor expression in the young healthy participants. *Physiology and Pharmacology*, 22(1), 1-10.
- Saebipour, M. R., Joghataei, M. T., Yoonessi, A., Sadeghniai-Haghighi, K., Khalighinejad, N., & Khademi, S. (2015). Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: A pilot study. *Journal of Sleep Research*, 24(5), 518-525. <https://doi.org/10.1111/jsr.12301>
- Saeed, S. A., Cunningham, K., & Bloch, R. M. (2019). Depression and Anxiety Disorders: Benefits of Exercise, Yoga, and Meditation. *American Family Physician*, 99(10), 620-627.
- Sagliano, L., Atripaldi, D., De Vita, D., D'Olimpio, F., & Trojano, L. (2019). Non-invasive brain stimulation in generalized anxiety disorder: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 93, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.03.002>
- Sahbaz, C., Devetzioglou, T., Ozcelik, A. M., & Kirpinar, I. (2019). Circadian preferences are associated with vegetative symptoms and comorbid medical diseases in patients with major depression. *Biological Rhythm Research*, 50(5), 703-717. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1490867>
- Salari, N., Khazaie, H., Hosseini-Far, A., Khaledi-Paveh, B., Ghasemi, H., Mohammadi, M., & Shohaimi, S. (2020). The effect of acceptance and commitment therapy on insomnia and sleep quality: A systematic review. *BMC Neurology*, 20(1), 300. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01883-1>
- Salehinejad, M. A., Wischnewski, M., Nejati, V., Vicario, C. M., & Nitsche, M. A. (2019). Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits. *PLOS One*, 14(4), e0215095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215095>
- Salkind, N. J. (2010). *Encyclopedia of research design* (Vols. 1-0). Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc. <http://dx.doi.org/10.4135/9781412961288>
- Sanchez-Lopez, A., Vanderhasselt, M.-A., Allaert, J., Baeken, C., & De Raedt, R. (2018). Neurocognitive mechanisms behind emotional attention: Inverse effects of anodal tDCS over the left and right DLPFC on gaze disengagement from emotional faces. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 18(3), 485-494. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0582-8>

- Santesteban-Echarri, O., MacQueen, G., Goldstein, B. I., Wang, J., Kennedy, S. H., Bray, S., Lebel, C., & Addington, J. (2020). Personality and risk for serious mental illness. *Early Intervention in Psychiatry*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/eip.12921>
- Sargent, A., Watson, J., Topoglu, Y., Ye, H., Suri, R., & Ayaz, H. (2020). Impact of Tea and Coffee Consumption on Cognitive Performance : An fNIRS and EDA Study. *Applied Sciences*, 10(7), 2390. <https://doi.org/10.3390/app10072390>
- Sari, B. A., Koster, E. H. W., Pourtois, G., & Derakshan, N. (2016). Training working memory to improve attentional control in anxiety: A proof-of-principle study using behavioral and electrophysiological measures. *Biological Psychology*, 121(Pt B), 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.09.008>
- Sarkar, S. (2017). Psychiatric Polypharmacy, Etiology and Potential Consequences. *Current Psychopharmacology*, 6(1), 12-26.
- Sarkar, A., Dowker, A., & Cohen Kadosh, R. (2014). Cognitive enhancement or cognitive cost: Trait-specific outcomes of brain stimulation in the case of mathematics anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 34(50), 16605-16610. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3129-14.2014>
- Saveanu, R., Etkin, A., Duchemin, A.-M., Goldstein-Piekarski, A., Gyurak, A., Debattista, C., Schatzberg, A. F., Sood, S., Day, C. V. A., Palmer, D. M., Rekshan, W. R., Gordon, E., Rush, A. J., & Williams, L. M. (2015). The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): Outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 61, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.018>
- Schäfer, J., Wittchen, H.-U., Höfler, M., Heinrich, A., Zimmermann, P., Siegel, S., & Schönfeld, S. (2015). Is trait resilience characterized by specific patterns of attentional bias to emotional stimuli and attentional control? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 48, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.03.010>
- Scheffer, M., Bascompte, J., Brock, W. A., Brovkin, V., Carpenter, S. R., Dakos, V., Held, H., van Nes, E. H., Rietkerk, M., & Sugihara, G. (2009). Early-warning signals for critical transitions. *Nature*, 461(7260), 53-59. <https://doi.org/10.1038/nature08227>
- Schmid, M., & Hammar, Å. (2021). First-Episode Patients Report Cognitive Difficulties in Executive Functioning 1 Year After Initial Episode of Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 763. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.667238>
- Schoenberg, P. L. A., & David, A. S. (2014). Biofeedback for psychiatric disorders: A systematic review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 39(2), 109-135. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9246-9>
- Schoevers, R. A., Deeg, D. J. H., van Tilburg, W., & Beekman, A. T. F. (2005). Depression and Generalized Anxiety Disorder: Co-Occurrence and Longitudinal Patterns in Elderly Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(1), 31-39. <https://doi.org/10.1097/00019442-200501000-00006>
- Schoofs, D., Wolf, O. T., & Smeets, T. (2009). Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men. *Behavioral Neuroscience*, 123(5), 1066-1075. <https://doi.org/10.1037/a0016980>
- Schreiber, J. B., Nora, A., Stage, F. K., Barlow, E. A., & King, J. (2006). Reporting Structural Equation Modeling and Confirmatory Factor Analysis Results: A Review. *The Journal of Educational Research*, 99(6), 323-338. <https://doi.org/10.3200/JOER.99.6.323-338>
- Schumacher, S., Kirschbaum, C., Fydrich, T., & Ströhle, A. (2013). Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders? — A review of preliminary findings and the interactions with cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 729-743. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.003>

- Schweizer, S., Grahm, J., Hampshire, A., Mobbs, D., & Dalgleish, T. (2013). Training the emotional brain: Improving affective control through emotional working memory training. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(12), 5301-5311. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2593-12.2013>
- Scult, M. A., Knodt, A. R., Radtke, S. R., Brigidi, B. D., & Hariri, A. R. (2019). Prefrontal Executive Control Rescues Risk for Anxiety Associated with High Threat and Low Reward Brain Function. *Cerebral Cortex*, 29(1), 70-76. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx304>
- Segal, Z. V., Williams, J. M. G., & Teasdale, J. D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse* (p. xiv, 351). Guilford Press.
- Segrave, R. A., Arnold, S., Hoy, K., & Fitzgerald, P. B. (2014). Concurrent Cognitive Control Training Augments the Antidepressant Efficacy of tDCS: A Pilot Study. *Brain Stimulation*, 7(2), 325-331. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.12.008>
- Sellbom, M., Carragher, N., Sunderland, M., Caele, A. L., & Batterham, P. J. (2020). The role of maladaptive personality domains across multiple levels of the HiTOP structure. *Personality and Mental Health*, 14(1), 30-50. <https://doi.org/10.1002/pmh.1461>
- Serino, A., Ciaramelli, E., Santantonio, A. D., Malagù, S., Servadei, F., & Làdavas, E. (2007). A pilot study for rehabilitation of central executive deficits after traumatic brain injury. *Brain Injury*, 21(1), 11-19. <https://doi.org/10.1080/02699050601151811>
- Seyffert, M., Lagisetty, P., Landgraf, J., Chopra, V., Pfeiffer, P. N., Conte, M. L., & Rogers, M. A. M. (2016). Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy to Treat Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 11(2), e0149139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149139>
- Shadish, W., Cook, T. D., & Campbell, D. T. (2002). *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference* (International édition). Houghton Mifflin.
- Shani, R., Tal, S., Zilcha-Mano, S., & Okon-Singer, H. (2019). Can Machine Learning Approaches Lead Toward Personalized Cognitive Training? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 64. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00064>
- Shanmugan, S., & Epperson, C. N. (2014). Estrogen and the prefrontal cortex: Towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Human Brain Mapping*, 35(3), 847-865. <https://doi.org/10.1002/hbm.22218>
- Shanmugan, S., & Satterthwaite, T. D. (2016). Neural markers of the development of executive function: Relevance for education. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 10, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.04.007>
- Shanmugan, S., Wolf, D. H., Calkins, M. E., Moore, T. M., Ruparel, K., Hopson, R. D., Vandekar, S. N., Roalf, D. R., Elliott, M. A., Jackson, C., Gennatas, E. D., Leibenluft, E., Pine, D. S., Shinohara, R. T., Hakonarson, H., Gur, R. C., Gur, R. E., & Satterthwaite, T. D. (2016). Common and Dissociable Mechanisms of Executive System Dysfunction Across Psychiatric Disorders in Youth. *The American Journal of Psychiatry*, 173(5), 517-526. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15060725>
- Sharma, S., & Kavuru, M. (2010). Sleep and metabolism: An overview. *International Journal of Endocrinology*, 2010, 270832. <https://doi.org/10.1155/2010/270832>
- Sheridan, M. A., Sarsour, K., Jutte, D., D'Esposito, M., & Boyce, W. T. (2012). The Impact of Social Disparity on Prefrontal Function in Childhood. *PLOS One*, 7(4), e35744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035744>
- Shi, L., Sun, J., Wei, D., & Qiu, J. (2019). Recover from the adversity: Functional connectivity basis of psychological resilience. *Neuropsychologia*, 122, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.12.002>

- Shi, R., Sharpe, L., & Abbott, M. (2019). A meta-analysis of the relationship between anxiety and attentional control. *Clinical Psychology Review*, 72, 101754. <https://doi.org/10/ggwj53>
- Shields, G. S., Sazma, M. A., & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 651-668. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.038>
- Shiozawa, P., Fregni, F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., Cordeiro, Q., & Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: An updated systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(9), 1443-1452. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000418>
- Shiozawa, P., Leiva, A. P. G., Castro, C. D. C., da Silva, M. E., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: A case study. *Biological Psychiatry*, 75(11), e17-18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.014>
- Siegle, G. J., Ghinassi, F., & Thase, M. E. (2007). Neurobehavioral therapies in the 21st century: Summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 31(2), 235-262. <https://doi.org/10.1007/s10608-006-9118-6>
- Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: Randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00185-w>
- Simmons, W. K., & Drevets, W. C. (2012). A « taste » of what is to come: Reward sensitivity as a potential endophenotype for major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 72(7), 526-527. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.023>
- Sladek, M. R., Doane, L. D., & Breitenstein, R. S. (2020). Daily rumination about stress, sleep, and diurnal cortisol activity. *Cognition and Emotion*, 34(2), 188-200. <https://doi.org/10.1080/02699931.2019.1601617>
- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Riecher-Rossler, A., & Borgwardt, S. (2012). Neuroimaging and Resilience Factors—Staging of the At-risk Mental State? *Current Pharmaceutical Design*, 18(4), 416-421. <https://doi.org/10.2174/138161212799316046>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13040-13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Smith, M. M., Sherry, S. B., Saklofske, D. H., & Mushqaush, A. R. (2017). Clarifying the perfectionism-procrastination relationship using a 7-day, 14-occasion daily diary study. *Personality and Individual Differences*, 112, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.02.059>
- Snyder, H. R. (2013). Major Depressive Disorder Is Associated with Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81-132.
- Snyder, H. R., Friedman, N. P., & Hankin, B. L. (2019). Transdiagnostic Mechanisms of Psychopathology in Youth: Executive Functions, Dependent Stress, and Rumination. *Cognitive Therapy and Research*, 43(5), 834-851. <https://doi.org/10.1007/s10608-019-10016-z>
- Snyder, H. R., Friedman, N. P., & Hankin, B. L. (2020). Associations Between Task Performance and Self-Report Measures of Cognitive Control: Shared Versus Distinct Abilities. *Assessment*, 1073191120965694. <https://doi.org/10.1177/1073191120965694>

- Snyder, H. R., Gulley, L. D., Bijttebier, P., Hartman, C. A., Oldehinkel, A. J., Mezulis, A., Young, J. F., & Hankin, B. L. (2015). Adolescent emotionality and effortful control: Core latent constructs and links to psychopathology and functioning. *Journal of Personality and Social Psychology*, 109(6), 1132–1149. <https://doi.org/10.1037/pspp0000047>
- Snyder, H. R., & Hankin, B. L. (2016). Spiraling Out of Control: Stress Generation and Subsequent Rumination Mediate the Link Between Poorer Cognitive Control and Internalizing Psychopathology. *Clinical Psychological Science*, 4(6), 1047-1064. <https://doi.org/10.1177/216770261663157>
- Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, 6, 328. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>
- Solibieda, A., Rotsaert, M., & Loas, G. (2021). Relationship Between Recent Change of Anhedonia and Suicidal Ideation Taking Into Account the Severity and the Acuteness of Suicidal Ideation As Well As the Specific Roles of Loss of Pleasure and Loss of Interest in People: A Study on Medical Students. *OMEGA - Journal of Death and Dying*, 00302228211037300. <https://doi.org/10.1177/00302228211037300>
- Sommerfeldt, S. L. a b, Cullen, K. R. c, Han, G. d, Fryza, B. J. e, Hour, A. K. f, & Klimes-Dougan, B. c. (2016). Executive Attention Impairment in Adolescents With Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 45(1), 69-83. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1072823>
- Soto, E. F., Kofler, M. J., Singh, L. J., Wells, E. L., Irwin, L. N., Groves, N. B., & Miller, C. E. (2020). Executive functioning rating scales: Ecologically valid or construct invalid? *Neuropsychology*, 34(6), 605-619. <https://doi.org/10.1037/neu0000681>
- Spector, P. E. (2019). Do Not Cross Me: Optimizing the Use of Cross-Sectional Designs. *Journal of Business and Psychology*, 34(2), 125-137. <https://doi.org/10.1007/s10869-018-09613-8>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. (1983). Manual for the state-trait anxiety inventory. (Consulting Psychologists Press).
- Spielberg, J. M., Miller, G. A., Heller, W., & Banich, M. T. (2015). Flexible brain network reconfiguration supporting inhibitory control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(32), 10020-10025. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500048112>
- Spinhoven, P., Drost, J., de Rooij, M., van Hemert, A. M., & Penninx, B. W. (2014). A longitudinal study of experiential avoidance in emotional disorders. *Behavior Therapy*, 45(6), 840-850. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.07.001>
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092-1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Starr, L. R., & Davila, J. (2012). Temporal Patterns of Anxious and Depressed Mood in Generalized Anxiety Disorder: A Daily Diary Study. *Behaviour Research and Therapy*, 50(2), 131–141. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.11.005>
- Stefanopoulou, E., Hirsch, C. R., Hayes, S., Adlam, A., & Coker, S. (2014). Are attentional control resources reduced by worry in generalized anxiety disorder? *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 330-335. <https://doi.org/10.1037/a0036343>
- Stein, D. J., Fernandes Medeiros, L., Caumo, W., & Torres, I. L. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Anxiety: Current Perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 161-169. <https://doi.org/10.2147/NDT.S195840>

