

L'excitabilité corticale, un biomarqueur des troubles de l'humeur

Objectifs : Présenter les mesures d'excitabilité corticale et les mécanismes de neurotransmission qui les sous-tendent. Démontrer que l'excitabilité corticale peut être utilisée comme biomarqueur des troubles de l'humeur via une revue de la littérature. Présenter nos recherches visant à étendre l'utilisation de l'excitabilité corticale comme biomarqueur *état* des troubles de l'humeur.

L'excitabilité corticale est définie comme la propriété du cortex à produire une activité neuronale suite à une stimulation électrique ou magnétique. A un niveau plus opératoire, l'excitabilité corticale est un indicateur de la réactivité du cortex moteur, évaluée via les réponses musculaires générées par une stimulation TMS. Il est nécessaire de se questionner sur la pertinence de l'excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur, compte tenu du fait que les mesures se basent sur le cortex moteur alors que les troubles de l'humeur sont, comme nous l'avons vu précédemment, liés à des dysfonctionnements fronto-limbiques et à des dysfonctionnements de neurotransmission. Nous allons donc dans un premier temps justifier l'utilisation de cet outil (I. Principes de l'excitabilité corticale), puis présenter son utilisation dans la littérature sur les troubles de l'humeur (II. Excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur). Enfin, nous présenterons nos deux recherches réalisées sur des patients, présentant soit une dépression majeure soit une dépression bipolaire pharmaco-résistante, qui visent à déterminer si l'excitabilité corticale peut être utilisée comme biomarqueur de l'amélioration thymique, en comparant les mesures d'excitabilité corticale obtenues en fin de traitement à celles obtenues avant traitement et en prenant en compte l'amélioration thymique via les scores obtenus à l'échelles MADRS, évaluant les symptômes dépressifs (III. Expérimentations).

I. Principes de l'excitabilité corticale

Nous venons de l'aborder très brièvement, l'utilisation de l'excitabilité corticale, reflet de l'activité du cortex moteur, ne paraît pas de prime abord être un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur qui ne sont pas liés à des dysfonctionnements intrinsèques du cortex moteur, mais à des dysfonctionnements fronto-limbiques et des dérégulations de la neurotransmission GABA/glutamatergique. Toutefois, deux raisons justifient l'utilisation de l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur. Tout d'abord, bien que les troubles dépressifs soient associés à des déficits des aires non motrices, la présentation

clinique des patients suggère tout de même une altération des fonctions motrices. Rappelons par exemple que les troubles de l'humeur incluent des symptômes comme l'agitation ou le ralentissement psychomoteur, ainsi que des variations dans les niveaux d'énergie induisant notamment de grands moments de fatigue. De plus, il a été montré que la prise de traitements antidépresseurs entraîne une amélioration des fonctions motrices. Par ailleurs, certaines mesures d'excitabilité corticale reflètent la neurotransmission GABAergique et glutamatergique, impliquée dans les troubles de l'humeur, comme nous l'avons abordé dans le premier chapitre. Pour ces raisons, l'utilisation de l'excitabilité corticale comme éventuel biomarqueur des troubles de l'humeur paraît être pertinente. Décrivons maintenant les différents paramètres pouvant être mesurés en excitabilité corticale par stimulation magnétique transcrânienne via des stimulations single- ou paired-pulses.

En excitabilité corticale la stimulation TMS est appliquée sur le cortex moteur et génère une réponse du muscle controlatéral à l'hémisphère stimulé, du fait de la décussation des fibres du faisceau pyramidal au niveau du bulbe rachidien. La réponse musculaire est enregistrée, au moyen d'électrodes placées sur le muscle visé, sous la forme d'une courbe appelée le potentiel évoqué moteur (PEM) (Figure 23).

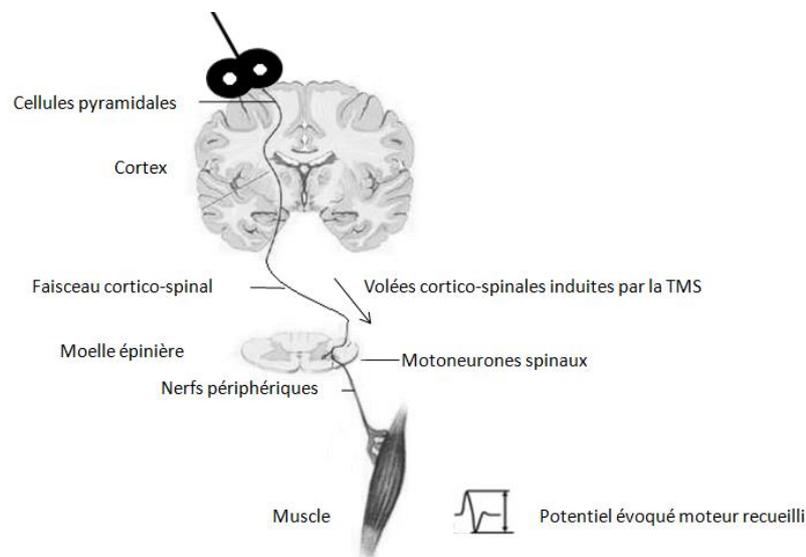


Figure 23 : Représentation schématique des circuits activés par une TMS appliquée sur le cortex moteur.

1.1. Paramètres mesurables par des stimulations single-pulses

Le **seuil moteur** est la première mesure réalisée en excitabilité corticale, son estimation est primordiale car les intensités des stimulations suivantes sont exprimées en pourcentage de ce

seuil, ce qui permet de normaliser les intensités de stimulations entre les sujets, en s'adaptant à la réactivité corticale propre à chaque sujet, et en respectant les règles de sécurité (Rossi et al., 2009). Le seuil moteur peut être défini lorsque le muscle ciblé est au repos, on parlera alors de seuil moteur au repos (rMT, pour l'acronyme anglais *resting motor threshold*), ou lorsque le muscle est contracté, on parle dans ce cas de seuil moteur actif (aMT, *active motor threshold*). A un niveau opératoire, le rMT est défini comme la plus petite intensité de stimulation nécessaire pour déclencher un potentiel évoqué moteur (PEM) d'au moins 50 μ V dans 50 % des stimulations (Rossini et al., 1994) ; l'aMT correspond quant à lui à la plus petite intensité de stimulation nécessaire pour déclencher une réponse musculaire d'au moins 200 μ V (ou 300 μ V selon les articles) dans 50 % des cas, lorsque le sujet exerce une contraction à 20 % (entre 5 et 20 % en fonction des articles) de sa force maximale (Rossini et al., 1994). L'amplitude de 200 μ V est l'amplitude minimale permettant de distinguer le PEM du bruit provoqué par la contraction musculaire. Le seuil moteur est très sensible aux mouvements que peut effectuer le sujet pendant les stimulations, il est donc recommandé d'évaluer le seuil tout en contrôlant l'activité électromyographique. En termes de recommandation, un intervalle entre les stimulations de trois secondes est préconisé afin de ne pas générer de phénomènes de facilitation ou d'inhibition des PEM (Rothwell et al., 1999). Au niveau physiologique, le seuil moteur est une mesure reflétant l'excitabilité membranaire cortico-spinale. En effet, des études pharmacologiques ont mis en évidence que l'injection de molécules bloquant les canaux calciques et sodiques provoquait une élévation de ce seuil (Ziemann, Lönnecker, Steinhoff, & Paulus, 1996).

La **baseline** représente la réactivité cortico-spinale globale suite à une stimulation supraliminaire du cortex moteur. D'un point de vue opérationnel l'intensité de stimulation est généralement définie en un pourcentage du seuil moteur (en général à 120 % du rMT), mais elle est également fréquemment caractérisée par l'intensité nécessaire pour induire un PEM d'environ 1 mV. Dans ce cas la mesure d'intérêt n'est plus la taille des PEM mais l'intensité nécessaire pour les produire. La mesure de la baseline n'est pas une mesure d'intérêt en soi mais permet d'exprimer les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticale en fonction de ce niveau d'activité de base.

La **période de silence cortical** (CSP) est définie comme une suppression de l'activité d'un muscle contracté suite à une stimulation supraliminaire du cortex moteur controlatéral

(Calancie, Nordin, Wallin, & Hagbarth, 1987) (Figure 24). La durée de la CSP est comprise entre 100 et 300 ms en moyenne. Cette durée est corrélée positivement avec l'intensité de stimulation ; plus l'intensité de stimulation augmente, plus la durée de la CSP est importante (Inghilleri, Berardelli, Cruccu, & Manfredi, 2014). A l'inverse, la durée de la CSP n'est pas affectée par l'intensité de la force de contraction musculaire exercée par le sujet (Orth & Rothwell, 2004). Au niveau opérationnel, la TMS est appliquée à une intensité supraliminaire (généralement à 130 % du rMT ou à 150 % de l'aMT), pendant que le sujet exerce une contraction volontaire (de 20 à 30 % de sa force maximale), un feedback visuel ou auditif est généralement donné au sujet afin qu'il maintienne le niveau de contraction désiré.

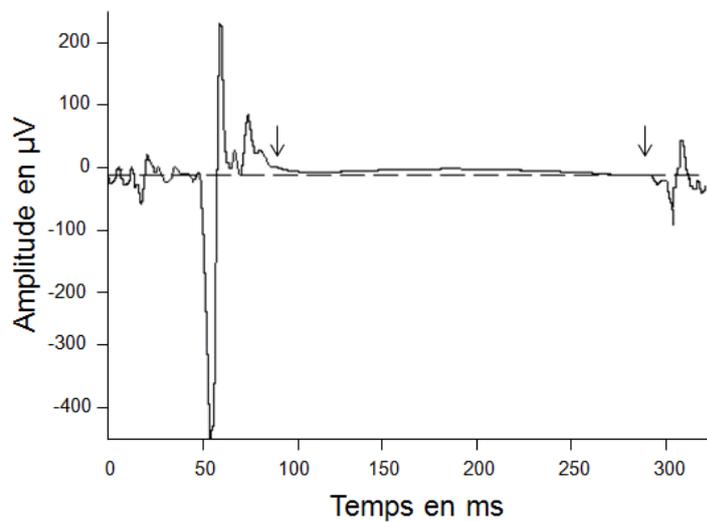


Figure 24 : Représentation schématique d'une période de silence cortical.

Il semble qu'il y ait deux mécanismes neuronaux en jeu dans la CSP. Les cinquante premières millisecondes de la CSP seraient liées aux mécanismes inhibiteurs des motoneurones spinaux. En effet, le réflexe-H, qui teste l'excitabilité spinale, est réduit voire aboli jusqu'à 50 ms après la stimulation TMS (Fuhr, Agostino, & Hallett, 1991). La seconde partie de la CSP serait quant à elle d'origine corticale. Il a été proposé que le réseau GABAergique, et plus spécifiquement les récepteurs GABA_B, ait une influence principale sur cette seconde partie de la CSP. En effet, l'injection d'agonistes des récepteurs GABA_B, comme le baclofen, prolonge la durée de la CSP (Siebner, Dressnandt, Auer, & Conrad, 1998).

La CSP varie quelque peu d'une mesure à l'autre (Orth, & Rothwell, 2004). Pour réduire la variabilité intra-individuelle inhérente à la CSP, les auteurs suggèrent de l'étudier non plus en

termes de durée brute mais en utilisant un ratio entre la durée de la CSP et la taille des PEM (aire ou amplitude). De plus, il est actuellement préconisé de stimuler à plusieurs intensités (plutôt qu'à une seule) et d'établir des courbes de recrutement représentant la durée de la CSP en fonction des intensités de stimulation afin de pouvoir étudier avec plus de précision les mécanismes de la CSP.