- Stein, J. L., Wiedholz, L. M., Bassett, D. S., Weinberger, D. R., Zink, C. F., Mattay, V. S., & Meyer-Lindenberg, A. (2007). A validated network of effective amygdala connectivity. *NeuroImage*, 36(3), 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.022>
- Steinberg, F., Pixa, N. H., & Fregni, F. (2019). A Review of Acute Aerobic Exercise and Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognitive Functions and Their Potential Synergies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00534>
- Stewart, E., & Coles, M. E. (2021). Sleep Timing and Duration Predict Levels of Repetitive Negative Thinking the Following Day. *International Journal of Cognitive Therapy*, 14(2), 289–304. <https://doi.org/10.1007/s41811-020-00074-7>
- Stewart, S. A. (2005). The Effects of Benzodiazepines on Cognition. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 66(Suppl 2), 9–13.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272–1278. <https://doi.org/10.1038/nature04286>
- Stone, W. S., Walker, D. L., & Gold, P. E. (1992). Sleep deficits in rats after NMDA receptor blockade. *Physiology & Behavior*, 52(3), 609–612. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90355-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90355-6)
- Stuart, E. A. (2010). Matching methods for causal inference : A review and a look forward. *Statistical science: a review journal of the Institute of Mathematical Statistics*, 25(1), 1–21. <https://doi.org/10.1214/09-STS313>
- Sturm, W., Willmes, K., Orgass, B., & Hartje, W. (1997). Do specific attention deficits need specific training? *Neuropsychological Rehabilitation*, 7(2), 81–103. <https://doi.org/10.1080/713755526>
- Stuss D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 759–765. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000695>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 362(1481), 901–915. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2096>
- Suchy, Y. (2015). *Executive functioning: A comprehensive guide for clinical practice* (Oxford University Press).
- Suchy, Y., Niermeyer, M. A., & Ziemnik, R. E. (2017). Assessment of Executive Functions in Research. In *Executive Functions in Health and Disease* (p. 197–216). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00009-X>
- Suh, S. Y., Hye-Ra, R., Soo-Hyun, K., Su-Jung, C., & Eun-Yeon, J. (2017). Using Mid-Sleep Time to Determine Chronotype in Young Adults with Insomnia-Related Symptoms. *Sleep Medicine Research*, 8(2), 107–111.
- Swain, J., Hancock, K., Hainsworth, C., & Bowman, J. (2013). Acceptance and commitment therapy in the treatment of anxiety: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 965–978. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.002>
- Sylvester, C. M., Corbetta, M., Raichle, M. E., Rodebaugh, T. L., Schlaggar, B. L., Sheline, Y. I., Zorumski, C. F., & Lenze, E. J. (2012). Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends in Neurosciences*, 35(9), 527–535. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.04.012>
- Tackett, J. L., Lilienfeld, S. O., Patrick, C. J., Johnson, S. L., Krueger, R. F., Miller, J. D., Oltmanns, T. F., & Shrout, P. E. (2017). It's Time to Broaden the Replicability Conversation: Thoughts for and From Clinical Psychological Science. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 12(5), 742–756. <https://doi.org/10.1177/1745691617690042>

- Takano, K., Sakamoto, S., & Tanno, Y. (2014). Repetitive Thought Impairs Sleep Quality: An Experience Sampling Study. *Behavior Therapy*, 45(1), 67-82. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.09.004>
- Tang, Y.-Y., Ma, Y., Wang, J., Fan, Y., Feng, S., Lu, Q., Yu, Q., Sui, D., Rothbart, M. K., Fan, M., & Posner, M. I. (2007). Short-term meditation training improves attention and self-regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(43), 17152-17156. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707678104>
- Taren, A. A., Gianaros, P. J., Greco, C. M., Lindsay, E. K., Fairgrieve, A., Brown, K. W., Rosen, R. K., Ferris, J. L., Julson, E., Marsland, A. L., Bursley, J. K., Ramsburg, J., & Creswell, J. D. (2015). Mindfulness meditation training alters stress-related amygdala resting state functional connectivity: a randomized controlled trial. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(12), 1758-1768. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv066>
- Taylor, C. T., Cross, K., & Amir, N. (2016). Attentional control moderates the relationship between social anxiety symptoms and attentional disengagement from threatening information. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.05.008>
- Teachman, B. A., Joormann, J., Steinman, S. A., & Gotlib, I. H. (2012). Automaticity in anxiety disorders and major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, 32(6), 575-603. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.06.004>
- Teasdale, J. D., Segal, Z., & Williams, J. M.. (1995). How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help. *Behaviour Research and Therapy*, 33(1), 25-39. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)E0011-7](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)E0011-7)
- Terluin, B., de Boer, M. R., & de Vet, H. C. W. (2016). Differences in Connection Strength between Mental Symptoms Might Be Explained by Differences in Variance: Reanalysis of Network Data Did Not Confirm Staging. *PLoS One*, 11(11), e0155205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155205>
- Teuber, H. L. (1972). Unity and diversity of frontal lobe functions. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32(2), 615-656.
- Theeuwes J. (2010). Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychologica*, 135(2), 77-99. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.02.006>
- Thimm, M., Fink, G. R., Küst, J., Karbe, H., & Sturm, W. (2006). Impact of alertness training on spatial neglect: A behavioural and fMRI study. *Neuropsychologia*, 44(7), 1230-1246. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.09.008>
- Thoma, P., Schmidt, T., Juckel, G., Norra, C., & Suchan, B. (2015). Nice or effective? Social problem solving strategies in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 228(3), 835-842. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.015>
- Thorsteinsson, E. B., Brown, R. F., & Owens, M. T. (2019). Modeling the Effects of Stress, Anxiety, and Depression on Rumination, Sleep, and Fatigue in a Nonclinical Sample. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 207(5), 355-359. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000973>
- Togo, F., Lange, G., Natelson, B. H., & Quigley, K. S. (2015). Attention network test: Assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *Journal of Neuropsychology*, 9(1), 1-9. <https://doi.org/10.1111/jnp.12030>
- Torralva, T., Gleichgerricht, E., Lischinsky, A., Roca, M., & Manes, F. (2013). "Ecological" and Highly Demanding Executive Tasks Detect Real-Life Deficits in High-Functioning Adult ADHD Patients. *Journal of Attention Disorders*, 17(1), 11-19. <https://doi.org/10.1177/1087054710389988>

- Tortella, G., Casati, R., Aparicio, L. V. M., Mantovani, A., Senço, N., D'Urso, G., Brunelin, J., Guarienti, F., Selingardi, P. M. L., Muszkat, D., Junior, B. de S. P., Valiengo, L., Moffa, A. H., Simis, M., Borriore, L., & Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World Journal of Psychiatry*, 5(1), 88-102. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.88>
- Tortella-Feliu, M., Morillas-Romero, A., Balle, M., Bornas, X., Llabrés, J., & Pacheco-Unguetti, A. P. (2014). Attentional control, attentional network functioning, and emotion regulation styles. *Cognition and Emotion*, 28(5), 769-780. <https://doi.org/10.1080/02699931.2013.860889>
- Townsend, J.T., & Ashby, F.G. (1978). Methods of modeling capacity in simple processing systems. In J. Castellan & F. Restle (Eds.), *Cognitive theory*. Vol. 3. (pp. 200-239). Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Townsend, J.T., & Ashby, F.G. (1983). *Stochastic modeling of elementary psychological processes*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Trauer, J. M., Qian, M. Y., Doyle, J. S., Rajaratnam, S. M. W., & Cunningham, D. (2015). Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163(3), 191-204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>
- Trimmer, P. C., Paul, E. S., Mendl, M. T., McNamara, J. M., & Houston, A. I. (2013). On the Evolution and Optimality of Mood States. *Behavioral Sciences*, 3(3), 501-521. <https://doi.org/10.3390/bs3030501>
- Trumbo, M. C., Coffman, B. A., & Clark, V. P. (2014). The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the attention network task (ANT): Contextualizing prior research. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 7(2), 8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.030>
- Tsai, N., Eccles, J. S., & Jaeggi, S. M. (2019). Stress and executive control: Mechanisms, moderators, and malleability. *Brain and Cognition*, 133, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.10.004>
- Twohig, M. P., & Levin, M. E. (2017). Acceptance and Commitment Therapy as a Treatment for Anxiety and Depression: A Review. *The Psychiatric Clinics of North America*, 40(4), 751-770. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.08.009>
- Tyrer, P. (2018). Dimensions fit the data, but can clinicians fit the dimensions? *World Psychiatry*, 17(3), 295-296. <https://doi.org/10.1002/wps.20559>
- Uher, R., Perlis, R. H., Henigsberg, N., Zobel, A., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Bajs, M., Maier, W., Aitchison, K. J., Farmer, A., & McGuffin, P. (2012). Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: Replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological Medicine*, 42(5), 967-980. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001905>
- Uhlig, B., Engström, M., Ødegård, S., Hagen, K., & Sand, T. (2014). Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia*, 34(10), 745-751. <https://doi.org/10.1177/0333102414540058>
- Urbanek, C., Neuhaus, A. H. M., Opgen-Rhein, C., Strathmann, S., Wieseke, N., Schaub, R., Hahn, E., & Dettling, M. (2009). Attention network test (ANT) reveals gender-specific alterations of executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 168(2), 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.006>
- Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *The Annals of Family Medicine*, 7(4), 357-363. <https://doi.org/10.1370/afm.983>
- Valente, T. W. (2012). Network interventions. *Science*, 337(6090), 49-53. <https://doi.org/10.1126/science.1217330>

- van Balkom, A. J. L. M., van Boeijen, C. A., Boeke, A. J. P., van Oppen, P., Kempe, P. T., & van Dyck, R. (2008). Comorbid depression, but not comorbid anxiety disorders, predicts poor outcome in anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 25(5), 408-415. <https://doi.org/10.1002/da.20386>
- Van Bockstaele, B., Verschuere, B., Tibboel, H., De Houwer, J., Crombez, G., & Koster, E. (2014). A review of current evidence for the causal impact of attentional bias on fear and anxiety. *Psychological Bulletin*, 140(3), 682-721. <http://dx.doi.org/10.1037/a0034834>
- van Bork, R., Epskamp, S., Rhemtulla, M., Borsboom, D., & van der Maas, H. L. J. (2017). What is the p-factor of psychopathology? Some risks of general factor modeling. *Theory & Psychology*, 27(6), 759-773. <https://doi.org/10.1177/0959354317737185>
- van Borkulo, C. D., Borsboom, D., & Schoevers, R. A. (2016). Group-level symptom networks in depression — Reply. *JAMA Psychiatry*, 73, 411-412. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3157>
- van Borkulo, C., Boschloo, L., Borsboom, D., Penninx, B. W. J. H., Waldorp, L. J., & Schoevers, R. A. (2015). Association of Symptom Network Structure With the Course of [corrected] Depression. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1219-1226. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2079>
- van Dalen, J. H., & Markus, C. R. (2018). The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 39, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.10.002>
- Vanderhasselt, M.-A., De Raedt, R., Leyman, L., & Baeken, C. (2009). Acute effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attentional control are related to antidepressant outcomes. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(2), 119-126.
- 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>
- Vanderhasselt, M.-A., Sanchez, A., Josephy, H., Baeken, C., Brunoni, A. R., & De Raedt, R. (2017). Anodal tDCS over the right dorsolateral prefrontal cortex modulates cognitive processing of emotional information as a function of trait rumination in healthy volunteers. *Biological Psychology*, 123, 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.12.006>
- Van Noppen, P., van Dun, K., Depestele, S., Verstraelen, S., Meesen, R., & Manto, M. (2020). Transcranial direct current stimulation and attention skills in burnout patients: A randomized blinded sham-controlled pilot study. *F1000Research*, 9, 116. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21831.1>
- van Straten, A., van der Zweerde, T., Kleiboer, A., Cuijpers, P., Morin, C. M., & Lancee, J. (2018). Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 38, 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.02.001>
- van der Velden, A. M., Kuyken, W., Wattar, U., Crane, C., Pallesen, K. J., Dahlgaard, J., Fjorback, L. O., & Piet, J. (2015). A systematic review of mechanisms of change in mindfulness-based cognitive therapy in the treatment of recurrent major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, 37, 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.02.001>
- Vasey, M. W., Chriki, L., & Toh, G. Y. (2017). Cognitive Control and Anxious Arousal in Worry and Generalized Anxiety: An Initial Test of an Integrative Model. *Cognitive Therapy and Research*, 41(2), 155-169. <https://doi.org/10.1007/s10608-016-9809-6>
- Veiel H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 587-603. <https://doi.org/10.1080/01688639708403745>

- Verbruggen, F., Aron, A. R., Band, G. P., Beste, C., Bissett, P. G., Brockett, A. T., Brown, J. W., Chamberlain, S. R., Chambers, C. D., Colonius, H., Colzato, L. S., Corneil, B. D., Coxon, J. P., Dupuis, A., Eagle, D. M., Garavan, H., Greenhouse, I., Heathcote, A., Huster, R. J., ... Boehler, C. N. (2019). A consensus guide to capturing the ability to inhibit actions and impulsive behaviors in the stop-signal task. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.46323>
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2009). Models of Response Inhibition in the Stop-Signal and Stop-Change Paradigms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33(5), 647-661. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.014>
- Vervaeke, M., Puttevils, L., Hoekstra, R. H. A., Fried, E., & Vanderhasselt, M.-A. (2021). Transdiagnostic vulnerability factors in eating disorders: A network analysis. *European Eating Disorders Review*, 29(1), 86-100. <https://doi.org/10.1002/erv.2805>
- Verwoerd, J., de Jong, P.J. & Wessel, I. (2008). Low Attentional Control and the Development of Intrusive Memories Following a Laboratory Stressor. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 30, 291–297. <https://doi.org/10.1007/s10862-008-9080-6>
- Vicario, C. M., Salehinejad, M. A., Felmingham, K., Martino, G., & Nitsche, M. A. (2019). A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 219-231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.012>
- Vogt, B., & Derbyshire, S. (2009). Visceral circuits and cingulate-mediated autonomic functions. Cingulate neurobiology and disease. In B. Vogt (Éd.), *Cingulate Neurobiology and Disease* (p. 220-235). Oxford University Press.
- Vyazovskiy, V. V., & Faraguna, U. (2015). Sleep and synaptic homeostasis. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 25, 91-121. https://doi.org/10.1007/7854_2014_301
- Vyal, K., Cornwell, B., Arkin, N., & Grillon, C. (2012). Describing the interplay between anxiety and cognition: From impaired performance under low cognitive load to reduced anxiety under high load: Anxiety and cognition. *Psychophysiology*, 49(6), 842-852. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01358.x>
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage*, 22(4), 1679–1693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.052>
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255–274. <https://doi.org/10.3758/cabn.3.4.255>
- Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Köhler, S., Marinou, V., Mentzel, H. J., Sauer, H., & Schlösser, R. G. (2006). Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biological Psychiatry*, 59(10), 958–965. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.025>
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2005). It's practice, with sleep, that makes perfect: Implications of sleep-dependent learning and plasticity for skill performance. *Clinics in Sports Medicine*, 24(2), 301-317, ix. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.11.002>
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, Memory, and Plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57(1), 139-166. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070307>
- Waller, B. M., & Micheletta, J. (2013). Facial Expression in Nonhuman Animals. *Emotion Review*, 5(1), 54-59. <https://doi.org/10.1177/1754073912451503>
- Walters, M., & Hines-Martin, V. (2018). Overview of executive functions in mood and depressive disorders: A review of the literature. *Archives of Psychiatric Nursing*, 32(4), 617–637. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2018.02.011>