1.2. Paramètres mesurables par des stimulations paired-pulses

Nous avons abordé les stimulations paired-pulses dans le chapitre TMS dans le cadre de stimulations ciblant deux aires distinctes, permettant l'évaluation de la connectivité entre ces aires. Ici, nous nous intéresserons aux stimulations ciblant le cortex moteur et permettant d'évaluer les propriétés intracorticales de cette aire. Nous allons présenter les différentes mesures réalisées grâce aux stimulations paired-pulse : l'inhibition intracorticale courte (SICI, pour l'acronyme anglais short intracortical inhibition), la facilitation intracorticale (ICF, pour l'acronyme anglais intracortical facilitation), l'inhibition intracorticale longue (LICI, pour l'acronyme anglais long intracortical inhibition) et la facilitation intracorticale courte (SICF, pour l'acronyme anglais short intracortical facilitation).

La technique permettant de générer les phénomènes **d'inhibition intracorticale courte** (SICI) et de **facilitation intracorticale** (ICF) a été mise au point par Kujirai et al. (1993). Un stimulus conditionnant (SC) infraliminaire précède un stimulus test (ST) supraliminaire. L'intervalle entre les deux stimuli, appelé intervalle inter-stimuli (ISI, pour l'acronyme anglais interstimuli interval), va déterminer l'effet de la stimulation. Ainsi, si l'ISI est compris entre 1 et 5 millisecondes, l'amplitude des PEM est réduite par rapport à l'amplitude des PEM obtenue après une stimulation où le ST est appliqué seul (baseline). A l'inverse, si l'ISI est compris entre 10 et 15 ms, l'amplitude des PEM augmente, on parle alors d'ICF (Figure 25).

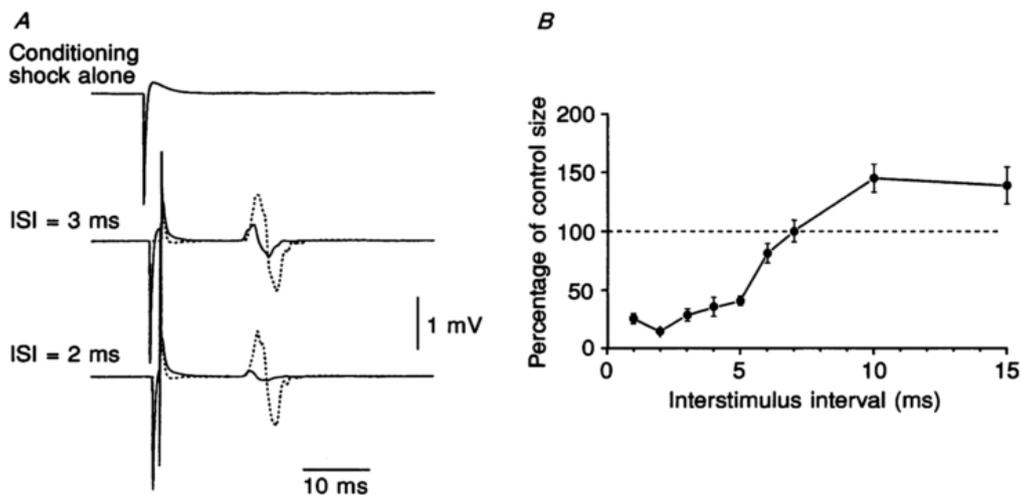


Figure 25 : Figure 25A : PEM induits par : une stimulation où seul le stimulus conditionnant (SC) est appliqué (Conditioning shock alone) ; une stimulation test précédée du SC par un intervalle de temps (ISI) de 3 ms (ISI = 3 ms) et de 2 ms (ISI = 2 ms). Les lignes en pointillés représentent la baseline des PEM (générée par une stimulation test seule). Figure 25B : Amplitudes des PEM exprimées en pourcentage de la baseline, en fonction de l'ISI.

Au niveau opérationnel, le choix des intensités de stimulation pour produire une SICI et un ICF est crucial. Si les premières études utilisaient une intensité de SC inférieure au seuil moteur au repos (80 % rMT selon Kujirai et al., 1993), les études actuelles penchent plutôt vers une utilisation du seuil moteur actif, afin de s'assurer que l'intensité est suffisamment faible pour ne pas déclencher l'activation des projections cortico-spinales. De plus, en fonction de l'intensité du stimulus conditionnant (SC), l'évolution du SICI suivrait une courbe en U. Plus précisément, l'inhibition serait maximale pour des intensités de SC comprises entre 80 et 90 % du rMT, soit 90 et 100 % aMT, alors que pour des intensités de SC inférieures ou supérieures, le SICI serait amoindri voire aboli (Rothwell, Day, Thompson, & Kujirai, 2009).

Au niveau neuronal, le SICI serait lié à l'activation du système inhibiteur GABAergique (Kujirai et al., 1993). Cette hypothèse a été confortée par (i) des études pharmacologiques qui mettent en évidence que l'administration de molécules agonistes du GABA_A augmente le SICI (Ziemann et al., 1996). (ii) Des études sur l'enregistrement des volées d'ondes descendantes ont montré que les stimulations paired-pulses entraînaient une diminution de l'amplitude des ondes indirectes (pour rappel, ces ondes résultent de l'activation des cellules pyramidales via l'activation trans-synaptique des interneurons), la diminution des ondes indirectes aurait une durée de 20 ms, durée qui correspond à l'activation des récepteurs GABA (Hanajima et al., 1998). Alors que ces études semblent s'accorder sur l'implication du GABA dans le SICI, des études plus récentes ont mis en évidence que le phénomène de SICI

serait en fait constitué de deux phases, physiologiquement distinctes, en fonction de l'intervalle inter-stimulation (ISI). Plus précisément, Fisher, Nakamura, Bestmann, Rothwell, et Bostock (2002) ont montré deux pics d'inhibition pour des ISI de 1 et de 2.5 ms. Les deux phases d'inhibition différaient en termes d'intensité du SC nécessaire pour provoquer le SICI (intensité plus forte pour l'ISI de 2.5 ms) et par leur sensibilité à la contraction musculaire (ISI de 1 ms moins affecté par une contraction volontaire que l'ISI de 2.5 ms). De plus Roshan, Paradiso, et Chen (2003) montrent que les magnitudes des SICI pour des ISI de 1 et de 2.5 ms ne corrèlent pas. Les auteurs suggèrent que le SICI provoqué par un ISI de 1 ms serait un reflet de la période réfractaire neuronale, alors que le SICI avec un ISI de 2.5 ms correspondrait à l'inhibition par la neurotransmission GABAa.

Les mécanismes de l'ICF sont moins connus, les amplitudes des ondes indirectes descendantes induites par la stimulation ne sont pas augmentées par les stimulations paired-pulses, mais il est toutefois admis que l'ICF soit provoqué par l'activation de circuits neuronaux excitateurs et plus particulièrement du glutamate. En effet, les études pharmacologiques montrent que les antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (récepteurs du glutamate) provoquent une réduction de l'ICF (Ziemann, Chen, Cohen, & Hallett, 1998).

Il existe deux autres mesures reflétant l'inhibition et la facilitation intracorticale utilisant des méthodes différentes.

L'inhibition intracorticale longue (LICI) se produit lorsque le stimulus conditionnant et le stimulus test sont tous les deux d'intensité supraliminaire et que l'ISI les séparant est compris entre 50 et 200 millisecondes (Claus, Weis, Jahnke, Plewe, & Brunholzl, 1992). Les mécanismes impliqués dans le LICI semblent être d'origine corticale puisque l'amplitude des ondes descendantes indirectes produites par cette stimulation est diminuée. Le LICI semble être médié par le GABA_B. En effet, l'administration d'agoniste du GABA_B provoque une augmentation du LICI (McDonnell, Orekhov, & Ziemann, 2006).

La facilitation intracorticale courte (SICF) est provoquée par un SC d'intensité supraliminaire suivi par un ST infraliminaire et séparé par des ISI discrets de 1 à 1.5 ms, de 2.5 à 3 ms et d'environ 4.5 ms (Figure 26).

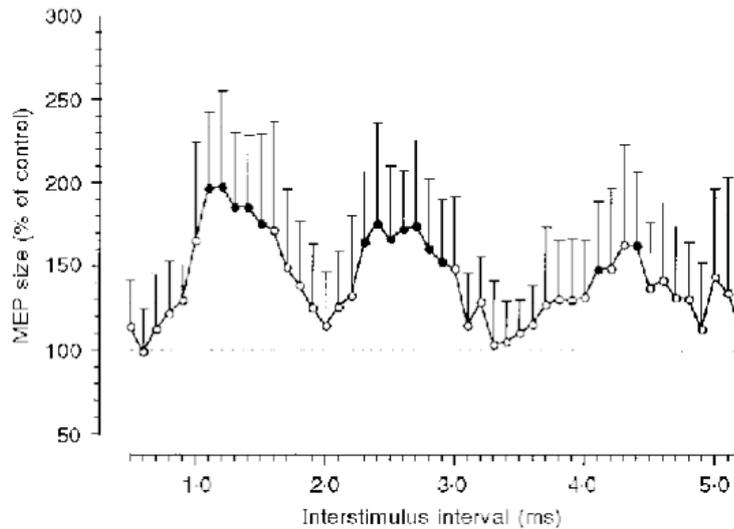


Figure 26 : Représentation du déroulement temporel du SICF (issue d'une SC supraliminaire et d'un ST infraliminaire). L'amplitude des PEM est exprimée en pourcentage de la baseline (SC seul) et en fonction des intervalles de temps entre les deux stimuli. Reproduit d'après Ziemann et al. (1998).

Au niveau neuronal, (i) une stimulation électrique directe ne produit pas de SICF (Tokimura, Ridding, Tokimura, Amassian, & Rothwell, 1996), (ii) la périodicité du SICF est très similaire à la périodicité des ondes indirectes (pour rappel environ 1.5 ms) et (iii) l'amplitude des ondes descendantes indirectes tardives augmentent après la stimulation. Ces trois arguments militent en faveur d'une origine corticale du phénomène de SICF.

Pour toutes les quatre mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales, il est actuellement préconisé de mesurer les variations d'amplitude des PEM en réalisant des courbes de recrutement, c'est-à-dire de stimuler en faisant varier les intensités des stimuli et les ISI. Ces courbes permettraient d'obtenir des mesures plus fines des phénomènes de facilitation et d'inhibition (Rothwell et al., 2009).

Compte tenu du rôle majeur des systèmes GABAergique et glutamatergique dans les mesures d'excitabilité corticale, nous pouvons nous attendre à ce que l'excitabilité corticale puisse être un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur où comme nous l'avons vu il y aurait une dérégulation de la neurotransmission GABA/glutamate. Toutefois, cette hypothèse est à considérer avec précaution compte tenu du fait que les déficits de neurotransmission ne semblent pas être spécifiquement localisés au niveau du cortex moteur. Voyons maintenant les résultats des études ayant comparé les mesures d'excitabilité corticale de sujets contrôles et de patients présentant des dépressions majeures ou des troubles bipolaires. Précisons au

préalable que la présentation des résultats des mesures paired-pulses portera uniquement sur les mesures de SICI et d'ICF, les mesures de LICI et de SICF ayant été trop peu étudiées.

II. Excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur

II.1. Excitabilité corticale, un biomarqueur trait des troubles de l'humeur

Radhu et collaborateurs (2013) ont réalisé une méta-analyse des études publiées entre 1990 et 2012 portant sur les mesures d'excitabilité corticale réalisées dans différentes pathologies psychiatriques dont notamment la dépression majeure pharmaco-résistante.

Concernant les mesures single-pulses, les résultats (8 études, 176 patients, 188 sujets contrôles) montrent une absence de différence entre le *seuil moteur* des patients et celui des sujets contrôles ($g = -.0043$; $p = .67$) (Figure 27). La *baseline* (ou amplitude des PEM pour une stimulation supraliminaire) ne diffère pas non plus entre patients et contrôles (3 études, 34 patients, 37 sujets contrôles) ($g = .162$; $p = .49$). Pour la *période de silence cortical*, (4 études, 131 patients, 149 sujets contrôles), les résultats mettent en évidence une **diminution significative de la CSP** chez les patients par rapport aux sujets contrôles ($g = -1.32$; $p < .01$) (Figure 27).

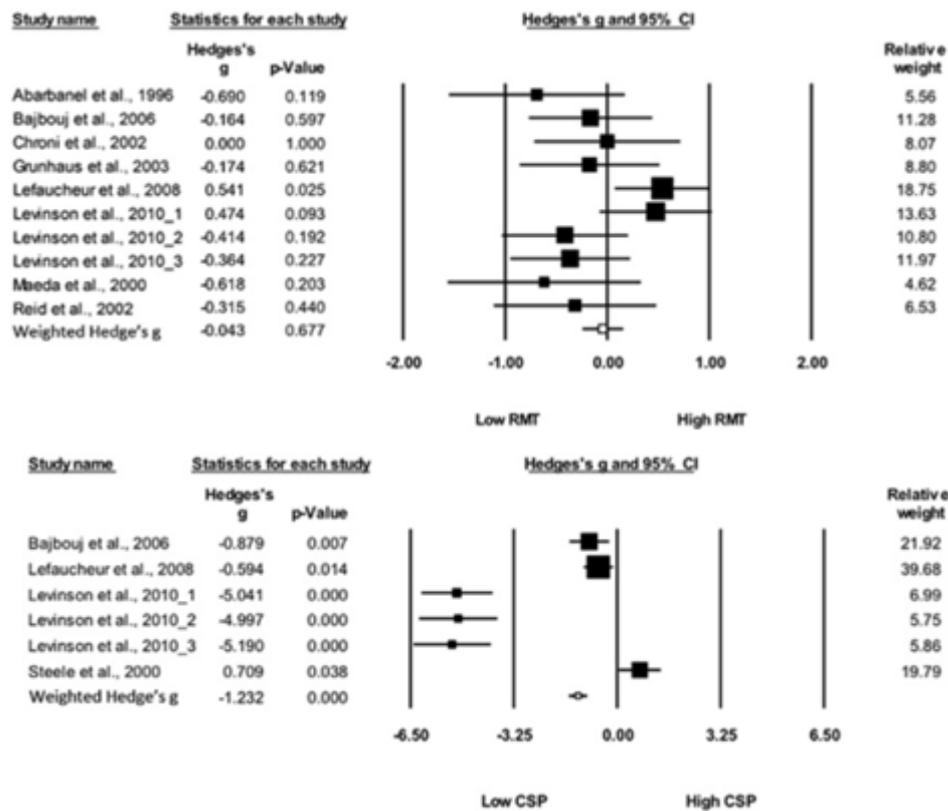


Figure 27 : Représentation des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des différentes études comparant le seuil moteur (en haut) et la période de silence cortical (en bas) de patients présentant une dépression majeure par rapport à des sujets contrôles. Les résultats de chaque étude sont représentés par des carrés noirs. Les carrés blancs représentent la moyenne des tailles d'effets de toutes les études (g de Hedge pondéré). Reproduit d'après Radhu et al. (2013).

Pour les mesures paired-pulses (trois études, 115 patients, 130 sujets contrôles), les résultats révèlent une **diminution du SICI** pour les patients par rapport aux sujets contrôles ($g = .641$; $p < .01$) (Figure 28), et une absence (même si tendanciel) de différence sur la mesure d'ICF ($g = -.062$; $p = .063$) (Figure 28).

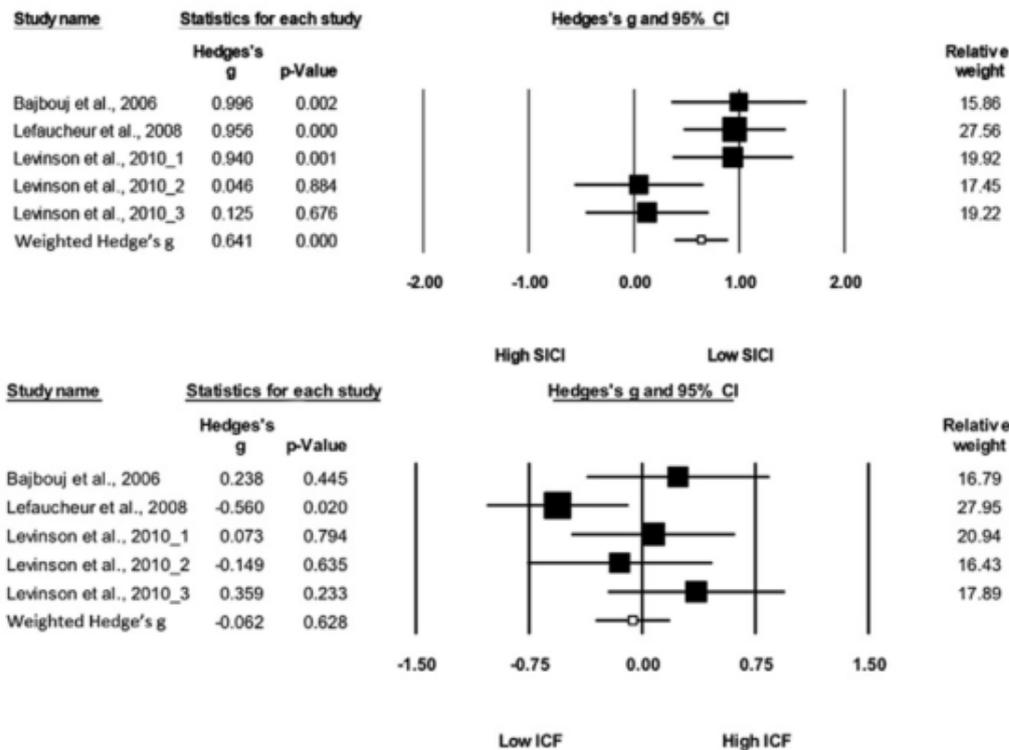


Figure 28 : Représentation des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des différentes études comparant le SICI (en haut) et l'ICF (en bas) de patients présentant une dépression majeure par rapport à des sujets contrôles. Les résultats de chaque étude sont représentés par des carrés noirs. Les carrés blancs représentent la moyenne des tailles d'effets de toutes les études (g de Hedge pondéré). Reproduit d'après Radhu et al. (2013).

Levinson et collaborateurs (2010) observent que le déficit de CSP était présent chez tous les patients souffrant d'une dépression majeure, quels que soient les traitements pris et la sévérité des symptômes. Par contre, seuls les patients présentant une dépression majeure pharmaco-résistante auraient un déficit pour la mesure de SICI. Les auteurs concluent donc à un déficit du GABA_B dans les troubles dépressifs majeurs, et à un déficit de GABA_A et du GABA_B pour les troubles dépressifs majeurs pharmaco-résistants.

Les troubles bipolaires n'étaient pas inclus dans cette méta-analyse et à notre connaissance très peu d'études ont analysé l'excitabilité corticale de cette population. Dans Levinson et al. (2010), les patients bipolaires en phase dépressive présentaient un déficit de SICI et de CSP par rapport aux sujets contrôles. Il en est de même dans l'étude de cas de Malsert et al. (2012) sur deux patients bipolaires à cycle rapide. Par ailleurs, dans cette étude les patients présentaient une asymétrie interhémisphérique du déficit SICI en fonction de la phase thymique : avec une prépondérance de l'inhibition dans l'hémisphère gauche et une

prépondérance de la facilitation dans l'hémisphère droit en phase dépressive, ce pattern s'inversait lors de la phase maniaque. Comme attendu, les sujets contrôles ne montraient pas de déséquilibre interhémisphérique entre les mécanismes facilitateurs et inhibiteurs.

En résumé les études analysant l'excitabilité corticale dans les troubles de l'humeur tendent à montrer un déficit des mécanismes d'inhibition (CSP et SICI). Ces résultats suggèrent que l'excitabilité corticale apparaît être un biomarqueur trait des troubles de l'humeur. Ces déficits se normalisent-ils lors de la rémission des symptômes cliniques ? Autrement dit, l'excitabilité pourrait-elle être utilisée comme biomarqueur état des troubles de l'humeur ? C'est ce que nous allons voir à présent.

II.2. Excitabilité corticale, un biomarqueur de la réponse aux traitements

A notre connaissance il n'existe que deux études utilisant l'excitabilité corticale comme marqueur de l'amélioration thymique des patients. Bajbouj et al. (2005) ont évalué l'excitabilité corticale de patients unipolaires avant et après une cure rTMS excitatrice visant le CPFDL gauche. Les auteurs mettent en évidence une différence significative des mesures d'inhibition intracorticale entre Répondeurs et non-Répondeurs en fin de traitement. Plus précisément, il ressort de cette étude que les répondeurs ont une durée de CSP plus longue et un meilleur SICI que les non répondeurs au traitement. Cette étude montre donc que la CSP et le SICI peuvent être utilisées comme indicateurs de l'amélioration thymique, en d'autres termes comme marqueurs état de la dépression unipolaire.

Fitzgerald et al. (2004) ont testé si les mesures d'excitabilité corticale permettaient de prédire la réponse clinique au traitement rTMS. L'étude porte sur 60 patients présentant des troubles de l'humeur pharmaco-résistants (54 en dépression unipolaire et 6 présentant un trouble bipolaire). Les mesures d'excitabilité corticale étaient réalisées avant le traitement par rTMS et corrélées avec la réponse clinique, évaluée via les scores à l'échelle MADRS. Les résultats mettent en évidence une corrélation négative entre la durée de la CSP issue des stimulations de l'hémisphère gauche et les réponses cliniques. Plus précisément, plus la CSP de l'hémisphère gauche est longue, moins bonne est la réponse clinique.

En conclusion, l'excitabilité corticale semble être un biomarqueur trait pertinent pour les troubles de l'humeur. En effet, la méta-analyse publiée par Radhu et collaborateurs (2013) tend à montrer un déficit d'inhibition reflété par une CSP plus courte et une diminution du SICI chez les patients par rapport à des sujets contrôles appariés. Ces déficits d'inhibition

confortent les hypothèses de dysfonctionnement de neurotransmission GABA. Notons qu'aucun effet clair n'a été observé sur les mesures d'ICF censées refléter la neurotransmission glutamatergique. Il se peut que des raisons méthodologiques soient à l'origine de cette absence de différence (par exemple, la variabilité des intensités de stimulations, des intervalles entre les stimulations, et l'utilisation d'une seule intensité plutôt que la réalisation des courbes de recrutement). Ce déficit d'inhibition est tout de même à considérer avec précaution compte tenu du très faible nombre d'études publiées et prises en compte dans la méta-analyse.