- Wang, W.-L., Chen, K.-H., Pan, Y.-C., Yang, S.-N., & Chan, Y.-Y. (2020). The effect of yoga on sleep quality and insomnia in women with sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 20(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02566-4>
- Wang, X. L., Du, M. Y., Chen, T. L., Chen, Z. Q., Huang, X. Q., Luo, Y., Zhao, Y. J., Kumar, P., & Gong, Q. Y. (2015). Neural correlates during working memory processing in major depressive disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 56, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.08.011>
- Wang, L., LaBar, K. S., Smoski, M., Rosenthal, M. Z., Dolcos, F., Lynch, T. R., Krishnan, R. R., & McCarthy, G. (2008). Prefrontal mechanisms for executive control over emotional distraction are altered in major depression. *Psychiatry Research*, 163(2), 143-155. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.10.004>
- Wang, H., Mo, C., & Fang, F. (2020). Dissociated deficits in attentional networks in social anxiety and depression. *Science China. Life Sciences*, 63, 1071-1078. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-1624-5>
- Wang, S., Sit, H. F., Garabiles, M. R., Blum, D., Hannam, K., Chérie Armour, & Hall, B. J. (2021). A network analysis investigation of the comorbidity between sleep dysfunction and PTSD symptomatology among Filipino domestic workers in Macao (SAR) China. *Journal of Psychiatric Research*, 140, 337-345. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.040>
- Warren, S. L., Heller, W., & Miller, G. A. (2021). The Structure of Executive Dysfunction in Depression and Anxiety. *Journal of Affective Disorders*, 279, 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.132>
- Watkins, E. R. a, & Nolen-Hoeksema, S. b c. (2014). A habit-goal framework of depressive rumination. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(1), 24-34. <https://doi.org/10.1037/a0035358>
- Watkins, E. R., & Roberts, H. (2020). Reflecting on rumination_BIBLIOGRAPHY e processing of emotional information as a function. *Behaviour Research and Therapy*, 127, 103573. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103573>
- Watson, D., Wiese, D., Vaidya, J., & Tellegen, A. (1999). The Two General Activation Systems of Affect: Structural Findings, Evolutionary Considerations, and Psychobiological Evidence. *Journal of Personality and Social Psychology*, 76(5), 820-838.
- Webb, C. A., Olson, E. A., Killgore, W. D. S., Pizzagalli, D. A., Rauch, S. L., & Rosso, I. M. (2018). Rostral Anterior Cingulate Cortex Morphology Predicts Treatment Response to Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(3), 255-262. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.08.005>
- Weisberg, R. B., Maki, K. M., Culpepper, L., & Keller, M. B. (2005). Is anyone really M.A.D.?: the occurrence and course of mixed anxiety-depressive disorder in a sample of primary care patients. *The Journal of nervous and mental disease*, 193(4), 223–230. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000158379.14063.cd>
- Wells, A. A., & Matthews, G. B. (1996). Modelling cognition in emotional disorder: The S-REF model. *Behaviour Research and Therapy*, 34(11–12), 881–888. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(96\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00050-2)
- Wells, A., & Matthews, G. (1994). Self-consciousness and cognitive failures as predictors of coping in stressful episodes. *Cognition and Emotion*, 8(3), 279–295. <https://doi.org/10.1080/02699939408408942>
- Wermes, R., Lincoln, T. M., & Helbig-Lang, S. (2018). Anxious and alert? Hypervigilance in social anxiety disorder. *Psychiatry Research*, 269, 740–745. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.086>

- Westlye, L. T., Grydeland, H., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2011). Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test. *Cerebral Cortex*, 21(2), 345-356. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq101>
- Whitcomb-Smith, S., Sigmon, S. T., Martinson, A., Young, M., Craner, J., & Boulard, N. (2014). The Temporal Development of Mood, Cognitive, and Vegetative Symptoms in Recurrent SAD Episodes: A Test of the Dual Vulnerability Hypothesis. *Cognitive Therapy and Research*, 38(1), 43-54. <https://doi.org/10.1007/s10608-013-9577-5>
- Whitmer, A. J., & Banich, M. T. (2007). Inhibition versus switching deficits in different forms of rumination. *Psychological Science*, 18(6), 546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01936.x>
- Whitton, A. E., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 7-12. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000122>
- Wichers, M., Wigman, J. T. W., & Myin-Germeys, I. (2015). Micro-Level Affect Dynamics in Psychopathology Viewed From Complex Dynamical System Theory. *Emotion Review*, 7(4), 362-367. <https://doi.org/10.1177/1754073915590623>
- Wiegand, A., Sommer, A., Nieratschker, V., & Plewnia, C. (2019). Improvement of cognitive control and stabilization of affect by prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Scientific Reports*, 9(1), 6797. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43234-2>
- Wieser, M. J., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2009). Probing the attentional control theory in social anxiety: an emotional saccade task. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 9(3), 314-322. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.3.314>
- Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Möller, H. J., Fisher, R., Hollinde, D., Kiermeir, J., Hauth, I., Laux, G., Cordes, J., Brieger, P., Kronmüller, K. T., Zeiler, J., & Adli, M. (2010). Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 1047-1054. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05650blu>
- Winch, A., Moberly, N. J., & Dickson, J. M. (2015). Unique associations between anxiety, depression and motives for approach and avoidance goal pursuit. *Cognition and Emotion*, 29(7), 1295-1305. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.976544>
- Winer, E. S., Bryant, J., Bartoszek, G., Rojas, E., Nadorff, M. R., & Kilgore, J. (2017). Mapping the relationship between anxiety, anhedonia, and depression. *Journal of Affective Disorders*, 221, 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.006>
- Winer, E. S., Drapeau, C. W., Veilleux, J. C., & Nadorff, M. R. (2016). The Association between Anhedonia, Suicidal Ideation, and Suicide Attempts in a Large Student Sample. *Archives of Suicide Research*, 20(2), 265-272. <https://doi.org/10.1080/13811118.2015.1025119>
- Winer, E. S., Nadorff, M. R., Ellis, T. E., Allen, J. G., Herrera, S., & Salem, T. (2014). Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample. *Psychiatry Research*, 218(1), 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.016>
- Winer, E. S., & Salem, T. (2016). Reward Devaluation: Dot-Probe Meta-Analytic Evidence of Avoidance of Positive Information in Depressed Persons. *Psychological Bulletin*, 142(1), 18-78. <https://doi.org/10.1037/bul0000022>
- Winkelbeiner, S., Leucht, S., Kane, J. M., & Homan, P. (2019). Evaluation of Differences in Individual Treatment Response in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(10), 1063-1073. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1530>

- Winkelman, J. W., & Lecea, L. de. (2020). Sleep and neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 1-2. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0514-5>
- Withall, A., Harris, L. M., & Cumming, S. R. (2009). The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 39(3), 393–402. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003620>
- Wittchen, H. U., & Beesdo-Baum, K. (2018). "Throwing out the baby with the bathwater"? Conceptual and methodological limitations of the HiTOP approach. *World Psychiatry*, 17(3), 298–299. <https://doi.org/10.1002/wps.20561>
- Wolkenstein, L., & Plewnia, C. (2013). Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biological Psychiatry*, 73(7), 646–651. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.010>
- World Health Organization. (2015). Global Burden of Disease Study 2015. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- Woud, M. L., Heeren, A., Shkreli, L., Meyer, T., Egeri, L., Cwik, J. C., Zlomuzica, A., Kessler, H., & Margraf, J. (2019). Investigating the effect of proactive interference control training on intrusive memories. *European Journal of Psychotraumatology*, 10(1), 1611092. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1611092>
- Wright, A. G. C., & Woods, W. C. (2020). Personalized Models of Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16(1), 49–74. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-102419-125032>
- Wu, J. Q., Appleman, E. R., Salazar, R. D., & Ong, J. C. (2015). Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Comorbid With Psychiatric and Medical Conditions: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 175(9), 1461–1472. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3006>
- Xia, W., Luo, Y., Chen, Y.-C., Chen, H., Ma, J., & Yin, X. (2020). Glucose Fluctuations Are Linked to Disrupted Brain Functional Architecture and Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(2), 603–613. <https://doi.org/10.3233/JAD-191217>
- Xie, D., Qin, H., Dong, F., Wang, X., Liu, C., Xue, T., Hao, Y., Liu, B., Yuan, K., & Yu, D. (2020). Functional Connectivity Abnormalities of Brain Regions With Structural Deficits in Primary Insomnia Patients. *Frontiers in Neuroscience*, 0. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00566>
- Xuan, B., Mackie, M. A., Spagna, A., Wu, T., Tian, Y., Hof, P. R., & Fan, J. (2016). The activation of interactive attentional networks. *NeuroImage*, 129, 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.017>
- Yamada, Y., Inagawa, T., Hirabayashi, N., & Sumiyoshi, T. (2021). Emotion Recognition Deficits in Psychiatric Disorders as a Target of Non-invasive Neuromodulation: A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience*, 1550059421991688. <https://doi.org/10.1177/1550059421991688>
- Yamada, Y., Matsumoto, M., Iijima, K., & Sumiyoshi, T. (2020). Specificity and Continuity of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relation to Biomarkers. *Current Pharmaceutical Design*, 26(2), 191–200. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191216153508>
- Yang, T., & Xiang, L. (2019). Executive control dysfunction in subclinical depressive undergraduates: Evidence from the Attention Network Test. *Journal of Affective Disorders*, 245, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.104>
- Yapan, S., Türkçapar, M. H., & Boysan, M. (2020). Rumination, automatic thoughts, dysfunctional attitudes, and thought suppression as transdiagnostic factors in depression and anxiety. *Current Psychology*. <https://doi.org/10.1007/s12144-020-01086-4>
- Yeung, R. R. (1996). The acute effects of exercise on mood state. *Journal of Psychosomatic Research*, 40(2), 123–141. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(95\)00554-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(95)00554-4)

- Yiend, J. (2010). The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cognition and Emotion*, 24(1), 3–47. <https://doi.org/10.1080/02699930903205698>
- Yiend, J., Mathews, A., Burns, T., Dutton, K., Fernández-Martín, A., Georgiou, G. A., Luckie, M., Rose, A., Russo, R., & Fox, E. (2015). Mechanisms of Selective Attention in Generalized Anxiety Disorder. *Clinical psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 3(5), 758-771. <https://doi.org/10.1177/2167702614545216>
- Yoon, S. A., & Weierich, M. R. (2017). Persistent amygdala novelty response is associated with less anterior cingulum integrity in trauma-exposed women. *NeuroImage. Clinical*, 14, 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.015>
- Yordanova, J., Kolev, V., Kirov, R., & Rothenberger, A. (2010). Comorbidity in the context of neural network properties. *The Behavioral and Brain Sciences*, 33(2-3), 176-177. <https://doi.org/10.1017/S0140525X1000083X>
- Young, M. A., Meaden, P. M., Fogg, L. F., Cherin, E. A., & Eastman, C. I. (1997). Which environmental variables are related to the onset of seasonal affective disorder? *Journal of Abnormal Psychology*, 106(4), 554-562. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.106.4.554>
- Young, M. H. a, Montano, R. J. b, & Goldberg, R. L. c. (1991). Self-hypnosis, sensory cuing, and response prevention: Decreasing anxiety and improving written output of a preadolescent with learning disabilities. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 34(2), 129-136. <https://doi.org/10.1080/00029157.1991.10402972>
- Young, M. A., Reardon, A., & Azam, O. (2008). Rumination and Vegetative Symptoms: A Test of the Dual Vulnerability Model of Seasonal Depression. *Cognitive Therapy and Research*, 32(4), 567-576. <https://doi.org/10.1007/s10608-008-9184-z>
- Young, M. A., Watel, L. G., Lahmeyer, H. W., & Eastman, C. I. (1991). The temporal onset of individual symptoms in winter depression: Differentiating underlying mechanisms. *Journal of Affective Disorders*, 22(4), 191-197. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(91\)90065-Z](https://doi.org/10.1016/0165-0327(91)90065-Z)
- Yu, S.-H., Tseng, C.-Y., & Lin, W.-L. (2020). A Neurofeedback Protocol for Executive Function to Reduce Depression and Rumination: A Controlled Study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 18(3), 375-385. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.375>
- Yuen, E. Y., Liu, W., Karatsoreos, I. N., Feng, J., McEwen, B. S., & Yan, Z. (2009). Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(33), 14075-14079. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906791106>
- Zachariae, R., Lyby, M. S., Ritterband, L. M., & O'Toole, M. S. (2016). Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.004>
- Zacks, R. T., & Hasher, L. (2006). Aging and Long-Term Memory: Deficits Are Not Inevitable. In E. Bialystok & F. I. M. Craik (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change* (p. 162–177). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195169539.003.0011>
- Zainal, N. H., & Newman, M. G. (2018). Executive function and other cognitive deficits are distal risk factors of generalized anxiety disorder 9 years later. *Psychological Medicine*, 48(12), 2045-2053. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003579>
- Zainal, N. H., & Newman, M. G. (2020). Within-person increase in pathological worry predicts future depletion of unique executive functioning domains. *Psychological Medicine*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000422>

- Zakiei, A., Khazaie, H., Rostampour, M., Lemola, S., Esmaeili, M., Dürsteler, K., Brühl, A. B., Sadeghi-Bahmani, D., & Brand, S. (2021). Acceptance and Commitment Therapy (ACT) Improves Sleep Quality, Experiential Avoidance, and Emotion Regulation in Individuals with Insomnia—Results from a Randomized Interventional Study. *Life*, 11(2), 133. <https://doi.org/10.3390/life11020133>
- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral neurology*, 11(3), 111–119.
- Zandvakili, A., Philip, N. S., Jones, S. R., Tyrka, A. R., Greenberg, B. D., & Carpenter, L. L. (2019). Use of Machine Learning in Predicting Clinical Response to Transcranial Magnetic Stimulation in comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression: A Resting State Electroencephalography Study. *Journal of affective disorders*, 252, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.077>
- Zare, H., & Baradaran, M. (2019). Effectiveness of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in improving of cognitive control and cognitive flexibility in anxious students. *Quarterly of Applied Psychology*, 12(4), 491-511.
- Zetsche, U., Bürkner, P.-C., & Schulze, L. (2018). Shedding light on the association between repetitive negative thinking and deficits in cognitive control—A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 63, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.06.001>
- Zetino, J., & Mendoza, N. (2019). Big Data and Its Utility in Social Work: Learning from the Big Data Revolution in Business and Healthcare. *Social Work in Public Health*, 34(5), 409-417. <https://doi.org/10.1080/19371918.2019.1614508>
- Zhao, X., Li, J., Ren, X., & Yang, J. (2021). The effect of sleep on the salivary cortisol response to acute stressors: A review and suggestions. *Sleep Medicine*, 77, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.026>
- Zhiguo, W., Cao, L., Peng, D., Mellor, D., Zhang, C., Li, H., Wang, Z., Song, Y., Li, C., & Fang, Y. (2018). The clinical correlates of comorbid anxiety symptoms and syndromal anxiety in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 269, 251-257. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.019>
- Zhou, Y., Cao, Z., Yang, M., Xi, X., Guo, Y., Fang, M., Cheng, L., & Du, Y. (2017). Comorbid generalized anxiety disorder and its association with quality of life in patients with major depressive disorder. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep40511>
- Zhou, R., Chen, F., Chang, F., Bai, Y., & Chen, L. (2013). Persistent overexpression of DNA methyltransferase 1 attenuating GABAergic inhibition in basolateral amygdala accounts for anxiety in rat offspring exposed perinatally to low-dose bisphenol A. *Journal of Psychiatric Research*, 47(10), 1535–1544. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.013>
- Zhou, F., Zhu, Y., Zhu, Y., Huang, M., Jiang, J., He, L., Huang, S., Zeng, X., & Gong, H. (2020). Altered long- and short-range functional connectivity density associated with poor sleep quality in patients with chronic insomnia disorder: A resting-state fMRI study. *Brain and Behavior*, 10(11), e01844. <https://doi.org/10.1002/brb3.1844>
- Zhou, Q., Yu, C., Yu, H., Zhang, Y., Liu, Z., Hu, Z., Yuan, T.-F., & Zhou, D. (2020). The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Medicine*, 70, 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.003>
- Zimmerman, M. (2013). Interview Guide for Evaluating DSM-5 Psychiatric Disorders and the Mental Status Examination. Psych Products Press.

-
- Zinbarg, R. E., Mineka, S., Bobova, L., Craske, M. G., Vrshek-Schallhorn, S., Griffith, J. W., Wolitzky-Taylor, K., Waters, A. M., Sumner, J. A., & Anand, D. (2016). Testing a Hierarchical Model of Neuroticism and Its Cognitive Facets: Latent Structure and Prospective Prediction of First Onsets of Anxiety and Unipolar Mood Disorders During 3 Years in Late Adolescence. *Clinical Psychological Science*, 4(5), 805–824. <https://doi.org/10.1177/2167702615618162>
- Zuckerman, H., Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Musial, N., Shariq, A. S., Iacobucci, M., Yim, S. J., Lui, L. M. W., Rong, C., & McIntyre, R. S. (2018). Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 655. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00655>

Annexe 1. Échelle d'évaluation de la dépression – BDI-II

IDB-II

Ce questionnaire contient 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire attentivement les énoncés de chaque groupe, puis choisissez celui qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) **au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui** (Encerclez le chiffre devant l'énoncé). Si, dans un groupe, plusieurs énoncés semblent décrire ce que vous ressentez, encerclez celui qui a le chiffre le plus élevé. Assurez-vous de choisir un seul énoncé par groupe, y compris le groupe n° 16 (modifications du sommeil) et le groupe n° 18 (modifications de l'appétit).

1. Tristesse

- 0 Je ne me sens pas triste.
- 1 Je me sens très souvent triste.
- 2 Je suis tout le temps triste.
- 3 Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.

2. Pessimisme

- 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
- 1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
- 2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
- 3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

3. Échecs dans le passé

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
- 1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
- 2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
- 3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

4. Perte de plaisir

- 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant envers les choses qui me plaisent.
- 1 Je n'éprouve pas autant de plaisir qu'avant envers les choses.
- 2 J'éprouve très peu de plaisir envers les choses qui me plaisaient habituellement.
- 3 Je n'éprouve aucun plaisir envers les choses qui me plaisaient habituellement.

5. Sentiments de culpabilité

- 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
- 1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
- 2 Je me sens coupable la plupart du temps.
- 3 Je me sens tout le temps coupable.

6. Sentiment d'être puni(e)

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
- 1 Je sens que je pourrais être puni(e).
- 2 Je m'attends à être puni(e).
- 3 J'ai le sentiment d'être puni(e).

7. Sentiments négatifs envers soi-même.

- 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
- 1 J'ai perdu confiance en moi.
- 2 Je suis déçu(e) par moi-même.
- 3 Je ne m'aime pas du tout.

8. Attitude critique envers soi

- 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
- 1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
- 2 Je me reproche tous mes défauts.
- 3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

9. Pensées ou désirs de suicide

- 0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
- 1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.
- 2 J'aimerais me suicider
- 3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

10. Pleurs

- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1 Je pleure plus qu'avant.
- 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3 Je voudrais pleurer, mais je n'en suis pas capable.

11. Agitation

- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

12. Perte d'intérêt

- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
- 1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
- 2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
- 3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

13. Indécision

- 0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

14. Dévalorisation

- 0 Je pense être quelqu'un de valable.
- 1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2 Je me sens moins valable que les autres.
- 3 Je sens que je ne vaudrais absolument rien.

15. Perte d'énergie

- 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

16. Modification du sommeil

- 0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
- 1a Je dors un peu plus que d'habitude.
- 1b Je dors un peu moins que d'habitude.
- 2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.
- 3a Je dors presque toute la journée.
- 3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

17. Irritabilité

- 0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
- 1 Je suis plus irritable que d'habitude.
- 2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
- 3 Je suis constamment irritable.

18. Modification de l'appétit

- 0 Mon appétit n'a pas changé.
- 1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
- 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
- 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
- 3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
- 3b J'ai constamment envie de manger.

19. Difficulté à se concentrer

- 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

20. Fatigue

- 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

21. Perte d'intérêt pour le sexe

- 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

Annexe 2. Échelle d'évaluation de l'anxiété généralisée – GAD-7

ECHELLE DE DEPISTAGE DU TROUBLE ANXIEUX GENERALISE ECHELLE GAD-7

Date de passation :

... / ... / 20 ...

Etiquette patient

Nom :

Prénom :

0 : jamais

1 : plusieurs jours

2 : plus de la moitié du temps

3 : presque tous les jours

Au cours des 2 dernières semaines

Selon quelle fréquence avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?

(Veuillez entourer votre réponse)

1. Un sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Une incapacité à arrêter de s'inquiéter ou à contrôler ses inquiétudes	0	1	2	3
3. Une inquiétude excessive à propos de différentes choses	0	1	2	3
4. Des difficultés à se détendre	0	1	2	3
5. Une agitation telle qu'il est difficile à tenir en place	0	1	2	3
6. Une tendance à être facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Un sentiment de peur comme si quelque chose de terrible risquait de se produire	0	1	2	3

L'échelle *Generalized Anxiety Disorder - 7* (GAD-7)¹, version Française a été validé comme une échelle pertinente pour le dépistage du trouble anxieux généralisé chez les patients avec une épilepsie².

Il s'agit d'un auto-questionnaire (rempli par le patient).

Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item.

Un score total supérieur strictement à 7 doit faire suspecter un trouble anxieux généralisé.

La GAD-7 n'est pas une échelle de diagnostic du trouble anxieux généralisé ni une échelle de sévérité du trouble. Il s'agit d'une échelle de dépistage. Si le score est > à 7, il est donc conseillé de faire confirmer le diagnostic par une évaluation clinique psychiatrique.

¹ Spitzer et al., *Arch Intern Med*, 2006

² Micoulaud-Franchi et al., *Epilepsy and Behavior*, 2016

Annexe 3. Échelle d'évaluation de l'anxiété-trait – STAIT-T

STAI – TRAIT

Consigne :

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix parmi les 4 cercles à droite, celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez généralement. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments habituels.

		Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur, aimable	☐	☐	☐	☐
22	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité (e)	☐	☐	☐	☐
23	Je me sens content (e) de moi	☐	☐	☐	☐
24	Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être	☐	☐	☐	☐
25	J'ai un sentiment d'échec	☐	☐	☐	☐
26	Je me sens reposé (e)	☐	☐	☐	☐
27	J'ai tout mon sang-froid	☐	☐	☐	☐
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter	☐	☐	☐	☐
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance	☐	☐	☐	☐
30	Je suis heureux (se)	☐	☐	☐	☐
31	J'ai des pensées qui me perturbent	☐	☐	☐	☐
32	Je manque de confiance en moi	☐	☐	☐	☐

Du rôle des processus attentionnels et exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive

33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté	☐	☐	☐	☐
34	Je prends facilement des décisions	☐	☐	☐	☐
35	Je me sens incompetent (e), pas à la hauteur	☐	☐	☐	☐
36	Je suis satisfait (e)	☐	☐	☐	☐
37	Des idées sans importance trotant dans ma tête me dérangent	☐	☐	☐	☐
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement	☐	☐	☐	☐
39	Je suis une personne posée, solide, stable	☐	☐	☐	☐
40	Je deviens tendu (e) et agité (e) quand je réfléchis à mes soucis	☐	☐	☐	☐

Annexe 4. Vers une architecture cognitive du maintien du biais attentionnel envers la menace dans l'anxiété : une approche par comparaison de modèles

Résumé

Récemment, des chercheurs ont examiné la nature causale des biais attentionnels envers la menace (BA) dans le maintien des troubles anxieux, et ce en manipulant expérimentalement BA. Ils ont observé qu'entraîner des personnes souffrant d'anxiété à porter leur attention vers des stimuli non menaçants réduisait BA qui, en retour, réduisait le niveau de symptomatologie anxieuse. Cette observation soutient l'hypothèse que BA aurait un impact causal dans le maintien de l'anxiété. Cela étant, à un niveau fondamental, des incertitudes demeurent quant à la nature des processus sous-tendant le maintien de BA et, par conséquent, la plasticité de BA. Selon une première approche, le maintien de BA dans l'anxiété serait le résultat d'un système déficitaire d'évaluation de la valence. Selon une deuxième approche, BA résulterait d'un processus déficitaire de contrôle exécutif. L'objectif principal de cet article est de mettre en concurrence ces deux approches. Plus particulièrement, le présent article est structuré autour de trois questions principales. Premièrement, nous discutons l'hypothèse selon laquelle BA pourrait être la conséquence d'un système déficitaire d'évaluation de la valence. Ensuite, nous discutons de la possibilité que BA soit le résultat de perturbations au niveau des processus de contrôle exécutif. Finalement, nous discutons des interactions potentielles qui pourraient unir ces deux approches dans l'avènement de BA. L'implication potentielle de ces deux approches dans l'apparition de biais situés à d'autres niveaux de traitement et dans d'autres modalités sensorielles est également envisagée.

Référence

Coussement, C. & Heeren, A. (2015). Vers une architecture cognitive du maintien du biais attentionnel envers la menace dans l'anxiété : Une approche par comparaison de modèles. *L'Année Psychologique*, 115(4), 665-690. <https://doi.org/10.4074/S0003503315000202>

1. Introduction

Avec une prévalence globale actuelle estimée à 7,3 % (4,8 – 10,9 %) dans les pays d'Europe centrale (Baxter, Scott, Vos, & Whiteford, 2012), les troubles anxieux constituent l'un des troubles psychologiques les plus fréquents. Leur coût annuel dans les pays occidentaux a été estimé à 42,3 milliards de dollars (Greenberg et al., 1999). Cette estimation inclut les coûts indirects, tels que la baisse de productivité professionnelle engendrée par le trouble, et les coûts directs, tels que les frais de soins de santé. Le développement d'une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les troubles anxieux constitue donc une question sociétale d'intérêt majeur, et devrait permettre, à terme, de développer de nouvelles formes d'interventions thérapeutiques accessibles à tous, efficaces et validées scientifiquement.

À un niveau fondamental, de nombreuses données empiriques confirment aujourd'hui que les biais d'attention sélective envers l'information liée aux préoccupations des personnes constituent un processus psychopathogène critique et avéré dans l'avènement et le maintien de l'anxiété. La notion de biais attentionnel envers les stimuli menaçants (par exemple, araignée, visage de désapprobation sociale) réfère à une allocation différentielle des ressources attentionnelles envers ce type de stimuli en comparaison à des stimuli neutres (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van IJzendoorn, 2007 ; MacLeod, Mathews, & Tata, 1986). En ce qui concerne l'anxiété, à ce jour, ce phénomène a majoritairement été opérationnalisé, au moyen de tâches de détection de cibles, par des temps de réaction plus courts lors de cibles apparaissant dans le même champ visuo-spatial que celui précédemment occupé par un stimulus menaçant, en comparaison à des stimuli neutres (pour une revue, voir Cisler & Koster, 2010). Au cours de cette dernière décennie, l'observation d'un tel biais envers la menace chez les personnes souffrant d'anxiété a suscité un vif intérêt au sein de la communauté scientifique. Cet intérêt est d'ailleurs confirmé par la présence de centaines d'articles sur cette question dans les bases de données telles que Scopus ou Web of Science. Dans une méta-analyse intégrant 172 études et investiguant cette question, Bar-Haim et ses collaborateurs (2007) rapportent que 11339 études non significatives (c'est-à-dire une absence de différence statistiquement significative entre les personnes souffrant d'anxiété et des sujets contrôles appariés) devraient être publiées pour que la taille d'effet de ce phénomène devienne nulle, témoignant par conséquent de la magnitude et de la répliquabilité de ce phénomène.

Toutefois, malgré l'intérêt suscité par cette thématique au sein de la communauté scientifique, la nature et la fonction de ce biais attentionnel sont restées longtemps peu étudiées. Depuis peu, une série d'études (par ex., Fox, Cahill, & Zougkou, 2010 ; Lundh & Öst, 2001 ; Mogg, Bradley, Millar, & White, 1995 ; Pilgrim, Marin, & Lupien, 2010) a cependant suggéré que ce biais attentionnel pourrait constituer bien plus qu'une simple conséquence symptomatique de l'anxiété.

D'une part, il a été rapporté que la présence d'un tel biais constituait le meilleur prédicteur (parmi toute une série de mesures auto-rapportées d'anxiété et de personnalité) du niveau de cortisol salivaire produit en réponse à un événement stressant (en laboratoire et en situation

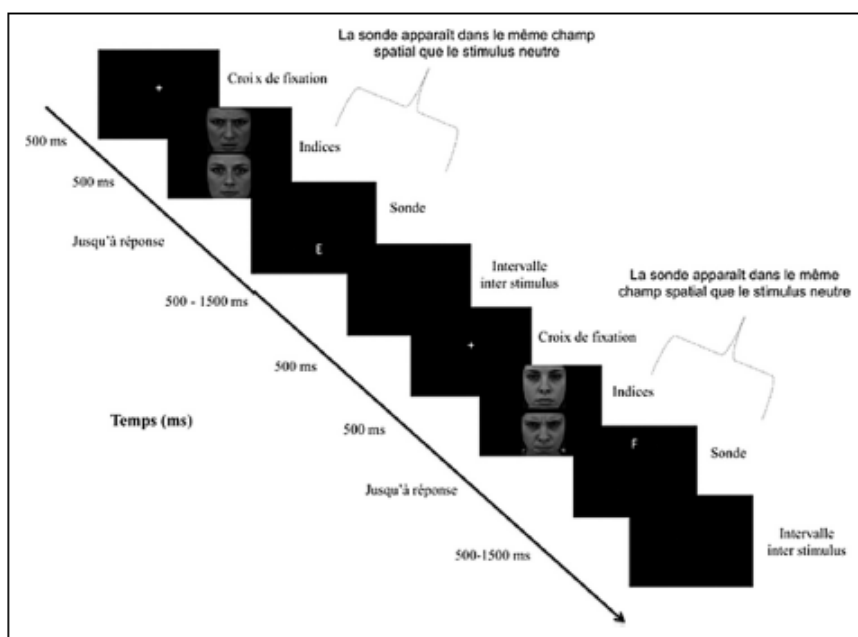
écologique) même lorsqu'un intervalle de quatre mois séparait cette mesure salivaire de l'évaluation initiale de ce biais (par ex., Fox et al., 2010 ; Pilgrim et al., 2010). D'autre part, il a été observé que l'étendue de la réduction du biais attentionnel suite à une thérapie de type cognitivo-comportementale (c'est-à-dire soustraction de l'étendue des biais après traitement de celle avant traitement) auprès de personnes souffrant de troubles anxieux constituait un prédicteur du maintien des changements symptomatologiques liés à l'intervention jusqu'à 20 mois après l'intervention, alors qu'aucun aspect de l'intervention ne ciblait ce biais (par exemple, Lundh & Öst, 2001 ; Mogg et al., 1995).

Néanmoins, l'implication causale de ce biais attentionnel dans le maintien des troubles anxieux a longtemps fait l'objet de nombreuses controverses théoriques. En vue d'investiguer cette question, une série d'études a examiné l'effet de la manipulation expérimentale de ce biais sur la vulnérabilité émotionnelle (par ex., Amir, Weber, Beard, Bomyea, & Taylor, 2008 ; Heeren, Peschard, & Philippot, 2012a ; MacLeod, Rutherford, Campbell, Ebbsworthy, & Holker, 2002). MacLeod et al. (2002) ont été les premiers à manipuler expérimentalement le biais d'attention sélective au moyen d'une version modifiée de la tâche de sondage attentionnel. Cette dernière avait été conçue de sorte à entraîner les participants présentant un niveau modéré d'anxiété trait à porter leur attention soit vers des stimuli neutres soit vers des stimuli menaçants en fonction de la condition expérimentale dans laquelle ils étaient assignés. Dans chacune de ces deux conditions, on présentait sur un écran d'ordinateur 672 essais. Chaque essai était constitué par une paire de mots (l'un menaçant et l'autre neutre). Dans la condition où les participants étaient entraînés à porter leur attention sur les mots neutres, la grande majorité des cibles apparaissait dans la même localisation spatiale que le mot neutre. Dans la condition où les participants étaient entraînés à porter leur attention sur les mots menaçants, la cible apparaissait dans la même localisation spatiale que le mot menaçant. En comparaison aux participants entraînés à porter leur attention sur les mots neutres, ceux entraînés à porter leur attention sur les mots menaçants présentaient une augmentation de leur niveau d'anxiété situationnelle ainsi que de leur humeur négative lorsqu'ils étaient amenés à résoudre des anagrammes insolubles présentés après la manipulation expérimentale. Ces données suggèrent que des variations d'attention sélective envers l'information menaçante contribuent causalement à l'installation de différences interindividuelles dans la réactivité émotionnelle à des événements stressants. En effet, selon ces auteurs, puisque l'induction d'un biais attentionnel envers la menace est associée à une augmentation de la réactivité à un stress induit expérimentalement, alors il est légitime d'inférer que ce biais participe « causalement » à l'accroissement de la réactivité émotionnelle.