Trop peu d'études (seulement deux à notre connaissance) ont étudié comment variait l'excitabilité corticale en fonction de l'amélioration thymique. Les déficits d'inhibition des patients se normalisent-ils pendant les phases de rémission clinique comme le suggère l'étude de Bajbouj et collaborateurs (2005) ? Nous avons tenté de répondre à cette question dans les deux recherches présentées ci-après, qui mesurent l'excitabilité corticale en début et en fin de traitement (i) de patients présentant un trouble bipolaire traité par rTMS et (ii) de patients en dépression majeure unipolaire traitée par injection de kétamine.

III. Expérimentations

Deux études vont être abordées ici. La première, Bulteau, Beynel, et al., (submitted), porte sur l'étude de l'excitabilité corticale comme marqueur de l'amélioration thymique de patients en dépression bipolaire traités par une cure de rTMS excitatrice appliquée sur le CPFDL gauche. La seconde (encore en cours) concerne des patients en dépression unipolaire traités par injection de kétamine et par venlafaxine. Ces deux études testent si l'excitabilité corticale peut servir de marqueur *état* de la dépression bipolaire et de la dépression unipolaire. Pour ce faire, nous avons réalisé les différentes mesures d'excitabilité corticale avant le début du traitement et à la fin de celui-ci, en prenant en compte la réponse clinique au traitement, évaluée via les scores à l'échelle MADRS. Voyons ces deux études.

III.1. Etude 1 : « Dep-Bip »

Remarque : Les patients étudiés ici sont les mêmes que ceux de l'étude des performances saccadiques de patients bipolaires présentés au chapitre 3. Cette étude était multicentrique et la différence relative au nombre de patients inclus (12 dans le chapitre 1 vs 16 dans cette étude) vient du fait que les patients des autres centres ont été intégrés dans les présents résultats.

Résumé :

Comme vu au cours de ce chapitre, les mesures d'excitabilité corticale, et plus particulièrement les mesures d'inhibition intracorticale et de période de silence cortical, reflets de la neurotransmission GABAergique, semblent constituer un biomarqueur trait des troubles de l'humeur. Dans cette étude, réalisée en collaboration avec le Dr S. Bulteau, alors stagiaire au CHU de Grenoble, nous avons voulu savoir si les mesures d'excitabilité corticale pouvaient renseigner sur l'amélioration thymique de patients bipolaires en phase dépressive soumis à une cure rTMS-iTBS.

Cette étude a été réalisée sur seize patients en dépression bipolaire pharmaco-résistante. Ces patients recevaient une stimulation iTBS (pour rappel, cette stimulation induit une modulation excitatrice du cortex ciblé) sur le CPFDL gauche. Selon les hypothèses étiologiques, abordées dans le premier chapitre, les patients en dépression présenteraient notamment un hypométabolisme du CPFDL gauche. L'objectif de la cure de rTMS excitatrice est donc de réduire cet hypométabolisme et conséquemment le déséquilibre interhémisphérique. Sur les seize patients inclus, six étaient stimulés par une iTBS active, les dix autres recevaient une stimulation iTBS placebo. L'iTBS était appliquée deux fois par jour pendant trois semaines. Les mesures d'excitabilité corticale étaient réalisées avant et en fin du traitement par iTBS. Les scores à l'échelle clinique MADRS étaient également comparés en début et en fin de traitement, afin d'évaluer l'évolution des symptômes dépressifs.

Si, comme le suggère la littérature, les patients bipolaires en phase dépressive présentent un déficit d'inhibition, une normalisation de ce déficit, c'est-à-dire de meilleures inhibitions en SICI et des durées de CSP plus longues, est attendue en fin de traitement par rapport au début du traitement, uniquement pour les patients répondant au traitement. L'analyse des résultats montre un nombre de patients répondeurs très important, que l'iTBS soit active (5 Répondeurs sur 6) ou placebo (6 Répondeurs sur 10). Les mesures d'excitabilité corticale ne diffèrent pas significativement entre début et fin de traitement, quelle que soit la réponse clinique au traitement.

En conclusion, cette recherche n'a pas montré l'efficacité (en termes de réponse à la cure) de la neurostimulation iTBS du CPFDL gauche, ni de différence d'excitabilité corticale liées à la réponse à la cure, ou la prédisant. Autrement dit, notre étude ne corrobore pas les résultats de Bajbouj et al. (2005) d'où ressortait qu'une cure rTMS au niveau du CPFDL gauche chez des patients dépressifs unipolaires améliorait les mesures de SICI et de CSP. Toutefois, cette étude différait de la nôtre sur deux points. Elle portait sur des patients unipolaires alors que notre étude concernait des patients bipolaires. Même s'il existe, comme nous l'avons vu précédemment, des points communs entre les deux pathologies, il est possible que des particularités propres à chacun des troubles puissent expliquer que nous n'ayons pas obtenu les mêmes résultats. Une seconde différence majeure entre les deux études concernait les traitements pharmacologiques pendant la cure rTMS. Dans l'étude de Bajbouj, la majorité des patients ne prenait aucune médication pharmacologique, à l'inverse les patients que nous avons inclus recevaient tous un ou plusieurs stabilisateurs de l'humeur. Or, ces traitements influencent la neurotransmission GABA (Krystal et al., 2002 ; Brambilla, Perez, Barale, Schettini & Soares, 2003). Ceci pourrait expliquer que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence entre Répondeurs et non Répondeurs, mais dans le cas du trouble bipolaire, la haute autorité de la santé ne permet pas d'administrer de traitement antidépresseur, pharmacologique ou non, sans administrer de thymorégulateur, compte tenu du risque de virage maniaque pour ces patients. Etant donné le faible nombre de patients dans notre échantillon et l'hétérogénéité des traitements pris, il était impossible de contrôler ce biais. Mais nous pouvons penser que cela serait possible avec des échantillons plus larges.

Notons que dans cette étude, les performances aux tests de Stroop classique et émotionnel ont également été comparées entre début et fin de traitement en fonction de la réponse clinique. Ces résultats sont présentés dans l'article suivant, soumis dans *Psychiatry Research*.

Intermittent Theta-burst stimulation in bipolar depression: preliminary results of a pilot study.

Bulteau S.^{a*}, Beynel L.^b, Dall'Igna G.^c, Harquel S.^b, Chauvin A.^b, Guyader N.^b, Polosan M.^c, Marendaz C.^b, Bougerol T.^c, Szekely D.⁴

a. Department of psychiatry, Nantes Teaching Hospital, France; Department of psychiatry, Grenoble Teaching Hospital, France during the study.

b. Neurocognition and Psychology Laboratory, Mendès-France University, Grenoble.

c. Department of psychiatry, Grenoble Teaching Hospital, France.

d. Department of psychiatry, Princess Grace Hospital, Monaco; Department of psychiatry, Grenoble Teaching Hospital, France during the study.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation remains little investigated in resistant bipolar depression with, to date, no study assessing the therapeutic, neuropsychological and physiological effects of iTBS in that clinical feature. An exploratory double-blind, controlled pilot study was conducted within 16 depressed bipolar subjects receiving optimized mood stabilizing medications without antidepressant or benzodiazepines. They were treated for three weeks, with either intermittent theta-burst (iTBS) or sham stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. Psychometric, neuropsychological and cortical excitability measurements were made at the beginning and the end of TMS protocol. All the subjects completed the trial with very good tolerance and safety. No hypomanic state was induced. 5 of the 6 subjects treated by iTBS (83%) and 6 of the 10 subjects treated with placebo (60%) recorded a therapeutic response (> 50 % reduction on MADRS score) with no significant difference. Performances in the Stroop test were significantly different among responders and non-responders. No difference and no hemispheric asymmetry were found in cortical excitability before and after treatment. We discuss recruitment, the placebo effect, and cortical excitability assessment in this preliminary study in order to further optimize iTBS study design in bipolar depression.

The authors of this paper do not have any affiliation or financial interest in any organization that might pose a conflict of interest in connection with this manuscript.

Key words: cortical excitability - dorsolateral prefrontal cortex - non invasive cerebral stimulation - transcranial magnetic stimulation - bipolar disorder - treatment resistant depression

Introduction

Treating bipolar depression remains a great challenge in clinical practice. More than 30% of depressed patients are drug resistant despite mood stabilizing agent optimization (Yatham et

al, 2009; Goodwin et al, 2008). Consequently, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been proposed as a non-drug alternative treatment. rTMS is a non-invasive method which, depending on stimulation frequencies, induces inhibition or facilitation of the stimulated cortical area. Benefits of rTMS would be better compliance, no adverse systemic effects, no cognitive impairment, and less risk of mood switching compared with antidepressants (Xia et al, 2008).

To our knowledge, only three studies have investigated the efficacy of rTMS in bipolar depression. Two of them showed that active rTMS is more effective than sham rTMS on mood improvement (Dolberg et al, 2002; Dell'osso et al, 2011). However, Nahas et al (2003) did not find any differences between both types of stimulations on mood improvement. To improve rTMS efficacy, a new -theta burst stimulation (TBS) - protocol has been proposed (Huang et al, 2005). TBS has been shown to exert longer-lasting post-stimulation effects (Thut and Pascual-Leone, 2010) with less stimulation time and lower stimulation intensity (Hinder et al, 2014). Two different patterns have been described: intermittent TBS (iTBS) and continuous TBS (cTBS), with facilitatory and inhibitory effects respectively. The efficacy of TBS has also been investigated in refractory major depression in two studies with 30 and 60 subjects respectively, showing improved efficacy with active TBS compared with sham stimulation (Li et al, 2014; Plewnia et al, 2014). However, to the best of our knowledge) TBS was never been tested in bipolar depression.

The first aim of this pilot randomized double-blind study was to test the efficacy of active iTBS compared with sham stimulation applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in bipolar patients, and to discuss the preliminary data with regard to methodological concerns.

The second aim was to find TBS treatment response markers. We investigated the Stroop test, emotional Stroop test and cortical excitability.

Stroop test was chosen as it involves sustained attention which is known to be supported by DLPFC and to be impaired in bipolar depression (Bearden et al, 2001). Kronhaus et al (2006) showed that performing the Stroop test leads to deactivation of prefrontal cortex in bipolar patients compared with healthy controls, and that this deactivation is negatively correlated with the depression severity. Moreover, another TMS study showed that the Stroop test also involved the anterior cingulate cortex (Hayward et al, 2004), the activity of which could be predictive of therapeutic response in depression (Paillère Martinot et al, 2011; Fox et al, 2012). We therefore assumed that the Stroop test could also be used as a marker of the response to TBS treatment in bipolar disorder. An emotional Stroop test was also investigated as prefronto-limbic circuitry alteration and emotional dysregulation is a core feature of the physiopathology of depression and also thought to be impaired in bipolar disorder (Kerr et al, 2005). Moreover, an abnormal frontal activity response to emotional stimuli is a trait marker of bipolar disorder (Matsubara et al, 2014). We could thus expect a difference between responders and non-responders to frontal neuromodulation according to basal degree of emotional reaction assessed by emotional Stroop test (Demily et al, 2010).