Suite à cette étude pionnière, des chercheurs ont adapté cette approche expérimentale en vue d'examiner si le biais attentionnel envers l'information menaçante participait également de manière causale au maintien du trouble anxieux (c'est-à-dire, si la réduction du biais attentionnel menait à une réduction du niveau de symptomatologie). Pour ce faire, une procédure similaire à celle présentée ci-dessus a été utilisée auprès d'échantillons cliniques, mais modifiée de sorte à ce que la sonde apparaisse dans 95 % des essais dans le même champ visuo-spatial que le stimulus non-menaçant, entraînant ainsi les sujets à porter leur attention

vers l'information non-menaçante. Dans la condition contrôle, le même paradigme était également utilisé, mais incluait une absence de contingence entre la nature de l'indice et la sonde (voir Figure 1). Plus particulièrement, Amir et al. (2008) ont observé qu'entraîner des personnes souffrant d'anxiété sociale à porter leur attention sur des visages neutres amenait à une réduction du niveau d'anxiété auto-rapportée en réponse à la réalisation d'une tâche stressante de présentation orale subséquente à la manipulation expérimentale.

Figure 1. Illustration d'une procédure de modification du biais attentionnel



D'autres études ont répliqué cette observation au travers d'autres troubles émotionnels et ont pu montrer qu'une réduction du biais attentionnel envers la menace était associée à une réduction de la symptomatologie auprès de populations cliniques avérées (pour des méta-analyses, voir Hakamata et al., 2010 ; Mogoşe, David, & Koster, 2014). Ces études ont ainsi démontré que la modification du biais attentionnel était efficace dans la réduction de la symptomatologie clinique présentée par des personnes souffrant de phobie sociale généralisée (Amir et al., 2009a ; Heeren, Lievens, & Philippot, 2011 ; Heeren, Reese, McNally, & Philippot, 2012b ; Li, Tan, Qian, & Liu, 2008 ; Schmidt, Richey, Buckner, & Timpano, 2009) et de trouble d'anxiété généralisée (Amir, Beard, Burns, & Bomyea, 2009b ; See, MacLeod, & Bridle, 2009). En outre, la réduction de l'anxiété sociale et de l'anxiété généralisée était maintenue jusqu'à 4 mois après la fin de l'intervention quand bien même aucun autre élément thérapeutique n'avait été introduit dans la prise en charge (Amir et al., 2009a ; Schmidt et al., 2009). Une étude a également rapporté que l'administration d'une telle procédure auprès de patients souffrant d'un trouble obsessionnel-compulsif, incluant des

stimuli liés aux obsessions propres des participants, menait à une réduction du biais attentionnel envers ces stimuli et à une réduction de la réponse de peur suscitée lors de l'exposition aux situations aversives (Najmi & Amir, 2010).

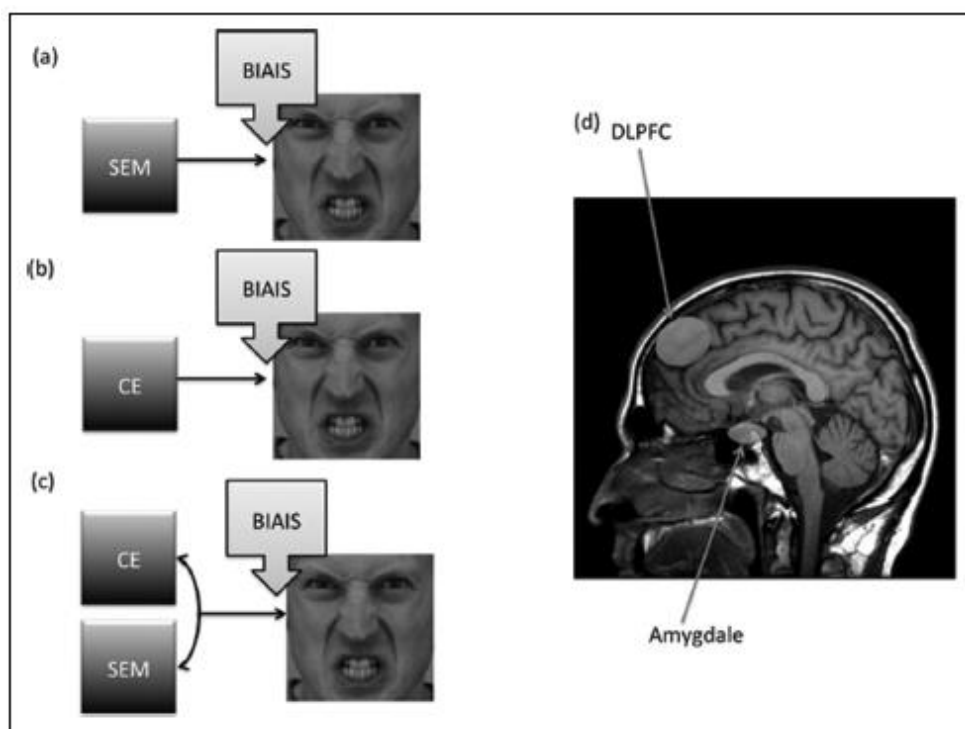
En 2010, la méta-analyse de Hakamata et ses collaborateurs (Hakamata et al., 2010) a exploré l'efficacité des procédures de modification du biais attentionnel au travers de 12 études se rapportant à une population cumulée de 467 personnes. Leurs résultats révèlent que l'impact de la procédure de modification du biais attentionnel présente une taille moyenne d'effet pour la vulnérabilité émotionnelle ($d = 0,61$, $p < 0,001$) et une large taille d'effet pour la réduction du biais attentionnel ($d = 1,16$, $p < 0,001$). Deux méta-analyses récentes corroborent ces résultats (par ex., Beard, Sawyer, & Hofmann, 2012 ; Mogoşe et al., 2014). Par ailleurs, bien que les travaux antérieurs n'aient pas systématiquement examiné la significativité de l'association entre les tailles d'effets pour la réduction du biais attentionnel et celles de la symptomatologie anxieuse, Hakamata et ses collaborateurs (2010) ont démontré que les tailles d'effets associées à ces deux construits étaient significativement associées ($r = 0,75$). Ces données suggèrent que la réduction du biais attentionnel consécutif à la procédure de modification du biais attentionnel est de facto associée à l'amélioration de la symptomatologie. Des effets similaires ont été rapportés par Mogoşe et ses collaborateurs (2014). À un niveau théorique, bien que d'autres facteurs participent certainement au développement et au maintien de l'anxiété (par ex., Heeren, Lange, Philippot, & Wong, 2014a ; Hettema, Prescott, Myers, Neale, & Kendler, 2005), les résultats de ces deux méta-analyses (c'est-à-dire, Hakamata et al., 2010 ; Mogoşe et al., 2014) suggèrent que, puisque la réduction du biais attentionnel envers la menace est associée à une réduction de la symptomatologie, le biais attentionnel envers l'information menaçante participe « causalement » au maintien de l'anxiété.

Dans la version originale du paradigme de sondage attentionnel, deux stimuli (un menaçant et un non-menaçant) sont présentés sur un écran, l'un en dessous de l'autre (ou l'un à côté de l'autre) durant un temps de présentation de 500 ms. Un stimulus sonde apparaît ensuite dans la localisation spatiale préalablement occupée par l'un des deux stimuli. Les participants reçoivent l'instruction de presser le plus rapidement possible le bouton correspondant à la nature de la sonde utilisée. Dans la tâche de modification de biais attentionnels, les chercheurs ont modifié cette tâche de sorte à ce que la sonde apparaisse dans 95 % des essais dans le même champ visuo-spatial que le stimulus non-menaçant, entraînant ainsi les sujets à porter leur attention vers l'information non-menaçante. Dans la condition contrôle, le même paradigme est utilisé, mais incluant une absence de contingence entre la nature de l'indice et la sonde.

2. Modèles cognitifs du biais attentionnel dans l'anxiété

Sur le plan théorique, ces résultats soutiennent un des axiomes majeurs formulé par de nombreux modèles cognitifs dominants dans le champ de l'anxiété, à savoir que des biais dans le traitement cognitif de l'information, et plus particulièrement des biais d'attention sélective envers l'information menaçante, participeraient causalement au développement et au maintien de l'anxiété (par ex., Beck & Clark, 1997 ; Clark & Wells, 1995 ; Eysenck & Derakshan, 2011 ; Heeren et al., 2012a ; Mathews & Mackintosh, 1998 ; Mogg & Bradley, 1998, 2002 ; Rapee & Heimberg, 1997). Cela étant, bien que cette perspective soit dominante dans la modélisation cognitive de l'anxiété, de nombreuses incertitudes persistent quant à la nature des processus sous-tendant cet effet de plasticité de la sélectivité attentionnelle envers l'information menaçante (pour une revue récente, voir Heeren, De Raedt, Koster, & Philippot, 2013). De même, bien que ces modèles partagent l'hypothèse d'une implication du biais attentionnel dans le maintien de l'anxiété, ils divergent considérablement quant à la nature exacte des processus sous-tendant le maintien du biais attentionnel. Selon Heeren et al. (2013), ces modèles peuvent être regroupés en deux catégories distinctes (voir Figure 2a et 2b).

Figure 2. Résumé schématique des perspectives théoriques du biais attentionnel



Note. (a) Une première perspective suggère que le maintien du biais attentionnel serait le résultat de perturbations au niveau d'un système d'évaluation initiale de la valeur menaçante des stimuli présents dans l'environnement. (b) Selon une deuxième catégorie de modèles, le biais attentionnel résulterait d'un déficit de recrutement du contrôle exécutif top-down de l'attention lors de la confrontation à des stimuli menaçants. (c) Une troisième catégorie suggère que tant le système d'évaluation initiale de la valeur menaçante des stimuli que le recrutement du contrôle exécutif top-down de l'attention participeraient activement au maintien du biais attentionnel dans l'anxiété. (d) Il a été suggéré que le DLPFC pourrait constituer un corrélât neuro-anatomique du contrôle exécutif top-down de l'attention lors de la confrontation à des stimuli menaçants, alors que l'amygdale sous-tendrait le système d'évaluation initiale de la valeur menaçante des stimuli. Abréviations: CE, Contrôle exécutif ; DLPFC, partie dorsolatérale du cortex préfrontal ; SEM, système d'évaluation initiale de la valeur menaçante des stimuli.

2.1 L'hypothèse d'un système de l'évaluation de la menace

Selon une première approche, le maintien du biais attentionnel dans l'anxiété serait le résultat de perturbations d'un système d'évaluation initiale de la valeur menaçante des stimuli présents dans l'environnement (voir Figure 2a). Selon cette approche, les personnes souffrant de troubles anxieux présenteraient un seuil d'activation plus faible de ce système d'évaluation, ayant pour conséquence une augmentation directe des ressources attentionnelles allouées aux stimuli considérés comme menaçants par ce système.

De nombreux modèles cognitifs de l'anxiété partagent cette hypothèse (par ex., Beck & Clark, 1997 ; Mathews & Mackintosh, 1998 ; Mogg & Bradley, 1998, 2002). Par exemple, selon le modèle cognitivo-motivationnel de l'anxiété (Mogg & Bradley, 1998, 2002), il est postulé que deux systèmes sont impliqués dans l'apparition de l'anxiété face à un stimulus menaçant : 1. un système d'évaluation de la valence du stimulus et 2. une facilitation de l'allocation de l'attention vers ce stimulus si celui-ci est évalué comme menaçant. Cette dernière étape activerait en outre la réponse émotionnelle d'anxiété une fois l'attention allouée vers ce stimulus. Selon ce modèle, les personnes souffrant d'anxiété présenteraient donc un seuil d'activation plus faible, menant à un biais attentionnel pour des stimuli dont la nature aversive est moindre. Mathews et Mackintosh (1998) ont, quant à eux, formulé un autre modèle de l'anxiété au sein duquel le biais attentionnel est considéré comme le résultat d'un système d'évaluation de la menace qui s'activerait spécifiquement en présence d'attributs visuels propres à la menace. De même, Beck et Clark (1997) ont formulé l'hypothèse selon laquelle les biais de traitement de l'information émotionnelle, dont le biais attentionnel envers la menace, résulteraient d'un système d'évaluation de la menace favorisant de manière prioritaire le traitement cognitif de stimuli aversifs ; système qui une fois activé mènerait à l'activation des réponses cognitives (par ex., pensées intrusives), physiologiques (par ex., paresthésies, tachycardie) et comportementales (par ex., comportements moteurs d'évitement) propres aux émotions de peur et d'anxiété.

De manière générale, ces différents modèles partagent donc l'hypothèse selon laquelle les individus souffrant d'anxiété sont caractérisés par des perturbations d'un système prioritaire d'évaluation de la menace, constituant le mécanisme déclencheur du phénomène subséquent d'allocation préférentielle des ressources attentionnelles envers ces stimuli évalués comme menaçants. De par la récurrence de cette hypothèse au sein des différents modèles cognitifs dominants dans le domaine de l'anxiété, cette prédiction a largement été diffusée et considérée comme acquise par la communauté scientifique. Toutefois, à un niveau empirique, peu d'études ont, à ce jour, exploré la présence d'une éventuelle différence entre des personnes souffrant d'anxiété et des sujets non anxieux dans l'évaluation de stimuli menaçants. En outre, ces quelques études ont rapporté des données peu concluantes. Par exemple, il a été observé, que les personnes souffrant d'anxiété sociale ne différaient pas des sujets contrôles au niveau de leur capacité à discriminer des expressions faciales émotionnelles (Merckelbach, Van Hout, Van den Hout, & Merckelbach, 1989 ; Melfsen & Florin, 2002 ; Philippot & Douilliez, 2005 ; Schofield, Coles, & Gibb, 2007).

Toutefois, deux études récentes suggèrent que des variations dans l'évaluation de la menace chez les personnes souffrant d'anxiété n'apparaîtraient que lors de l'utilisation de paradigmes d'évaluation implicite. En effet, Langner, Becker et Rinck (2009 ; 2012) ont rapporté que des personnes présentant un haut niveau d'anxiété sociale manifestaient, lors de la présentation d'expressions faciales de colère ou neutre durant 500 ms, davantage de fixations oculaires sur les informations visuelles autour des yeux, du nez et de la bouche (régions essentielles à la discrimination entre les expressions faciales émotionnelles) pour les expressions de colère lorsque celles-ci étaient filtrées de sorte à ne présenter que les basses fréquences spatiales. Par contre, cet effet n'était présent ni pour les hautes fréquences spatiales, ni pour les visages neutres. Pour rappel, le système visuel primaire effectue une décomposition spectrale du signal rétinien. L'information de basse fréquence spatiale (l'information perceptive rudimentaire de luminosité, de forme et du mouvement) est traitée très rapidement par les voies magnocellulaires, alors que l'information de haute fréquence spatiale (l'information fine au niveau de la forme, de la couleur et de la texture) est traitée plus lentement par les voies parvocellulaires (Bullier, 2001 ; Livingstone & Hubel, 1988).

Selon Langner et ses collaborateurs (2009 ; 2012), puisque l'amygdale reçoit l'information visuelle primaire telle que les basses fréquences spatiales de manière rapide et automatique (n'impliquant pas un traitement volontaire de l'information) via l'existence d'une voie sous-corticale (LeDoux, 2000 ; Öhman, 2005), ces résultats suggèrent que l'amygdale pourrait jouer elle-même ce rôle de système d'évaluation de la menace. Sur le plan empirique, cette hypothèse est en accord avec des travaux récents issus de la neuroimagerie fonctionnelle, qui démontrent l'implication de l'amygdale dans l'allocation préférentielle des ressources attentionnelles envers la menace (par ex., Davis & Whalen, 2001 ; Öhman, 2005). Elle est également en accord avec les quelques études qui ont démontré une activation significativement plus élevée de l'amygdale (c'est-à-dire, hyperactivation) lors de la présentation de stimuli menaçants chez les personnes souffrant d'anxiété (par ex., Phan, Fitzgerald, Nathan, & Tancer, 2006 ; Stein, Goldin, Sareen, Zorilla, & Brown, 2002).