Finally, we decided to investigate cortical excitability since certain studies have suggested a deficit in GABAergic neurotransmission in major depressive disorder, leading to a shortened cortical silent period (CSP) and a reduced intracortical inhibition (ICI) (Levinson et al, 2010; Bajbouj et al, 2006; Lefaucheur et al, 2008; Radhu et al, 2013). CSP and ICI are thought to be state markers of unipolar depression since it has been demonstrated that these deficits disappear in responding patients compared with non-responders after a rTMS treatment applied over the left DLPFC (Bajbouj et al, 2005). However, the authors highlight a cruel lack of data in bipolar depression. Only one study investigated cortical excitability in bipolar disorders

and showed a deficit in inhibition for bipolar patients compared with healthy controls (Levinson et al, 2007). We thus expected an improvement in ICI and CSP only for iTBS responders. According to the interhemispheric excitability asymmetry hypothesis in depression (Lefaucheur et al, 2008), this improvement should be more pronounced in the left hemisphere.

Methods

Participants

Sixteen patients were included in this study (6 women, 10 men; mean age 53.3 ± 13 years) with a drug-resistant bipolar depression (Types I, II or III) according to DSM-IV-TR. The criterion of severity was a score of over 20/60 on the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979). Drug resistance was defined as the absence of any mood improvement despite an optimized mood stabilizing treatment, at a stable dose adjusted according to plasmatic level, for at least one month. Exclusion criteria were: comorbid organic or psychotic disorders, mental retardation, hypomaniac or maniac state, rapid cycling, concomitant antidepressive agent or benzodiazepines, substance abuse or dependence, risk of suicide, pregnancy, rTMS contra-indication, prior treatment with rTMS and inability to give a valid consent. Throughout the duration of the study, all the patients were maintained stable on their current pharmacological treatment, consisting of mono- or bi-therapy of mood stabilizers. Antidepressants and benzodiazepines were all evicted and stopped before the initial assessment and course of rTMS treatment. All the patients gave their written informed consent. This study was approved by Regional Ethics Committee (Committee for the Protection of Persons in biomedical researches: CPP Sud-Est VI) and authorized by ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Authorization: 2010-A01085-34).

Stimulation parameters

Stimulation was applied over the left DLPFC determined on individual's 3D-T1 MRI. The DLPFC boundaries were defined using the Al-Hakim method (Al-Hakim, 2006). The TMS coil was monitored throughout stimulation using a neuronavigation device (TMS Navigator, Localite®) used to target reproduction with a high level of accuracy during and between each stimulation session. iTBS was applied using a figure-of-eight coil (MCF-B65-H0) via an air-cooled stimulator (MagProX100, MagVenture). We used an iTBS protocol in which a 2 s train of bursts containing three pulses at 50 Hz was repeated at 200 ms (i.e., 5 Hz) every 10 s (Huang et al, 2005). Each iTBS session contained 990 pulses lasting 6 min. Stimulation intensity was set at 80% of the patient's resting motor threshold (RMT), defined as the minimal stimulation intensity needed to evoke a motor evoked potential (MEP) greater than 50 μ V on at least 5 out of ten consecutive trials (Traversa et al, 1999). iTBS was applied twice per day, with at least three hours between each session, for 10-30 sessions according to remission onset (MADRS < 8). The patients were recruited in four different centers. After centralized, computerized randomization, the patients were stimulated with either an active ($n=6$) or a sham coil ($n=10$).

Clinical, neuropsychological and neurophysiological measurements

Before treatment, the patient's main demographic and clinical characteristics were recorded (age, marital status, occupational status, diagnosis subtype and duration of illness). Safety and tolerability of iTBS were assessed each week using reported events and rates of discontinuation for adverse events. To assess iTBS efficacy, clinical measurements were assessed each week throughout: 1) depressive severity with MADRS, the Beck Depression Inventory (BDI), and Clinical Global Impression Severity and Improvement (CGI-S and CGI-I); 2) absence of hypomania with the Young Mania Rating Scale (YMRS); 3) psychomotor retardation with the Widlöcher scale; 4) apathy with the Starkstein scale. The response to iTBS treatment was defined as an improvement of more than 50% of initial MADRS or BDI score. We investigated the classical Stroop test and emotional Stroop test (Williams et al., 1996; Demily et al., 2010) and cortical excitability as treatment response markers. They were assessed three days before the course of treatment and at the end, after 7, 14 or 21 days of treatment depending on remission onset.

The Classic Stroop test (1935) is in three parts: reading the names of colors, matching the color of writing with the congruent names of the colors, and then with incongruent names. Reading and naming time as well as interference (mistakes in the last part), are taken into account. The score is calculated as follows: "interference score = (reading x naming) / (reading + naming)". A score below -12 indicates hypersensitivity to interference and above + 12, insensitivity to interference. The emotional Stroop test consists in naming as fast as possible the color of written emotionally positive, negative and neutral words. Reaction times are modified by attentional disengagement.

For cortical excitability measurements, RMT was assessed using the TMS Motor Threshold Assessment Tool (TMTAT 2.0) (Awiszus, 2011). Intracortical inhibition and facilitation (ICI/ICF) were assessed with a paired-pulse paradigm: a conditioning subthreshold stimulus (80% RMT) preceded a suprathreshold stimulus test (120% RMT) with an interstimulus interval (ISI). ISIs were set at 2ms and 15ms to assess ICI and ICF respectively. MEP amplitudes were then expressed as a percentage of the Baseline (mean peak-to-peak amplitude of 10 MEPs obtained with single-pulses TMS delivered at 120% RMT). The duration of the cortical silent period (CSP) was also evaluated with TMS intensities of 120% RMT while subjects performed a contraction of the thumb-index finger pinch at 50% of their maximum voluntary force. Visual feedback was given with a dynamometric Lab-Pro interface. MEP peak-to-peak amplitudes and CSP durations were recorded with Alpine Biomed® electrodes, Dantec Keypoint® tablet and software (version 4, Natus Neurology®), and were analyzed via a custom-made Matlab® toolbox (Harquel et al., submitted).

Data analysis and statistics

Baseline demographic and clinical characteristics of the samples were tabulated with descriptive statistics. ANOVA was performed on cortical excitability measurements after nonlinear transformation of the data. A Mann and Whitney test, Kruskal Wallis test and Wilcoxon test were performed on the clinical and neuropsychological data. To control the age effect, an analysis of covariance (ANCOVA) was performed. The effect of each combination of mood stabilizers was also tested.

Results

Table 1: Socio-demographic characteristics

	Active Group		Sham Group		<i>p value (U test)</i>
	<i>n</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>N</i>	<i>Mean ± SD</i>	
Age	6	54.3 ± 11.2	10	52.7 ± 14.5	0.87
Age at diagnosis	5	43.7 ± 7.9	9	35.7 ± 20.2	0.55
Duration of the current episode(months)	6	23.7 ± 15	7	11.4 ± 9.2	0.22
Number of Suicidal Attempts	6	1.7 ± 2.3	7	1 ± 1.5	0.54
Number of Hospitalization	6	4.2 ± 3.9	7	4 ± 5	1
Level of schooling (years after 1 st grade)	6	11.3 ± 3.3	9	14.7 ± 4.7	0.31
Gender (% women)	6	66 %	10	20 %	0.08
Lateralization (% right-handed)	6	83.4 %	9	77.7 %	0.87
Infirmity (%)	6	33.3 %	8	25 %	0.80
Anxiety Disorders (%)	6	16 %	7	0 %	0.31
Familial previous history of mood disorders (%)	6	83.3 %	8	50 %	0.24

Table 2: Psychometric initial values and changes.

Group	iTBS			Placebo			<i>p Value (U test)</i>
	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	
Value							
initial MADRS	6	30,8	5,7	10	27,4	5,2	0.30
MADRS score diminution	6	19,8	6,2	10	14,7	8,4	0.19
initial BDI	6	19,8	5,7	10	20,0	4,8	1
BDI score diminution	6	12,7	5,1	10	10,4	5,5	0.59
initial Starkstein scale	3	25	9	8	24,6	8,0	0.92
Starkstein score diminution	3	1,3	4,6	6	5,7	6,1	0.60
initial Stroop score	2	-3,7	3,8	8	8,5	12,6	0.15
Stroop score change	2	+0,9	0,26	8	-4,6	14,6	0.47
initial Widlocher scale	6	28,2	9,7	10	25,1	5,7	0.70
Widlocher score diminution	3	18,3	4,9	9	8,0	10,5	0.05
initial CGI	6	5	0	10	4,9	0,3	0.57

final CGI	6	11	1,8	9	10,7	6,9	0.47
Therapeutic response (%)	6	83,3		10	60		0.38
Remission (%)	6	50		10	40		0.70

Safety of the iTBS procedure

No side effects requiring any specific intervention, particularly, any manic, hypomanic or mixed episodes were observed.

iTBS effect on mood improvement

Therapeutic response was defined by a reduction of at least 50% of MADRS scores between the start and end of the treatment. Remission was defined as a MADRS score of less than 8/60. Response was achieved by 83.3% patients in the active iTBS group vs. 60% in the sham one. Remission was achieved by 50% in the active group vs. 40 % in the sham group. However, no difference was found between both groups except a better improvement of psychomotor retardation in active group ($n=3$) compared with placebo ($n=9$) ($F= 2.24$; $p = 0.05$)

3. iTBS effects on cortical excitability

Eleven patients displayed cortical excitability (seven in the active group and four in the sham group). Four of the patients did not complete the evaluation and the last one was excluded from the analyses as he was an outlier. Of these 11 patients, only three did not respond to treatment.

For all the patients ICI and ICF occurred as expected as we found a significant difference between the MEP amplitudes at 2ms and 15ms ISI ($F(1,9) = 14.9$; $p < 0.05$). However we did not find any differences between the stimulated hemisphere ($F(1,9) < 1$), responders and non-responders ($F(1,9) < 1$), and between the start and end of the treatment ($F(1,9) < 1$) (Figure 1).

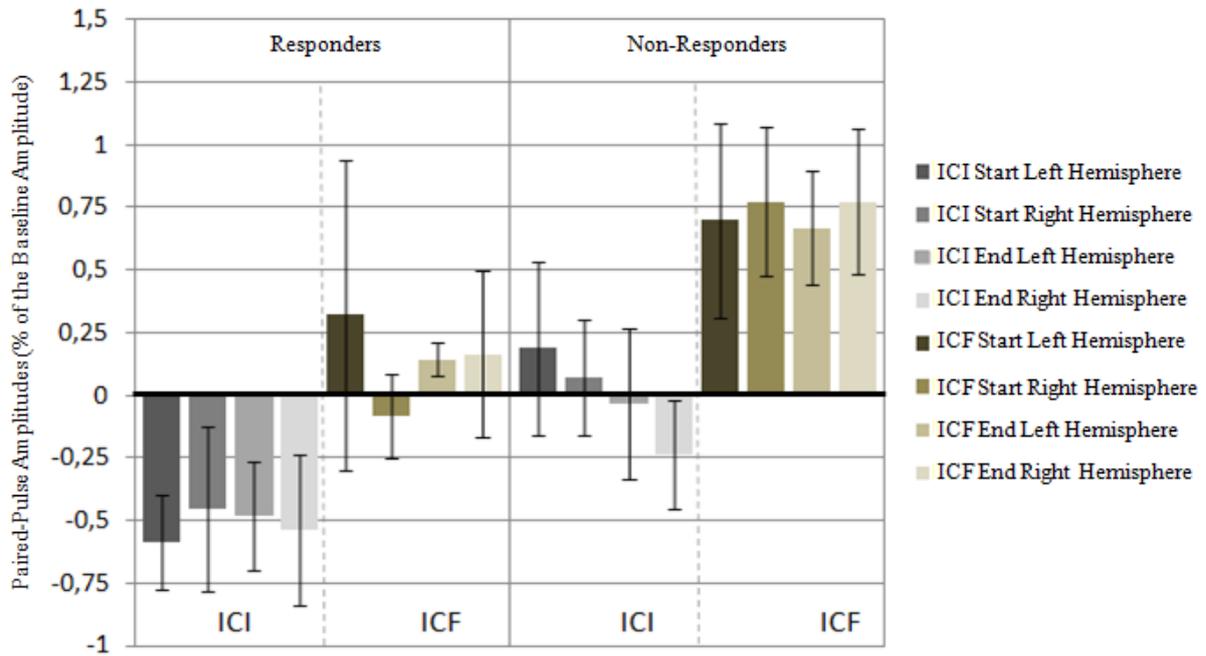


Figure 1: ICI and ICF Amplitudes (expressed in percentage of the Baseline) according to the stimulated Hemisphere (Left and Right) the clinical response to the iTBS treatment (Responders or Non-Responders), the day of the treatment (Start and End). Errors bars are the standard errors.

iTBS effects on neuropsychological assessment

As expected we found an attentional bias (i.e. disengagement difficulty) for negative words in the emotional Stroop test compared to positive ($Z = 2.02, p = 0.04$), neutral ($Z = 2.36, p = 0.01$) and control condition ($Z = 2.02, p = 0.04$) (Figure 2).