Par ailleurs, l'hypothèse d'un système d'évaluation de nature automatique et implicite prend également sens au vu des résultats de deux études récentes par potentiels évoqués cognitifs lors de paradigmes de traitement visuel d'information menaçante auprès d'individus souffrant d'anxiété sociale avérée (Peschard, Philippot, Joassin, & Rossignol, 2013 ; Rossignol, Campanella, Maurage, Heeren, Falbo, & Philippot, 2012). Les résultats de ces deux études révèlent que l'anxiété mènerait à une réduction des latences et à une augmentation des amplitudes au niveau des étapes initiales du traitement visuel primaire (c'est-à-dire, P100) pour les stimuli émotionnels. À ce jour, une série d'études a exploré les corrélats neurophysiologiques associés à une tâche de sondage attentionnelle auprès de personnes souffrant d'anxiété avérée (par ex., Eldar, Yankelevitch, Lamy, & Bar-Haim, 2005 ; Rossignol, Campanella, Bissot, & Philippot, 2013 ; Rossignol, Philippot, Bissot, Rigoulot, & Campanella, 2012). Ces auteurs ont rapporté un accroissement de l'amplitude et une réduction de la latence pour l'onde P100 lors de potentiels évoqués visuels. Toutefois, les interactions potentielles entre ces observations et le phénomène de système d'évaluation de la menace tel que dépeint ci-dessus (par ex., Langner et al., 2009 ; 2012) chez les personnes souffrant d'anxiété restent, à notre connaissance, non explorées et donc soumises à l'incertitude.

2.2 L'hypothèse d'un moindre recrutement du contrôle exécutif

Selon une deuxième catégorie de modèles, le biais attentionnel résulterait d'un déficit de recrutement du contrôle exécutif top-down de l'attention lors de la confrontation à des stimuli menaçants (voir Figure 2b). Différents modèles neurocognitifs de l'anxiété soutiennent cette hypothèse (Bishop, 2007, 2008, 2009 ; Bishop, Duncan, Brett, & Lawrence, 2004 ; Eysenck & Derakshan, 2011 ; Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007).

Premièrement, selon le modèle du Contrôle Attentionnel (Eysenck & Derakshan, 2011 ; Eysenck et al., 2007), le biais attentionnel envers l'information menaçante résulterait, non pas de perturbations au niveau des premières étapes de traitement de l'information telles que postulées par la première catégorie de modèles, mais de déficits au niveau du contrôle exécutif, et plus particulièrement de la fonction d'inhibition (c'est-à-dire, capacité à résister à l'interférence ainsi qu'à éliminer les stimuli non pertinents) du contrôle exécutif.

Cette conception découle directement des résultats d'une étude indiquant la présence d'une modulation de l'intensité du biais attentionnel en fonction du niveau préalable de contrôle top-down exécutif (Derryberry & Reed, 2002). Dans cette étude, Derryberry et Reed (2002) ont observé, auprès d'un échantillon d'individus manifestant un score élevé d'anxiété-trait, que les participants présentant un moindre niveau de contrôle exécutif auto-rapporté attestaient d'une plus grande intensité du biais attentionnel, alors que ceux présentant un haut niveau ne présentaient pas un tel effet. Cela étant, le bien-fondé de cette association reste sujet à caution car peu d'études ont investigué les relations unissant le biais attentionnel et le

contrôle exécutif (par ex., Heeren, Coussement, & McNally, 2016 ; Heeren, Mogoşe, McNally, Schmitz, & Philippot, 2015c).

Au-delà du potentiel rôle modérateur du niveau de contrôle top-down exécutif dans l'expression du biais attentionnel, quelques études récentes indiquent que les personnes souffrant d'anxiété présentent de facto des performances significativement moindre dans des tâches d'antisaccade requérant un tel contrôle inhibiteur, et ce pour du matériel de nature tant émotionnelle que non émotionnelle (par ex., Ansari & Derakshan, 2011 ; Cohen et al., 1996 ; Judah, Grant, Mills, & Lechner, 2013 ; O'Toole & Pederson, 2011 ; Sutterby & Bedwell, 2012 ; Wieser, Pauli, & Mühlberger, 2009). En ce qui concerne les performances aux tâches impliquant du matériel de nature émotionnelle, Wieser et al. (2009) ont, à titre illustratif observé lors d'une tâche d'anti-saccade incluant du matériel émotionnel que des personnes souffrant d'anxiété sociale présentaient des difficultés à inhiber leurs saccades oculaires visuelles envers des expressions faciales émotionnelles, et ce indépendamment de la valence de l'expression faciale émotionnelle. Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études (par ex., Ansari & Derakshan, 2011 ; Derakshan, Ansari, Hansard, Shoker, & Eysenck, 2009). En outre, quelques études se sont également intéressées à la présence de tels déficits pour des stimuli non émotionnels (par ex., Cohen et al., 1996 ; Judah et al., 2013 ; O'Toole & Pederson, 2011 ; Sutterby & Bedwell, 2012). Celles-ci ont mené à des résultats très variés : certaines ont rapporté une absence de déficit au travers de différents paradigmes classiquement utilisés en vue d'évaluer les capacités exécutives et attentionnelles (Sutterby & Bedwell, 2012), d'autres ont rapporté, au contraire, des déficits attentionnels marqués pour l'information spatiale visuelle non émotionnelle lors de tâches attentionnelles (par ex., Cohen et al., 1996 ; Heeren, Maurage, & Philippot, 2015b ; Judah et al., 2013 ; O'Toole & Pederson, 2011). Par exemple, Heeren et al. (2015b) rapportent que les patients souffrant d'anxiété sociale manifestent une moindre capacité à déplacer leur focus attentionnel vers des cibles indicées spatialement, et ce lors d'une tâche d'indication spatial de nature non émotionnelle. Ces données suggèrent donc qu'un déficit de déplacement du focus attentionnel pour de l'information non émotionnelle pourrait sous-tendre le phénomène de biais attentionnel. En outre, il importe de mentionner que des données récentes (par ex., Najmi, Amir, Frosio, & Ayers, 2014 ; Vytal, Cornwell, Arkin, & Grillon, 2012 ; Vytal, Cornwell, Letkiewicz, Arkin, & Grillon, 2013) suggèrent que la relation entre l'anxiété et l'amoindrissement de l'efficacité lors de tâche attentionnelle serait modérée par la lourdeur de la charge requise par la tâche en cours (c'est-à-dire, élevée ou faible) en mémoire de travail ainsi que par la modalité de cette tâche (c'est-à-dire, spatiale ou verbale) ; les tâches de nature verbale impliquant une forte charge en mémoire de travail étant associées plus fortement au niveau d'anxiété. Des études ultérieures devront donc impérativement examiner les relations potentielles de ces variables dans l'avènement et le maintien du biais attentionnel.

Deuxièmement, selon le modèle de Bishop (Bishop, 2008, 2009 ; Bishop et al., 2004), le biais attentionnel peut être considéré comme un échec de recrutement du contrôle exécutif, que cette auteure conceptualise comme une diminution de l'activation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal (DLPFC). En outre, cette auteure a également formulé une hypothèse forte de connectivité fonctionnelle entre le DLPFC et l'amygdale, selon laquelle

cette moindre activation du DLPFC lors de la présentation de stimuli menaçants mènerait à une plus forte activation de l'amygdale, cette dernière étant considérée comme responsable du déclenchement de la réponse d'anxiété ultérieure (voir Figure 2d). En accord avec l'hypothèse d'une hypoactivation du DLPFC, des études de neuroimagerie rapportent de fait une moindre activation du DLPFC durant une tâche de biais attentionnel (Bishop, 2009). Toutefois, à ce jour, aucune analyse de connectivité fonctionnelle entre le DLPFC et l'amygdale n'a été réalisée durant une telle tâche. En conséquence, aucune conclusion ne peut être inférée quant à l'implication précise de ce déficit d'activation du DLPFC dans la sur-activation de l'amygdale, et au rôle potentiel subséquent de cette dernière dans le maintien de l'anxiété.

3. Mise en compétition des modèles : vers une architecture neurocognitive du biais attentionnel

Comme développé au début de cet article, bien que de nombreuses études aient démontré la participation active en termes causaux du biais attentionnel envers la menace dans le maintien de l'anxiété, la nature des mécanismes sous-tendant ce biais attentionnel per se a été relativement peu explorée et reste sujette à de nombreux débats. En outre, au niveau théorique, bien que les différents modèles s'accordent sur la participation active de ce biais dans le maintien de l'anxiété, ceux-ci diffèrent toutefois considérablement quant à la nature des processus cognitifs susceptibles de mener à l'apparition et au maintien d'un tel biais. Par conséquent, les travaux futurs devront veiller à réduire ces incertitudes par la mise en concurrence de ces différentes approches.

3.1 Mise en compétition des mécanismes cognitifs

Au niveau des mécanismes cognitifs impliqués dans l'avènement du phénomène de biais attentionnel, les deux catégories de modèles se distinguent sur au moins deux paramètres majeurs. Un premier est l'implication d'un système d'évaluation de la menace dans l'apparition du biais attentionnel (voir Figure 2a). En effet, la première approche soutient la nécessité de l'activation préalable d'un tel système d'évaluation, alors que la deuxième catégorie de modèles ne partage pas cette hypothèse. En outre, sur base de l'hypothèse formulée par la première catégorie de modèles, manipuler expérimentalement ce système initial d'évaluation de la menace devrait mener à des variations de l'intensité du biais attentionnel envers la menace, et en retour du niveau d'anxiété. Bien que cruciale sur le plan théorique, cette prédiction n'a, à ce jour, jamais été examinée. Cela étant, comme mentionné ci-dessus, peu d'études se sont directement intéressées à l'exploration des déficits potentiels d'un tel système initial d'évaluation de la menace chez les personnes souffrant d'anxiété. En outre, bien que Langner et al. (2009 ; 2012) suggèrent qu'il s'agit d'un système précoce,

implicite et automatique associé à une activation rapide de l'amygdale, la nature, voire même l'existence, de ce système reste incertaine.

Un second paramètre est l'implication du contrôle exécutif dans l'apparition du biais attentionnel (voir Figure 2b). En effet, la seconde approche soutient l'hypothèse d'un moindre contrôle top-down de l'attention alors que la première catégorie de modèles ne partage pas cette hypothèse. Plus particulièrement, la seconde catégorie de modèles suggère que manipuler expérimentalement les ressources exécutives disponibles durant une tâche de biais attentionnel devrait mener à des variations importantes de cette mesure. En outre, cette approche suggère qu'entraîner les capacités exécutives générales devrait mener à une diminution du biais attentionnel. À ce jour, cette prédiction n'a jamais été testée. Par ailleurs, bien que quelques études (par ex., Ansari & Derakshan, 2011 ; Derakshan et al., 2009 ; Judah et al., 2013 ; O'Toole & Pederson, 2011 ; Wieser et al., 2009) suggèrent une moindre performance lors de tâches exécutives d'inhibition utilisant des stimuli émotionnels et non émotionnels pour les personnes souffrant d'anxiété, celles-ci sont peu nombreuses et sujettes à de sévères limitations (par ex., peu ou pas de contrôle du niveau d'anxiété-état lors de la passation, utilisation de paradigmes faisant appel à des processus autres que le contrôle exécutif, effets d'exposition répétée à des tâches exécutives similaires). De nouvelles études sont donc obligatoirement nécessaires en vue de réduire cette zone d'incertitude présente au sein de ces modèles, considérés comme les plus dominants dans le domaine de la psychopathologie cognitive expérimentale de l'anxiété.

3.2 Mise en compétition des mécanismes cérébraux

Au-delà des divergences au niveau des composants cognitifs postulés par ces modèles, les deux catégories développées ci-dessus se distinguent sur au moins deux dimensions majeures en termes des corrélats cérébraux sous-tendant le phénomène de biais attentionnel.

Une première dimension est l'implication d'un moindre recrutement du DLPFC (voir Figure 2d). En effet, alors que la deuxième catégorie soutient clairement cette prédiction, la première catégorie ne partage pas cette hypothèse. Au niveau empirique, des données issues de la neuroimagerie rapportent de facto une activation moindre du DLPFC durant une tâche de biais attentionnel (par ex., Bishop, 2009 ; Bishop et al., 2004). En outre, il a été rapporté que la plasticité du biais attentionnel, telle qu'observée en réponse à une procédure de modification du biais attentionnel, est de fait médiatisée par des changements au niveau du DLPFC (Browning, Holmes, Murphy, Goodwin, & Harmer, 2010). Plus récemment, Heeren, Baeken, Vanderhasselt, Philippot et De Raedt (2015a) ont manipulé expérimentalement (augmentation, réduction, versus stimulation placebo) l'excitabilité corticale du DLPFC gauche au moyen d'une procédure de stimulation transcrânienne par courant continu durant une tâche de modification du biais attentionnel, et ce auprès d'un échantillon d'étudiants présentant un haut niveau d'anxiété trait. Le biais attentionnel était évalué avant et après la manipulation expérimentale au moyen d'une tâche de sondage attentionnel, couplée à un système d'enregistrement des mouvements oculaires. Les données indiquent que les

participants qui ont été soumis à une activation du DLPFC durant la procédure de modification du biais attentionnel présentaient une diminution significativement plus importante du temps total de maintien de la fixation oculaire sur l'information menaçante. Sur le plan théorique, ces résultats soutiennent donc l'hypothèse que le DLPFC est impliqué dans la plasticité du biais attentionnel dans la mesure où l'augmentation de l'activité corticale de cette région facilite la modification du biais attentionnel. Toutefois, à ce jour, aucune étude n'a examiné l'implication directe du DLPFC (c'est-à-dire, en l'absence d'un recrutement simultané de cette région par une tâche concurrente) sur le maintien du biais attentionnel. En outre, bien que Bishop (Bishop, 2008, 2009 ; Bishop et al., 2004) suggère que le biais attentionnel puisse être considéré comme un échec de recrutement du DLPFC lors de la confrontation à l'information menaçante, d'autres modèles de cette deuxième catégorie suggèrent qu'il pourrait résulter directement d'un déficit de ce contrôle top-down quelle que soit la valence de la situation (c'est-à-dire, même en situation d'absence de stimuli menaçants ; par ex., Eysenck et al., 2007). Des études ultérieures devront donc impérativement examiner l'effet de l'augmentation de l'activité du DLPFC (via des méthodes de neuromodulation) sur le maintien du biais attentionnel en manipulant l'absence/présence de stimuli menaçants durant la stimulation transcrânienne. Si l'hypothèse d'Eysenck et al. (2007) est correcte, l'activation du DLPFC devrait mener à une réduction du biais attentionnel même en l'absence de confrontation à des stimuli menaçants durant la stimulation. A contrario, si l'hypothèse de Bishop (2009) est correcte, l'activation du DLPFC devrait mener à une réduction du biais attentionnel envers la menace seulement et seulement si les individus sont confrontés à des stimuli menaçants durant la procédure de neuromodulation du DLPFC.

Une seconde distinction entre les deux approches est l'implication potentielle de l'amygdale dans le déclenchement et le maintien du biais attentionnel (voir Figure 2d). Alors que les modèles issus de la première catégorie suggèrent une importante implication de l'amygdale dans l'allocation des ressources attentionnelles envers la menace (par ex., Davis & Whalen, 2001 ; Öhman, 2005), les modèles de la seconde catégorie sont moins explicites à cet égard. En effet, alors que certains des modèles de cette seconde approche ne formulent aucune prédiction en terme d'implication de l'amygdale dans l'avènement du biais attentionnel (par ex., Eysenck & Derakshan, 2011 ; Eysenck et al., 2007), Bishop (Bishop, 2009 ; Bishop et al., 2004) formule l'hypothèse selon laquelle une moindre activation du DLPFC lors de la présentation de stimuli menaçants mènerait à une sur-activation de l'amygdale (voir Figure 2c). Comme pointé ci-dessus, à un niveau empirique, l'hypothèse d'une telle implication de l'amygdale est cohérente avec des études en neuroimagerie qui démontrent une activation significativement plus élevée de l'amygdale lors de la présentation de stimuli menaçants chez les personnes souffrant d'anxiété (par ex., Phan et al., 2006 ; Stein et al., 2002). Toutefois, comme évoqué dans le point précédent, aucune analyse de connectivité fonctionnelle entre le DLPFC et l'amygdale n'a, à ce jour, été réalisée durant une telle tâche. Des études sont donc nécessaires en vue de vérifier cette prédiction différentielle.