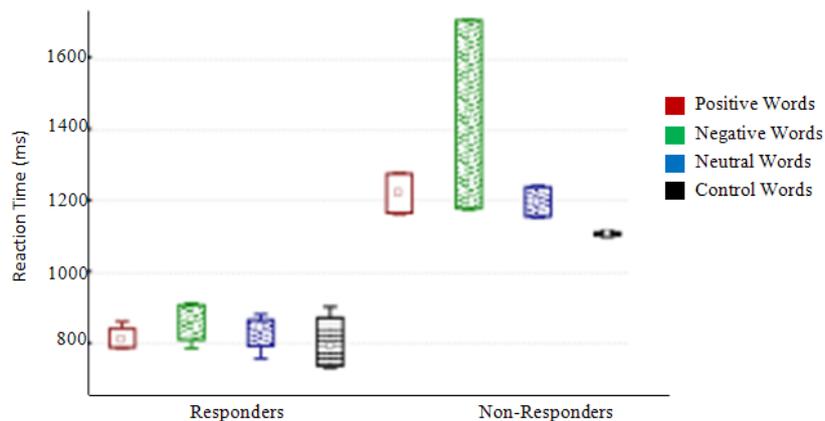


Figure 2: Emotional Stroop test reaction times depending on condition and response.

With the permutation test we found differences between responders and non-responders for

each baseline condition ($p < 0.01$), even the control as shown in Figure 1. We failed to reveal any difference between responders and non-responders according to apathy level ($U=15, p = .92$) and psychomotor retardation measured with Widlöcher scale ($U=9.5, p = .44$).

The Stroop test was performed on ten patients only as not all centers could assess it for each patient. There was a trend in performance improvement in responders compared to non-responders ($Z = 1.93; p = .052$). We also found a significant difference in the Stroop interference score between responders ($m = 0.4 \pm 2.7$) and non-responders ($m = 19.3 \pm 14.3$) before the start of the treatment ($Z= 2.05 ; p = 0.04$) as shown in Figure 3.

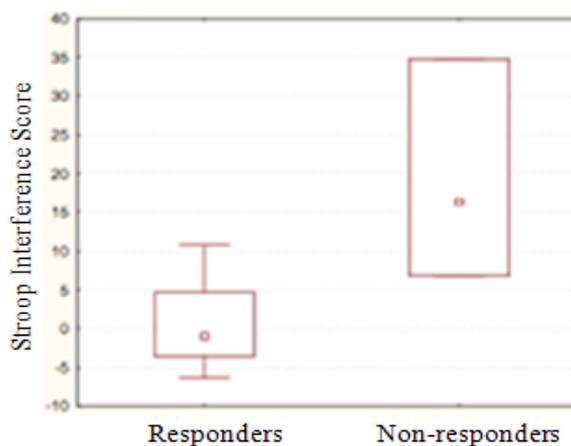


Figure 3: Stroop test interference score among responders and non-responders before the treatment

Discussion

Preliminary results from this controlled double-blind study showed that with iTBS, up to 83% of patients presented a therapeutic response and 50% a remission. These results are interesting as patients in that sample had a long, severe and drug resistant episode course.

our results are in the same range of Dell'Osso's, with 54% responders and 36% remitters in an open-label study using low frequency rTMS guided by neuronavigation for drug resistant bipolar patients ($n=11$) with antidepressant medication in association with a mood-stabilizing agent (Dell'osso et al, 2011). Using an iTBS protocol for unipolar depressed patients ($n=7$), Holtzer & Padberg (2010) reported 70 % of therapeutic response in an open-label trial.

Our results showed a higher rate of responders and remitters in both groups compared to Nahas et al. (2003), who found respectively 36% and 33% of responders ($n=12$) in active versus sham groups.

Despite optimized DLPFC localization, three weeks of stimulation using an optimized stimulation protocol (iTBS) of 1980 pulses per day, a rigorous double-blind design and stable optimized mood-stabilizing therapy, we failed to reveal any superiority of active iTBS over sham. However, in this sample, patients presented severe forms of depression ($MADRS > 30$) which is more likely to show differences, but there were no dropouts and mood was investigated with both self-administered and interviewer-administered questionnaires, which limits evaluation bias. We chose iTBS because of its supposed more intense and longer lasting effect. The number of pulses delivered is a crucial parameter for rTMS efficacy, but we do not

yet know whether one session a day is less efficient than two sessions a day and what the ideal interval between them is. Moreover we do not know whether delivering two sessions enhances placebo effect compared with a single session.

The main concern was the difficulty to recruit a larger sample in this specifically bipolar treatment-resistant feature even if we accepted several types of bipolarity, which can also be a source of results variability. Furthermore, multicenter randomization leads to unbalanced active and placebo groups. These results must therefore be considered to be preliminary. Further studies need larger sample size because of a strong placebo effect (60% responders in our study) which confirms previous data for depression (Walsh et al, 2002) particularly during long-term episodes, and in specific therapeutic units providing a high level of technicality. Some clinical concerns should also be considered, such as refractoriness scoring, since it could have a predictive value (Li et al, 2014), or the clinical subtype of bipolar depression according to identified dimensions such as hypo- or hyper-reactive forms with Mathys assessment (Henry et al, 2007). Are hypo-reactive forms more responsive to TMS (as an antidepressant)? It is interesting that psychomotor retardation was more influenced by iTBS than sham. This could indicate a biological infra-therapeutic effect of active stimulation in that study. Psychomotor retardation has a predictive value in most biological treatment of depression (Schrijvers et al, 2008), including rTMS (Dumas et al, 2012).

Concomitant pharmacotherapy is important, but little is known about TMS and medication interactions. We note, in table 3, that the only subject who did not respond to iTBS was under valproic acid medication (GABA agonist) compared with the others who had either antipsychotic or lithium therapy, except one with lamotrigine (the only anticonvulsant that does not impair ECT and has a more glutamate antagonist profile compared to divalpoate).

Table 3: Current treatment and Clinical Response to iTBS treatment.

Subject	Group	Response	Remission	Treatment
1	Placebo	No	-	Quetiapine
2	Placebo	No	-	Lithium
3	Placebo	Yes	Yes	Quetiapine + Lithium
4	Placebo	Yes	Yes	Valproate
5	Placebo	Yes	No	Quetiapine + Lamotrigine
6	Placebo	Yes	Yes	Lithium + Aripiprazole
7	Placebo	Yes	Yes	Lithium + Lamotrigine
8	Placebo	Yes	No	Valproate
9	Placebo	No	-	Lithium + Aripiprazole
10	Placebo	No	-	Lithium + Lamotrigine
11	iTBS	Yes	Yes	Quetiapine
12	iTBS	Yes	Yes	Lithium + Risperidone
13	iTBS	Yes	Yes	Lithium
14	iTBS	Yes	No	Lamotrigine + Olanzapine
15	iTBS	No	-	Valproate
16	iTBS	Yes	No	Quetiapine

rTMS has several mechanisms of action than may be more or less involved in a specific population or disease: neurotrophic factors expression, HPA axis modulation, dopamine striatal release, cortical excitability modulation (Baeken and De Raedt, 2011).

Since we did not find any difference between active iTBS and sham stimulation, we investigated differences between responders and non-responders. Our sample was not adequate to allow us to find differences in apathy, retardation or emotion regulation. However, the Stroop test was shown to be potentially interesting. Responders presented normal interference Stroop score whereas non-responders were insensitive to interference. This result should be taken with caution because of the small number of subjects. Difference between responders and non-responders for the emotional Stroop test should be related more to the psychomotor dimension than to the emotional attentional bias, given the fact that the control condition showed a similar pattern to the emotional condition.

Our design did not allow us to test whether patients presented a deficit in glutamatergic or GABAergic neurotransmission according to ICI and CSP impairment (Radhu et al, 2013) as we did not have control group at baseline. No interhemispheric asymmetry of cortical excitability was found, as suggested by Navarro et al. (2009) unlike other studies (Lefaucheur et al, 2008). Despite previous studies reported GABAergic deficit correction during a course of rTMS or ECT treatment (Bajbouj et al, 2005), and the fact that plasticity reflected by motor cortical excitability is thought to be a condition for response to TBS treatment, we did not find any significantly predictive response pattern or changes during the course of rTMS treatment. We could hypothesize that optimized mood-stabilizing agents had already led to GABA and glutamate modulation (Krystal et al, 2002), and that mood improvement was based on other therapeutic pathways such as dopaminergic transmission, which has been demonstrated in both active TMS (Shaul et al, 2003; Strafella et al, 2003) and sham condition, probably owing to reward expectation

(de la Fuente-Fernández, 2009). This potentially highlights dopaminergic transmission in resistant bipolar depression. The reality is probably more complex, depending on glutamatergic and GABAergic transmission in several specific cerebral areas. For example, therapeutic response was associated with glutamate increase in the prefrontal cortex as suggested in Magnetic Resonance Spectroscopy studies (Luborzewski et al, 2007), given the fact that cortical excitability might only partially reflect TMS-induced network modulations. In 2009, using chromatography, Yue et al. recorded an increase in glutamate and GABA concentrations, in the hippocampus and striatum, and a decrease in the hypothalamus (modulating the corticotropic axis) after 15 sessions of daily rTMS compared with sham stimulation in rats. In clinical research, resonance magnetic spectroscopy is promising in assessing glutamate and precursors ratios in elective cerebral areas (Yüksel and Öngür, 2010). Moreover, the fact that an absence of active TMS has a greater influence on cortical excitability than placebo, can be related to the fact that placebo effect itself has a significant impact on cortical excitability (Lisanby et al, 2001). Moreover, several factors may influence cortical excitability, such as the “state-dependency” just before or during stimulation session, the anxiety level, the hormonal status, etc. Further studies should take multiple TMS action mechanisms into account, and thus, differentiate between clinical dimension, treatments and bipolar type. The present study offers the possibility of powering further studies using an accurate methodology to reach a conclusion about iTBS superiority, compared to sham, in bipolar depression.

Acknowledgements

The authors thank Jean-Marie Vanelle, Marcia Bécu, Benjamin Fredembach and all members of STEP section of AFPBN, especially Meille V, Haffen E, Januel D, Poulet E for their contribution.