3.3 Implications pour la recherche

Sur base de la mise en compétition des deux catégories de modèles dépeints ci-dessus, les études ultérieures devraient, a minima, s'articuler autour de trois axes principaux afin de départager ces différentes approches. Premièrement, un premier axe devrait explorer de manière plus approfondie tant l'existence de déficits au niveau du système initial d'évaluation de la menace que la participation potentielle de ce système dans le maintien du phénomène de biais attentionnel. Un deuxième axe de recherche devrait avoir pour objectif d'explorer de manière plus précise la nature exacte des déficits de recrutement du contrôle exécutif potentiellement présents chez les personnes souffrant d'anxiété. En outre, cet axe devrait bien évidemment aussi examiner les potentielles implications de ces déficits dans le maintien du phénomène de biais attentionnel. Enfin, et ce en fonction des résultats des deux premiers axes, nous pensons qu'une troisième catégorie de modèles devrait explorer la viabilité d'une approche intégrative incluant simultanément les différents composants formulés par les deux catégories de modèles (voir Figure 2c). Plus particulièrement, cette approche devrait explorer comment ces différents composants interagissent dans le phénomène d'« implication du biais attentionnel dans le maintien de l'anxiété ». En effet, comme suggéré par le modèle de Bishop (Bishop, 2009 ; Bishop et al., 2004), on ne peut pas exclure qu'une moindre activation du DLPFC lors de la présentation de stimuli menaçants mène à une sur-activation de l'amygdale. Toutefois, comme évoqué à plusieurs reprises ci-dessus, aucune analyse de connectivité fonctionnelle entre le

DLPFC et l'amygdale n'a, à ce jour, été réalisée durant une telle tâche. La viabilité de cette troisième catégorie de modèles devra donc prioritairement inclure des analyses de connectivités fonctionnelles entre les substrats cérébraux associés aux deux autres catégories de modèles.

4. Généralisation à d'autres biais de traitement de l'information

Bien que la plupart des modèles cognitifs contemporains de l'anxiété aient majoritairement été articulés autour de la notion de biais attentionnel envers la menace, des biais envers l'information menaçante à d'autres niveaux et fonctions du traitement de l'information ont également été décrits dans la littérature chez les personnes souffrant d'anxiété au cours de cette dernière décennie. Ainsi des biais mnésiques (pour une revue, voir Coles & Heimberg, 2002), décisionnels (par ex., Miu, Heilman, & Houser, 2008), ou encore au niveau de la reconnaissance des sensations corporelles (par ex., White, Suway, Pine, Bar-Haim, & Fox, 2010) ont été rapportés. Aussi des travaux récents suggèrent-ils que l'anxiété mènerait également à des surestimations des durées lors de tâches de perception temporelle (Droit-Volet, Fayolle, & Gil, 2011 ; Grommet, Droit-Volet, Gil, Hemmes, Baker, & Brown, 2011).

Dans cette perspective, des variantes de la procédure de modification du biais attentionnel, visant à évaluer expérimentalement la participation active d'autres biais de traitement de l'information envers la menace dans le maintien de l'anxiété ont déjà vu le jour. Ainsi, bien que des effets favorables sur la symptomatologie clinique d'une procédure visant à manipuler expérimentalement un biais de mémoire de rappel autobiographique (Raes, Williams, & Hermans, 2009), un biais de contenu des ruminations mentales (Watkins, Baeyens, & Read, 2009 ; Watkins & Moberly, 2009), ou encore un biais d'interprétation envers la menace de scénarii ambigus (par ex., Hoppitt, Mathews, Yiend, & Mackintosh, 2010 ; Lau, 2013) aient récemment été rapportés, aucune perspective d'intégration potentielle de ces différents types de biais dans les modèles cognitifs actuels majeurs de l'anxiété n'a été réalisée. Par conséquent, il est clair que l'un des objectifs des travaux de recherche futurs dans le domaine devra être d'examiner l'interdépendance entre la manipulation du biais attentionnel, les processus d'évaluation de la menace et de contrôle exécutif top-down avec la malléabilité potentielle de ces autres biais de traitement de l'information.

Par ailleurs, il importe de mentionner que, jusqu'à présent, la majorité des études portant tant sur le phénomène de biais attentionnel que sur les autres biais de traitement de l'information a été réalisée en modalité visuelle. Cependant, si des mécanismes de facilitation de la détection de la menace ont été élaborés au cours de l'évolution, il est légitime de penser que des biais similaires puissent apparaître dans d'autres modalités perceptives (audition, olfaction). À ce jour, quelques travaux suggèrent de fait que des biais pour l'information menaçante auditive et olfactive sont présents dans l'anxiété. Par exemple, deux études récentes (Quadflieg, Mohr, Mentzel, Miltner, & Straube, 2008 ; Quadflieg, Wendt, Mohr, Miltner, & Straube, 2007) ont observé que l'anxiété sociale était associée à des biais envers les émotions véhiculées par l'intonation de la voix (c'est-à-dire, la prosodie émotionnelle). Dans la même veine, Adolph, Meister et Pause (2013) ont récemment rapporté que des individus souffrant d'anxiété sociale manifestaient, par rapport à des sujets contrôles, des réponses olfactives facilitées envers des stimuli chimio-sensoriels dérivés de la sueur d'individus anxieux. Toutefois, la mise en relation de mécanismes communs potentiellement sous-jacents à ces biais dans différentes modalités perceptives n'a, à ce jour, jamais été discutée ni même évoquée dans la littérature scientifique ; scindant par conséquent artificiellement la réalité pour se centrer majoritairement sur la modalité visuelle.

Par ailleurs, au-delà d'une perspective multimodale, de nombreuses études ont également pointé l'existence de mécanismes d'intégration cross-modale du traitement de l'information émotionnelle (par ex., Joassin, Pesenti, Maurage, Verreckt, Bruyer, & Campanella, 2011). Les processus d'intégration cross-modaux renvoient aux mécanismes permettant l'élaboration d'une représentation unifiée et cohérente à partir de stimulations sensorielles distinctes (Driver & Spence, 2000). Au niveau de la psychopathologie, une étude récente suggère que des déficits d'intégration cross-modale visuo-auditive sont présents chez les personnes souffrant d'alcool-dépendance (Maurage et al., 2013). Toutefois, à ce jour, ce type d'approche n'a pas été développé dans le champ de la psychopathologie cognitive de l'anxiété, ce qui scinde par conséquent à nouveau artificiellement la réalité avec un centrage exclusif sur la modalité visuelle.

À terme, il semble capital de développer des travaux de recherche qui puissent vraisemblablement apprécier de manière exhaustive la viabilité de l'application des modèles cognitifs actuels du biais attentionnel envers la menace décrite ci-dessus dans d'autres modalités perceptives (olfaction, audition) ainsi que dans l'intégration cross-modale de ces modalités (audition/vision versus audition versus vision). Comme le suggèrent Peschard, Maurage et Philippot (2014), des études explorant les effets potentiels d'un entraînement dans une modalité sur une autre modalité et sur la cross-modalité sont également capitales pour comprendre l'implication de la modalité sensorielle dans la plasticité du biais attentionnel. En outre, sur le plan théorique, le développement de tels travaux de recherche permettrait également d'examiner si les mécanismes cognitifs impliqués dans l'installation et le maintien de l'anxiété sont de nature supra-modale (par ex., Donohue, Liotti, & Woldorff, 2012), c'est-à-dire partagée entre les différentes modalités sensorielles, ou spécifiques à une modalité sensorielle. Bien que de telles investigations aient déjà vu le jour auprès d'autres populations cliniques (par ex., personnes souffrant d'acouphènes chroniques invalidant, Araneda et al., 2015 ; Heeren et al., 2014b), l'exécution de telles recherches au sein de la psychopathologie cognitive de l'anxiété est encore quasi inexistante.

5. Conclusion

Sur le plan théorique, de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que des biais d'attention sélective envers l'information menaçante participeraient causalement au développement et au maintien de l'anxiété. Néanmoins, bien que cette perspective soit la plus prépondérante au sein des modèles cognitifs contemporains de l'anxiété, de nombreuses controverses demeurent quant à la nature exacte des mécanismes sous-tendant ce phénomène de plasticité du biais attentionnel envers l'information menaçante. De même, bien que ces modèles partagent l'hypothèse d'une implication du biais attentionnel dans le maintien de l'anxiété, ils divergent considérablement quant à la nature exacte des processus sous-tendant cette implication. Cet article visait à présenter ces différents modèles.

À cet égard, nous avons regroupé les différents modèles autour de deux catégories principales de modèles. Une première catégorie de modèles suggère que le maintien du biais attentionnel dans l'anxiété serait le résultat de perturbations au niveau d'un système d'évaluation initiale de la valeur menaçante des stimuli présents dans l'environnement. Selon une deuxième catégorie de modèles, le biais attentionnel résulterait d'un déficit de recrutement du contrôle exécutif top-down de l'attention lors de la confrontation à des stimuli menaçants.

À terme, nous pensons que la mise en compétition de ces deux catégories de modèles à partir de leurs paramètres distinctifs, et ce tant au niveau des mécanismes cognitifs impliqués qu'au niveau des mécanismes cérébraux postulés, permettra l'avènement d'une vision beaucoup plus compréhensive des mécanismes neurocognitifs participant au maintien de l'anxiété. En ce sens, nous espérons encourager la communauté scientifique à développer, sur base de cette proposition, des travaux de recherche permettant de progresser dans cette

direction. Le développement de tels travaux de recherches devrait constituer un apport majeur dans la compréhension des mécanismes participant au maintien de l'anxiété. En outre, comme nous le suggérons, l'intégration d'aspects multi- et cross-modaux du traitement de l'information devrait largement concourir à l'optimisation de la validité écologique de ces modèles.

Sur le long terme, l'intérêt majeur de cette approche est surtout, au-delà de l'élaboration d'une connaissance plus précise des mécanismes neurocognitifs menant au développement et au maintien des troubles anxieux, la mise au point d'outils thérapeutiques pour réduire ces mécanismes pathogènes. Sans aucun doute, les retombées en termes de santé publique sont donc potentiellement importantes. Plus particulièrement, elles permettront de développer des procédures de remédiation cognitive, ciblant plus directement les processus altérés participant au maintien de l'anxiété. Nous sommes convaincus de développer ce genre d'approche en Europe francophone où, à ce jour, encore trop peu de progressions dans cette voie ont été réalisées.

Annexe 5. Curriculum Vitae

CHARLOTTE COUSSEMENT

INFORMATIONS PERSONNELLES

Date de naissance : 05.06.1990

Nationalité : Belge

Langues : Français (langue maternelle),
Anglais (C1), Néerlandais (B2)

Téléphone : +32 472 69 84 40

Email : charlotte.coussement@gmail.com

DIPLÔMES ET FORMATION

- 2016 – 2022 Doctorat en Sciences Psychologiques (en cours)
Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- 2019 – 2021 Certificat universitaire en évaluation et interventions psychologiques –
Psychothérapie
Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- 2018 – 2019 Master de spécialisation en cliniques psychothérapeutiques intégrées,
avec Grande Distinction
Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- 2014 – 2015 Certificat de « Spécialisation à la recherche » en Sciences
Psychologiques avec *La Plus Grande Distinction*.
Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- 2012 – 2014 Master en Sciences Psychologiques (Neuropsychologie), avec *Grande
Distinction*.
Mémoire : « *Quand la géométrie cadre l'anxiété : effet d'un
entraînement attentionnel non-émotionnel sur l'anxiété sociale. Une
étude contrôlée et randomisée en double aveugle.* » - Promoteur : Pr.
Alexandre Heeren, avec *La Plus Grande Distinction*.
Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- 2009 – 2012 Bachelier en Sciences Psychologiques, avec *Distinction*.
Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.

EXPÉRIENCE CLINIQUE

- Août 2021 – Psychologue Clinicienne, Psychothérapeute (3/4 temps)
Clinique du Parc, Hôpital psychiatrique du Beau Vallon, Namur, Belgique
- Sept 2018 – Psychologue Clinicienne (12h/semaine)
Août 2021 Clinique du Parc, Hôpital psychiatrique du Beau Vallon, Namur, Belgique
- Juillet 2015 – Psychologue / Coordinatrice de la recherche
Août 2016 Cellule de Recherche et Publications Scientifiques, Hôpital Psychiatrique du Beau Vallon, Namur, Belgique
- Sept 2013 – Neuropsychologue enfants (stage clinique)
Juin 2014 « La Petite Source », Ecole de type 8 pour troubles de l'apprentissage, Grez-Doiceau, Belgique
- Janvier 2013 – Neuropsychologue adultes (stage clinique)
Juillet 2013 Centre Neurologique William Lennox, Ottignies, Belgique

ENSEIGNEMENT ET SUPERVISION

- 2019 – 2020 Psychopathologie Générale – section dédiée aux notions de comorbidités psychiatriques (BAC 2 – environ 300 étudiants), UCLouvain, Belgique
- 2017 – 2021 Supervision académique des stages cliniques de 8 étudiants
- 2018 – 2020 Promotion et supervision de mémoire de fin de Master
Céline PALM: Investigation des processus attentionnels dans la comorbidité anxio-dépressive.
Elise AMMA: Le rôle des processus exécutifs dans la comorbidité anxio-dépressive

GRANT, PRIX SCIENTIFIQUES ET DISTINCTIONS

Best Research Poster Award: Schoonjans, E., Coussement, C., & Heeren, A. (2021). L'impact de la stimulation transcrânienne à courant continu sur les réseaux attentionnels : Une revue systématique et méta-analyse des études contrôlées par stimulation factice. Poster présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

FNRS Travel Grant pour le congrès WCBCT, Berlin, Allemagne.

Obtention d'une **Bourse Doctorale d'une durée de 4 ans** (temps plein, 2016-2021) financée par l'Hôpital Psychiatrique du Beau Vallon. Projet : « Valeur pronostique des déficits de nature exécutive et attentionnelle dans le décours de la psychopathologie : une approche transdiagnostique ». Hôpital Psychiatrique du Beau Vallon asbl, Namur, Belgique.

Best Research Poster Award: Coussement, C., McNally, R. J., & Heeren, A. (2015). Untangling attention bias modification from emotion: A double-blind randomized

experiment among individuals with social anxiety disorder. Poster présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 21 mai, Université de Poitiers, Poitiers, France.

COMPÉTENCES INFORMATIQUES ET NEUROSCIENTIFIQUES

Compétences avancées de Microsoft Office (Excel, Word, and Power Point)

Analyse de données : SPSS (avancé), R (intermédiaire)

Développement de tâches informatisées cognitives : Eprime (intermédiaire)

Compétences avancées dans l'utilisation de techniques de neuromodulation (tDCS)

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS DES JOURNAUX INTERNATIONAUX

Coussement, C., De Longueville, X., & Heeren, A. (under review in Comprehensive Psychiatry). Attentional Networks in Co-occurring Generalized Anxiety and Major Depression Disorder: Towards a Staging Hypothesis of the Executive Control Impoverishment. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/KJGN9>

Mouguiama-Daouda, C., Blanchard, M.A., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (under review in Psychologica Belgica). On the Measurement of Climate Change Anxiety: French Adaptation and Validation of the Climate Anxiety Scale. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/M3YGZ>

Coussement, C., & Heeren, A. (2022). Sleep Problems as Transdiagnostic Hubs Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression. *Journal of Affective Disorders*, 296, 305-308. <https://doi.org/j.jad.2021.09.092>

Heeren, A., Lannoy, S., **Coussement, C.**, Hoebeke, Y., Verschuren, A., Blanchard, M.A., Chakroun-Baggioni, N., Philippot, P., & Gierski, F. (2021). A network approach to the fixe-facet model of mindfulness. *Scientific Reports*, 11:15094. <https://doi.org/10.2038/s41598-021-94151-2>

Coussement, C., Riesco de Vega, M., & Heeren, A. (2020) The impact of anodal tDCS on the attentional networks as a function of trait anxiety and depressive symptoms: A preregistered double-blind sham-controlled experiment. *Clinical Neuropsychiatry*, 17(4), 225-235. <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20200404>

Coussement, C. & Heeren, A. (2020). Repenser la comorbidité psychiatrique : une revue conceptuelle sous l'angle de la comorbidité anxio-dépressive. *Revue Francophone de Clinique Comportementale et Cognitive*, 25, 2-32. <https://doi.org/10.31234/osf.io/ynrkj>

Heeren, A., Hoebeke, Y., & **Coussement, C.** (2019). Unfolding the complex dynamic interplay between attentional processes and anxiety: A commentary on Ghassemzadeh, Rothbart, and Posner. *Behavioral and Cognitive Neurology*, 32, 63-66. <https://doi.org/10.1097/WNN.000000000000187>

Coussement, C., Maurage, P., Billieux, J., & Heeren, A. (2019). Does change in attention control mediate the impact of tDCS on attentional bias for threat? Limited evidence from

a double-blind sham-controlled experiment in an unselected sample. *Psychologica Belgica*, 59, 16-32. <https://doi.org/10.5334/pb.449>

Heeren, A., **Coussement, C.**, & Colon, E. (2016). La stimulation transcrânienne à courant continu en psychiatrie – Vers de nouvelles perspectives d'interventions. *Medecine/Sciences*, 32, 752-757. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163208024>

Heeren, A., **Coussement, C.**, & McNally, R.J. (2016). Untangling attention bias modification from emotion: A double-blind randomized experiment among individuals with social anxiety disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.05.005>

Coussement, C. & Heeren, A. (2015). Vers une architecture cognitive du maintien du biais attentionnel envers la menace dans l'anxiété : Une approche par comparaison de modèles. *L'Année Psychologique*, 115(4), 665-690. <https://doi.org/10.4074/S0003503315000202>

Heeren, A., Busana, C., **Coussement, C.**, & Philippot, P. (2015). Mindfulness-based cognitive therapy for trichotillomania: A Bayesian case-controls study. *Psychologica Belgica*, 55(33), 118-133. <https://doi.org/10.5334/pb.bj>

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ORALES DANS DES CONFÉRENCES INTERNATIONALES

Coussement, C., & Heeren, A. (2021). Sleep Problems as Transdiagnostic Hubs Bridging Impaired Attention Control, Generalized Anxiety, and Depression. In Heeren A. (Chair), Recent advances in the network approach to stress- and anxiety-related psychopathology. Symposium conducted at 42nd International Conference of the Stress Trauma Anxiety and Resilience Society (STAR), 7 juillet, Haïfa, Israël.

Coussement, C., & Heeren, A. (2021). Les problèmes de sommeil comme processus transdiagnostique au coeur de l'interdépendance entre les problèmes de contrôle attentionnel, d'anxiété généralisée et de dépression. Flashtalk présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

Schoonjans, E., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (2021). L'impact de la stimulation transcrânienne à courant continu sur les réseaux attentionnels : Une revue systématique et méta-analyse des études contrôlées par stimulation factice. Flashtalk présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

Mouguiama Daouda, C., Blanchard, M.A., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (2021). Validation Française de l'échelle d'anxiété climatique. Flashtalk présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

Coussement, C., Riesco de Vega, M., & Heeren, A. (2021). The impact of anodal tDCS on attentional networks as a function of the severity of anxiety and depression symptoms at baseline: A preregistered double-blind sham-controlled experiment. In Heeren A., & Vanderhasselt, M-A. (Chair), Application of non-invasive neuromodulation tools in clinical psychology: From basic affective neuroscience to clinical translations Symposium

conducted at Annual Meeting of the Belgian Association for Psychological Sciences, 28 mai, Louvain-la-Neuve, Belgique.

Heeren, A. & **Coussement, C.** (2019). Does change in attention control mediate the impact of anodal tDCS on attentional bias for threat? In A. Sanchez-Lopez (Chair), Attention Dysregulation as a Central Mechanism of Anxiety and Depression: An Integrative View of Novel Approach to Modify Attentional Biases and How to Maximize its Clinical Transfer. Symposium conducted at the 3rd International Convention of Psychological Sciences, March 8, Paris, France.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES AFFICHÉES DANS DES CONFÉRENCES INTERNATIONALES

Coussement, C., & Heeren, A. (2021). Les problèmes de sommeil comme processus transdiagnostique au coeur de l'interdépendance entre les problèmes de contrôle attentionnel, d'anxiété généralisée et de dépression. Poster présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

Schoonjans, E., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (2021). L'impact de la stimulation transcrânienne à courant continu sur les réseaux attentionnels : Une revue systématique et méta-analyse des études contrôlées par stimulation factice. Poster présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

Mouguiama Daouda, C., Blanchard, M.A., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (2021). Validation Française de l'échelle d'anxiété climatique. Poster présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 31 mai, Caen, France.

Schoonjans, E., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (2021). The impact of transcranial Direct Current Stimulation on the attention networks: A systematic review and meta-analysis of the sham-controlled studies. Poster presented at the Annual Meeting of the Belgian Association for Psychological Sciences, 28 mai, Louvain-la-Neuve, Belgique.

Mouguiama Daouda, C., Blanchard, M.A., **Coussement, C.**, & Heeren, A. (2021). French adaptation and validation of the Climate Anxiety Scale. Poster presented at the Annual Meeting of the Belgian Association for Psychological Sciences, 28 mai, Louvain-la-Neuve, Belgique.

Hoebeke, Y., **Coussement, C.**, Riesco De Vega, M., Gamero Del Castillo, D., Heeren, A. (2019). Unpacking the interplay between executive control, attentional bias for threat, rumination, and avoidance : A network approach. Poster at European Congress on Clinical Psychology and Psychological Treatment, November 1, Dresden, Germany.

Coussement, C., Maurage, P., Billieux, J., & Heeren, A. (2019). Does change in attention control mediate the impact of tDCS on attentional bias for threat? Limited evidence from a double-blind sham-controlled experiment in an unselected sample. Poster at World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, July 19, Berlin, Germany.

Coussement, C., Maurage, P., Billieux, J., & Heeren, A. (2019). Does change in attention control mediate the impact of tDCS on attentional bias for threat? Limited evidence from a double-blind sham-controlled experiment in an unselected sample. Poster présenté lors

de la Journée Scientifique Annuelle de l'Institut de Recherche en Sciences psychologiques, 21 mai, Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.

Coussement, C., Maurage, P, Billieux, J., & Heeren, A. (2019). Does change in attention control mediate the impact of tDCS on attentional bias for threat? Limited evidence from a double-blind sham-controlled experiment in an unselected sample. Poster presented at the Annual Meeting of the Belgian Association for Psychological Sciences, 14 mai, Université de Liège, Belgique.

Coussement, C., McNally, R.J., & Heeren, A. (2015). Untangling attention bias modification from emotion: A double-blind randomized experiment among individuals with social anxiety disorder. Poster présenté lors de la 10e Journée Scientifique des jeunes chercheurs en Psychologie, 11 décembre, Université de Lille 3, Lille, France.

Coussement, C., McNally, R.J., & Heeren, A. (2015). Untangling attention bias modification from emotion: A double-blind randomized experiment among individuals with social anxiety disorder. Poster présenté lors de la Journée Scientifique Annuelle de l'Institut de Recherche en Sciences Psychologiques 29 mai, Université catholique de Louvain, Belgique.

Coussement, C., McNally, R. J., & Heeren, A. (2015). Untangling attention bias modification from emotion: A double-blind randomized experiment among individuals with social anxiety disorder. Poster presented at the Annual Meeting of the Belgian Association for Psychological Sciences, May 28, Royal Flemish Academy of Belgium for Science and the Arts, Brussels, Belgium.

Coussement, C., McNally, R. J., & Heeren, A. (2015). Quand la géométrie cadre l'anxiété : Effet d'un entraînement attentionnel non émotionnel sur l'anxiété sociale - Une étude contrôlée et randomisée en double-aveugle. Poster présenté lors du congrès annuel du « Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive », 21 mai, Université de Poitiers, Poitiers, France.

Index des Figures

Figure 1. Illustration du modèle de Clark & Watson (1991).....	39
Figure 2. Représentation des processus motivationnels à l'œuvre dans le trouble anxio-dépressif selon Klenk et collègues (2011).....	41
Figure 3. Schématisation de la structure des troubles mentaux selon Krueger et collègues (1999).....	43
Figure 4. Illustration d'un réseau et ses éléments constitutifs.	51
Figure 5. Anatomie des trois réseaux attentionnels	60
Figure 6. Activations cérébrales liées aux trois réseaux attentionnels	63
Figure 7. Attention Network Test	65
Figure 8. Schématisation du lien entre l'anxiété et le dlPFC selon Bishop (2009)	71
Figure 9. Schématisation des deux explications coexistantes associées au rôle de la charge cognitive sur le contrôle attentionnel dans l'anxiété	73
Figure 10. Schéma du lien entre la vulnérabilité biologique et cognitive dans la dépression chronique.....	77
Figure 11. Tâches cognitive liées au modèle en trois facteurs des fonctions exécutives	84
Figure 12. Cascade des mécanismes de contrôle des fonctions exécutives dans le cortex frontal.....	86
Figure 13. Deux représentations de l'unité et de la diversité des fonctions exécutives.....	87
Figure 14. Représentation schématique de l'unité et de la diversité des fonctions exécutives	88
Figure 15. Illustration schématique de la technique de stimulation transcrânienne à courant continu.....	99
Figure 16. Localisation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal	105
Figure 17. Illustration des régions cérébrales dysfonctionnelles et montage le plus couramment utilisé dans l'anxiété.....	107
Figure 18. Description of Attention Network Task (ANT)	132
Figure 19. Comparison of the three attentional network's reaction time in the four groups controlling for education level	135
Figure 20. Graphical Gaussian Model of the associations between components of attention control, symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, and symptoms common to MDD and GAD.....	146
Figure 21. Description of Attention Network Task (ANT)	154
Figure 22. Bootstrapped confidence intervals of estimated edge weights for the graphical lasso network. The red line indicates the sample values. The dark line indicates the bootstrapped mean values.	155
Figure 23. Expected influence estimates of the graphical Gaussian model.....	156
Figure 24. Bridge expected influence estimates of the graphical Gaussian model	157
Figure 25. Average correlation between the centrality and bridge centrality indices (i.e., expected influence and bridge expected influence) of the network estimation sampled with persons dropped and the original sample.	158
Figure 26. Description and illustration of the three executive tasks.....	166
Figure 27. Comparison of the updating scores in the four groups controlling for education level.....	169
Figure 28. Description and illustration of the three executive tasks.....	180

Figure 29. Bootstrapped confidence intervals of estimated edge weights for the graphical lasso network. The red line indicates the sample values. The dark line indicates the bootstrapped mean values.	185
Figure 30. Average correlation between the centrality and bridge centrality indices (i.e., expected influence and bridge expected influence) of the network estimation sampled with persons dropped and the original sample.	187
Figure 31. Graphical Gaussian Model of the associations between components of executive functions, symptoms specific to MDD, symptoms specific to GAD, and symptoms common to MDD and GAD.	189
Figure 32. Expected influence estimates of the graphical Gaussian model.....	190
Figure 33. Bridge expected influence estimates of the graphical Gaussian model	191
Figure 34. Description of the Attention Network Task.	202
Figure 35. Differential latencies (in milliseconds) for the three attentional networks as a function of the stimulation.	205
Figure 36. Schématisation de la distribution des déficits de l'efficacité du contrôle exécutif en fonction des groupes.....	214
Figure 37. Questionnement du rôle du contrôle exécutif intégré au modèle de Klenk et collègues (2011).....	221
Figure 38. Questionnement du rôle des problèmes de sommeil et de la fatigue dans le modèle de Klenk et collègues (2011)	222
Figure 39. Questionnement du rôle de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral dans le modèle de Klenk et collègues (2011)	224
Figure 40. Proposition d'un modèle intégratif hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive.....	237
Figure 41. Mécanismes psychologiques spécifiques à la dépression et spécifiques à l'anxiété au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive.....	238
Figure 42. Efficacité du contrôle exécutif de l'attention au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive	239
Figure 43. Les problèmes de sommeil et la fatigue au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive	240
Figure 44. Modèle de la réactivité psychophysiologique en réponse à une menace saillante dans la peur et l'anxiété	243
Figure 45. Questionnement du rôle du contrôle exécutif au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive	249
Figure 46. Le modèle cognitif de la résilience	251
Figure 47. Le contrôle exécutif comme facteur de protection du déclenchement de la comorbidité anxio-dépressive	252
Figure 48. Intégration d'autres processus psychologiques impliqués dans la comorbidité anxio-dépressive au sein de la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité	256
Figure 49. Comparatif du modèle cognitif de Hirsch & Mathews (2012) chez l'individu non-anxieux et chez l'individu inquiet.....	257
Figure 50. Questionnement de la place des inquiétudes et des biais attentionnels dans la proposition de modèle hypothétique de la comorbidité anxio-dépressive.....	259
Figure 51. Schématisation d'une proposition d'intervention sur un nœud pont.....	264
Figure 52. Cibles thérapeutiques visées par les interventions à large spectre dans la comorbidité anxio-dépressive	271

Index des Tables

Table 1. Critères diagnostiques du trouble dépressif majeur et du trouble anxieux généralisé selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)	36
Table 2. Synthèse des structures cérébrales impliquées et des neurotransmetteurs en fonction des réseaux attentionnels	61
Table 3. Comparaison de la technique de stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) avec les autres méthodes de neuromodulation utilisée en psychiatrie	100
Table 4. Synthèse des études réalisées investiguant l'effet d'une stimulation tDCS sur les trois réseaux attentionnels évalués par Attention Network Task	110
Table 5. Participant's characteristics as a function of disorder groups (SD in parentheses).	134
Table 6. Pearson correlations between the three attentional networks and clinical severity	136
Table 7. Corresponding DSM-5 symptoms for major depression disorder and generalized anxiety. Nodes in the network model are labelled using the corresponding symptom labels (in italics)	151
Table 8. GAD and MDD DSM-5 Diagnostic Criteria and corresponding BDI-II and GAD-7 items	151
Table 9. Participant's characteristics as a function of disorder groups (SD in parentheses)	168
Table 10. Pearson correlations between the three executive functions and clinical severity.	170
Table 11. Participant's demographic and psychopathological characteristics as function of disorders (SD in parentheses)	177
Table 12. Corresponding DSM-5 symptoms for major depression disorder and generalized anxiety.	181
Table 13. GAD and MDD DSM-5 Diagnostic Criteria and corresponding BDI-II and GAD-7 items.	183
Table 14. Demographic and clinical characteristics of the participants	200
Table 15. Correlation coefficients between networks improvement following anodal tDCS and indices of anxiety and mood psychopathology	206
Table 16. Synthèse de l'apport de la thèse par rapport aux différents modèles de la comorbidité	236
Table 17. Comparaison des moyennes des scores de contrôle exécutif en présence des troubles isolés, comorbides, ou en additionnant et multipliant les scores des troubles isolés	247
Table 18. Gain exécutif en fonction des scores d'anxiété et de dépression : simple, additionnés et multipliés	248