References

- Al-Hakim, R., Fallon, J., Nain, D., Melonakos, J., Tannenbaum, A., 2006. A Dorsolateral Prefrontal Cortex Semi-Automatic Segmenter. In : Reinhardt J.M., Plum J.P., (Eds), Vol. 6144, Medical Imaging : Image processing, Georgia Institute of Technology and Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers.
- Awiszus, F., 2011. Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold: is it safe? *Brain Stimulation*. 4, 58–59.
- Baeken, C., De Raedt, R., 2011. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 13, 139–145.
- Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U.E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P., 2006. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biological Psychiatry* 59, 395–400
- Bajbouj, M., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Lang, U.E., 2005. Motor cortical excitability in depressive patients after electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of ECT* 21, 243–245.
- Bearden, C.E., Hoffman, K.M., Cannon, T.D., 2001. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorder*. 3, 106–150; discussion 151–153.

- Besnier, N., Richard, F., Zendjidjian, X., Kaladjian, A., Mazzola-Pomietto, P., Adida, M., Azorin, J.-M., 2009. Stroop and emotional Stroop interference in unaffected relatives of patients with schizophrenic and bipolar disorders: distinct markers of vulnerability? *World Journal of Biological Psychiatry* 10, 809–818.
- De la Fuente-Fernández, R., 2009. The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism Related Disorders* 15 Suppl 3, S72–74.
- Dell’osso, B., D’Urso, N., Castellano, F., Ciabatti, M., Altamura, A.C., 2011. Long-term efficacy after acute augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: a 1-year follow-up study. *Journal of ECT* 27, 141–144.
- Demily, C., Attala, N., Fouldrin, G., Czernecki, V., Ménard, J.-F., Lamy, S., Dubois, B., Thibaut, F., 2010. The Emotional Stroop task: a comparison between schizophrenic subjects and controls. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 25, 75–79.
- Dolberg, O.T., Dannon, P.N., Schreiber, S., Grunhaus, L., 2002. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disorder* 4 Suppl 1, 94–95.
- Dumas, R., Padovani, R., Richieri, R., Lançon, C., 2012. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. *L’Encéphale* 38, 360–368.
- Fox, M.D., Buckner, R.L., White, M.P., Greicius, M.D., Pascual-Leone, A., 2012. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry* 72, 595–603.
- Goodwin, G.M., Anderson, I., Arango, C., Bowden, C.L., Henry, C., Mitchell, P.B., Nolen, W.A., Vieta, E., Wittchen, H.-U., 2008. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *European Neuropsychopharmacology the Journal of European College of Neuropsychopharmacology* 18, 535–549.
- Hassel, S., Almeida, J.R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C.D., Fissell, K., Kupfer, D.J., Phillips, M.L., 2008. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorder* 10, 916–927.
- Hayward, G., Goodwin, G.M., Harmer, C.J., 2004. The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Experimental Brain Research* 154, 355–358.
- Henry, C., M’Baïlara, K., Poinot, R., Casteret, A.-A., Sorbara, F., Leboyer, M., Vieta, E., 2007. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychotherapy and Psychosomatics* 76, 325–331.
- Hinder, M.R., Goss, E.L., Fujiyama, H., Canty, A.J., Garry, M.I., Rodger, J., Summers, J.J., 2014. Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimulation* 7, 365–371.
- Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206.
- Kerr, N., Scott, J., Phillips, M.L., 2005. Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society* 44, 343–356.
- Kronhaus, D.M., Lawrence, N.S., Williams, A.M., Frangou, S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Andrew, C.M., Phillips, M.L., 2006. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorder* 8, 28–39.
- Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., Goddard, A., Mason, G.F., 2002. Glutamate and GABA systems as targets for novel

antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecular Psychiatry* 7 Suppl 1, S71–80.

Lefaucheur, J.P., Lucas, B., Andraud, F., Hogrel, J.Y., Bellivier, F., Del Cul, A., Rousseva, A., Leboyer, M., Paillère-Martinot, M.L., 2008. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Psychiatric Research* 42, 389–398.

Levinson, A.J., Fitzgerald, P.B., Favalli, G., Blumberger, D.M., Daigle, M., Daskalakis, Z.J., 2010. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 67, 458–464.

Levinson, A.J., Young, L.T., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2007. Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder: a study using transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27, 493–497.

Li, C.-T., Chen, M.-H., Juan, C.-H., Huang, H.-H., Chen, L.-F., Hsieh, J.-C., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., Lee, Y.-C., Su, T.-P., 2014. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain: a Journal of Neurology* 137, 2088–2098.

Lisanby, S.H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., Sackeim, H.A., 2001. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biological Psychiatry* 49, 460–463.

Luborzewski, A., Schubert, F., Seifert, F., Danker-Hopfe, H., Brakemeier, E.-L., Schlattmann, P., Anghelescu, I., Colla, M., Bajbouj, M., 2007. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *Journal of Psychiatric Research* 41, 606–615.

Matsubara, T., Matsuo, K., Nakashima, M., Nakano, M., Harada, K., Watanuki, T., Egashira, K., Watanabe, Y., 2014. Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *NeuroImage* 85 Pt 1, 489–497.

Montgomery, Asberg, 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134, 382–389.

Paillère Martinot, M.-L., Martinot, J.-L., Ringuenet, D., Galinowski, A., Gallarda, T., Bellivier, F., Lefaucheur, J.-P., Lemaitre, H., Artiges, E., 2011. Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36, 2710–2719.

Radhu, N., de Jesus, D.R., Ravindran, L.N., Zanjani, A., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2013. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124, 1309–1320.

Schrijvers, D., Hulstijn, W., Sabbe, B.G.C., 2008. Psychomotor symptoms in depression: a diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *Journal of Affective Disorder* 109, 1–20.

Shaul, U., Ben-Shachar, D., Karry, R., Klein, E., 2003. Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: implication for the antidepressant effect of rTMS. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 6, 233–241.

Strafella, A.P., Paus, T., Fraraccio, M., Dagher, A., 2003. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain: Journal of*

Neurology 126, 2609–2615.

Thut, G., Pascual-Leone, A., 2010. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topography* 22, 219–232.

Traversa, R., Cicinelli, P., Filippi, M., Oliveri, M., Palmieri, M.G., Pasqualetti, P., Rossini, P.M., 1999. A method to monitor motor cortical excitability in human stroke through motor evoked potentials. *Brain Research. Brain Research Protocols* 4, 44–48.

Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R., Gould, M., 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *The Journal of American Medical Association* 287, 1840–1847.

Williams, J.M., Mathews, A., MacLeod, C., 1996. The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin* 120, 3–24.

Xia, G., Gajwani, P., Muzina, D.J., Kemp, D.E., Gao, K., Ganocy, S.J., Calabrese, J.R., 2008. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 11, 119–130.

Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Young, A.H., Alda, M., Milev, R., Vieta, E., Calabrese, J.R., Berk, M., Ha, K., Kapczinski, F., 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorder* 11, 225–255.

Yue, L., Xiao-lin, H., Tao, S., 2009. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Research* 1260, 94–99.

Yüksel, C., Öngür, D., 2010. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biological Psychiatry* 68, 785–794.

Nous venons de voir avec l'étude Dep-Bip que l'excitabilité corticale ne semblait pas pouvoir marquer l'amélioration thymique des patients bipolaires. Ce résultat est en contradiction avec l'étude de Bajbouj (2005) qui mettait en évidence une amélioration des mesures de SICI et de CSP chez les patients en rémission. Toutefois, Bajbouj et collaborateurs étudiaient les mesures d'excitabilité corticale de patients en dépression unipolaire sans traitement. Il est possible que la différence de population et la prise de traitements thymorégulateur pour nos patients ne permette pas de répliquer les résultats de Bajbouj et collaborateurs. Voyons maintenant si nous pouvons, trouver cette normalisation des mesures de SICI et de CSP pour des patients en dépression unipolaire.

III.2. Etude 2 : « KétaDep »

Objectifs et cadre clinique de l'étude KétaDep:

L'étude s'inscrit dans un protocole clinique (Dr J. Holtzmann, Dr P. Courvoisier, CHU Grenoble) ayant pour but d'évaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et d'un traitement par venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur (KetaDep). L'efficacité du traitement expérimental (kétamine + venlafaxine, KV) est testée par rapport à un traitement contrôle (placebo + venlafaxine, PV). Afin de déterminer l'effet antidépresseur des traitements PV et KV, l'échelle clinique MADRS est complétée trois jours avant le début du protocole (J-3), le jour de l'injection de kétamine (ou de placebo) (J0) puis une fois par semaine jusqu'à la fin du protocole (S6). Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI le 01 février 2012 et a été autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le 19 janvier 2012 pour une durée de trois ans. L'étude a reçu une première prolongation de deux ans et se poursuit actuellement. La levée d'aveugle concernant l'appartenance au groupe KV ou PV ne sera réalisée qu'à la fin de l'étude. Mais ce n'est pas un problème pour notre recherche centrée sur l'étude de l'excitabilité corticale au regard de la réponse du patient à la cure, quel que soit son groupe d'appartenance. Les patients sont recrutés dans le service du Pr. Bougerol. Ils doivent être majeurs, présenter un épisode dépressif majeur isolé ou récurrent unipolaire. L'épisode actuel doit être d'intensité suffisante (score à l'échelle Montgomery & Asberg Depression Scale, MADRS ≥ 20), ne doit être résistant ni à un traitement par anti-dépresseur, ni à une cure par électroconvulsivo-thérapie. L'épisode ne doit pas présenter de caractéristiques psychotiques, ni de signes de gravité (risque suicidaire important, complications organiques). Les patients ne doivent pas présenter d'autre diagnostic psychiatrique selon l'axe I du DSM-IV, ni de pathologie neurologique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales, ni d'affection organique, ni d'état de grossesse ou d'allaitement en cours. Toute contre-indication à la TMS (matériel prothétique ou corps étranger : pacemaker, défibrillateur implantable, matériel prothétique cochléaire, etc...) constitue un critère de non exclusion à l'étude des mesures d'excitabilité corticale.

Objectifs de notre recherche :

Suite aux travaux de Bajbouj et al. (2005), nous cherchons à savoir si l'excitabilité corticale peut être un biomarqueur *état* de la dépression unipolaire, c'est-à-dire capable de marquer

l'amélioration thymique des patients. Pour répondre à cet objectif, les mesures d'excitabilité corticale à la sixième et dernière semaine de suivi (S6) sont comparées à celles obtenues à J-3, en fonction de la réponse clinique au traitement, définie comme une amélioration de plus de 50 % du score à l'échelle MADRS.

Méthode

Participants

Sur les vingt patients inclus dans l'étude, un a été exclu juste après l'inclusion car son score à l'échelle MADRS était insuffisant pour respecter les critères d'inclusion, un s'est retiré du protocole quatre jours après le début du traitement. Dix-huit patients ont donc participé à l'étude de l'excitabilité corticale. Parmi ces dix-huit patients, quatre patients ont été exclus de l'analyse à cause de problèmes techniques liés aux mesures d'excitabilité corticale (signaux électromyographiques trop bruités). L'analyse de données porte donc in fine sur quatorze patients (10 hommes et 4 femmes), âgés de 37 à 68 ans (53.5 ± 12.9 ans).

Procédure

La baseline, l'inhibition intracorticale courte (SICI), la facilitation intracorticale (ICF) et la période de silence cortical (CSP) sont évaluées trois jours avant le début de traitement (J-3) et à la fin du suivi (S6) (cf. annexe 3 pour le détail de la procédure d'excitabilité corticale).

Hypothèses

Comme précisé plus haut, nous testons l'hypothèse que l'excitabilité corticale soit un marqueur *état* de la dépression unipolaire : est alors attendue une meilleure inhibition pour le SICI ainsi qu'un allongement de la CSP pour les sujets répondant au traitement.

Résultats

Sur les quatorze patients inclus, sept ont répondu au traitement (sans, rappelons-le, que l'on ne sache à quel groupe, KV vs. PV, ils appartiennent). Nous avons réalisé une ANOVA à mesure répétée avec le facteur jour à deux modalités (début, fin de traitement), le facteur réponse au traitement (Répondeurs, non-Répondeurs), et le facteur hémisphère à deux

modalités (hémisphère gauche, hémisphère droit) sur les mesures de baseline, de SICI, d'ICF et de CSP. Pour alléger la lecture, nous ne présenterons que les résultats tendanciels ou significatifs. Le tableau 3 résume les valeurs obtenues aux différentes mesures d'excitabilité corticale.

L'ANOVA n'a révélé des effets tendanciels que sur les mesures de SICI et de CSP. L'analyse des SICI, réalisée sur 12 sujets (deux sujets ayant été exclus de l'analyse car ils présentaient des données s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne), montre un effet tendanciel de l'hémisphère, avec moins d'inhibition pour l'hémisphère gauche ($- 35.41 \pm 13.51$ % de changement par rapport à la baseline) que pour l'hémisphère droit ($- 57.16 \pm 6.39$ % de changement par rapport à la baseline) ($F(1,10) = 2.89$; $p = .12$). L'analyse des CSP, réalisée sur neuf patients (des problèmes techniques ayant bruité l'enregistrement de ce signal), dont cinq Répondeurs, montre un effet tendanciel de l'hémisphère, les durées de CSP sont plus courtes sur l'hémisphère gauche (62.11 ± 63.8 ms) que sur l'hémisphère droit (76.54 ± 12.64 ms) ($F(1,7) = 4.06$; $p = .08$).

Tableau 3 : Valeurs des mesures d'excitabilité corticale (Baseline, SICI, ICF et CSP) en fonction de jour (avant le traitement (J-3) et en fin de suivi (S6)), de l'hémisphère stimulé (gauche (HG) et droit (HD)), et de la réponse au traitement (Répondeurs ou non-Répondeurs). Notons que les amplitudes des SICI et des ICF sont exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline (%Δb).

	Répondeurs				Non-Répondeurs			
	J-3		S6		J-3		S6	
	HG	HD	HG	HD	HG	HD	HG	HD
Baseline (mV)	1.17 ± 0.17	1.37 ± 0.29	1.64 ± 0.34	1.73 ± 0.40	1.98 ± 0.44	1.45 ± 0.22	1.62 ± 0.25	1.9 ± 0.39
SICI (%Δb)	- 19.33 ± 17.63	- 61.23 ± 6.6	- 13.32 ± 13.73	- 59.47 ± 7.02	- 57.21 ± 10.89	- 61.26 ± 6.8	- 51.79 ± 8.55	- 46.67 ± 5.8
ICF (%Δb)	14.63 ± 12.73	42.57 ± 24.36	115.99 ± 46.18	51.72 ± 25.01	76.94 ± 35.38	89.64 ± 55.77	41.72 ± 48.01	60.99 ± 22.96
CSP (ms)	65.7 ± 6.68	89.06 ± 14.69	59.22 ± 5.11	72.27 ± 11.44	66.22 ± 9.42	76.54 ± 17.54	57.17 ± 6.14	66.23 ± 9.31

En résumé, l'analyse des mesures d'excitabilité corticale en fonction de la réponse clinique au traitement ne met en évidence aucune différence entre Répondeurs et non Répondeurs, ni de différence en fonction du jour de traitement, ni d'interaction entre ces deux variables d'intérêt. Le seul résultat (tendanciel) ressortant de cette analyse est un déséquilibre interhémisphérique de l'inhibition (CSP et SICI) en défaveur de l'hémisphère gauche, et ce indépendamment du jour, de la réponse et du groupe.

Discussion

Cette étude amène à penser à un léger déficit de l'hémisphère gauche pour les mesures reflétant la neurotransmission GABA pour les patients en dépression unipolaire, indépendant de l'état thymique des patients. Cependant la littérature ne reporte pas de déficit de GABA spécifique à l'hémisphère gauche, ni dans les études sur l'excitabilité corticale, ni dans les études utilisant la spectroscopie par résonance magnétique, lesquelles mettent en évidence un déficit de la neurotransmission GABAergique dans des zones plus frontales ou plus internes du cerveau (Petty et al., 1993). A notre connaissance, aucune étude en spectroscopie n'a trouvé un déficit GABAergique dans le cortex moteur. Enfin, contrairement à notre hypothèse, nous n'avons trouvé aucune différence entre patients Répondeurs et non-Répondeurs.

IV. Conclusion générale sur l'excitabilité corticale

Ces deux études visaient à étudier la pertinence de l'excitabilité corticale comme marqueur *état* de la dépression bipolaire et de la dépression unipolaire. Aucune de ces études n'a pu mettre en évidence de différence sur les mesures d'excitabilité corticale pour les patients ayant répondu au traitement. Ces résultats ne militent pas en faveur de l'idée que les mesures d'excitabilité corticale puissent être un marqueur de l'amélioration thymique. La méta-analyse de Radhu et collaborateurs (2013) suggère un déficit d'inhibition, observable sur le SICI et la CSP, chez les patients par rapport aux sujets contrôles. Cependant, il est important de noter que cette méta-analyse n'incluait que trois études sur le SICI et quatre études sur la CSP. Pourquoi si peu d'études ? Est-ce dû au fait que le domaine de recherche est encore trop récent ou que les études ne mettant pas en évidence de différence entre patients et contrôles n'ont pas fait ou pas pu faire l'objet d'une publication ? Les recherches sur l'étiologie des

troubles de l'humeur suggèrent comme nous l'avons vu un déséquilibre de la neurotransmission GABA/glutamate dans des structures telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur (cf. chapitre 1) mais, à notre connaissance, aucune étude n'a montré ce déficit au sein du cortex moteur. Est-il alors pertinent de mesurer l'excitabilité corticale sur cette aire ? Nous reviendrons et approfondirons expérimentalement cette interrogation dans la discussion générale.

Mais « ne jetons pas de suite le bébé avec l'eau du bain ». Un autre facteur très important est à prendre en compte lorsque l'on pratique la TMS, que ce soit dans un but neuromodulateur ou celui de mesure de l'excitabilité corticale. Lors de notre pratique, nous avons pu observer que lors des séances d'excitabilité corticale, l'attitude des patients variaient largement d'un patient à l'autre. Certains patients étaient en vigilance amoindrie (parfois proches de l'endormissement), d'autres rumaient (avec des pensées fréquemment de tristesse) allant parfois jusqu'aux pleurs. Quel est l'impact de l'état cognitif et émotionnel à l'instant 't' de la mesure d'excitabilité corticale ? C'est ce que nous allons voir à présent.

V. « State-Dependency »

Objectifs : Définir le concept de « State-Dependency » et étudier comment des modifications de l'état perceptivo-cognitif et émotionnel du sujet peuvent influencer les effets de la TMS. Démontrer l'enjeu majeur de cette problématique, notamment pour les études cliniques.

Le concept de « state-dependency » renvoie à l'interaction entre le sujet et la mesure réalisée, c'est-à-dire à la manière dont cette dernière est susceptible de varier en fonction de « l'état intrinsèque du sujet ». Ce concept a été théorisé en psychophysique par la Théorie de la Détection du Signal (Tanner & Swets, 1954) dans le cadre plus générique de la théorie de l'information de Shannon et Weaver (1949). Appliqué à la TMS, cela signifie que *l'impact de la stimulation magnétique dépend et des propriétés physiques de la stimulation et de l'état sous-jacent de la région ciblée* (eg, Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013).

Comprendre comment les variations de l'« état d'activité neuronal de la zone cérébrale » impacte l'effet de la stimulation magnétique sur cette zone est un challenge scientifique majeur pour la recherche basée sur la TMS. Par exemple, nous avons vu précédemment que les mesures d'excitabilité corticale par TMS sont utilisées comme biomarqueur de différentes pathologies (Radhu et al., 2013). Les méta-analyses montrent cependant que ces mesures souffrent d'une grande hétérogénéité intra- et inter-individuelle (Kiers, Cros, Chiappa, &

Fang, 1993) qui questionne leur validité empirique et théorique. Cette variabilité est due à des questions d'ordre technique comme l'absence d'un système de neuronavigation et/ou les différences de protocoles utilisés d'une étude à l'autre. Elle pourrait aussi s'expliquer par le non-contrôle de l'« état » du sujet pendant les stimulations car, comme nous le verrons au cours de ce chapitre, cet état est susceptible de totalement inverser les effets de la TMS.

Pour étudier le phénomène de « state-dependency » dans le champ de la TMS, la littérature, encore peu nombreuse, une trentaine d'articles à notre connaissance, a utilisé différentes techniques d'opérationnalisation du phénomène, souvent indirectes (paradigmes psychophysiques, tâche donnée au sujet), parfois directes (neuromodulation), pratiquées sur différentes zones cérébrales et mettant en jeu différentes fonction cognitives (au sens large du terme). Ce chapitre est structuré en deux grandes parties relativement à ces dernières : modifications d'état concernant la sphère perceptivo-cognitive (I. State-dependency : Modifications de l'état perceptivo-cognitif) et modifications d'état concernant la sphère émotionnelle (II. State-dependency : Modifications de l'état émotionnel). A la fin de chaque partie seront présentées les recherches de notre thèse se rapportant à la thématique de chacune d'elles.

V.1. State-dependency : Modifications de l'état perceptivo-cognitif

Différentes techniques peuvent être utilisées pour modifier l'état perceptivo-cognitif. Dans un premier temps, nous présenterons deux techniques de modification on-line de l'état des sujets. Tout d'abord des techniques indirectes bottom-up, où l'état sera modifié à l'aide des paradigmes psychophysiques pendant que la TMS est appliquée sur le cortex visuel (V.I.1. Paradigmes psychophysiques d'adaptation et d'amorçage). Nous présenterons ensuite des techniques top-down, i.e., issues de l'activité perceptive consciente et représentative du sujet, dans lesquelles les participants devront observer ou imaginer des mouvements pendant que la TMS est appliquée sur leur cortex moteur (V.I.2. Observation et imagination). Dans un troisième temps, nous décrirons des techniques directes utilisant des paradigmes de neuromodulation modifiant les activités neuronales des aires motrices et visuelles, de façon off-line (V.I.3. Neuromodulation des aires corticales).

Dans l'ensemble de ces études, le facteur âge a été largement ignoré. Les quelques études reportant son effet mènent à des résultats contradictoires. Nous avons émis l'hypothèse que cette variabilité pourrait s'expliquer par des variations de l'état pendant les stimulations. Ainsi, cette partie s'achèvera par notre article (Beynel et al., 2014) montrant comment l'état

cognitif, manipulé via une tâche de mémoire de travail effectuée au moment de la stimulation interagit avec l'âge sur les mesures d'excitabilité corticale (I.4. Mémoire de travail et vieillissement).

V.1.1. Paradigmes psychophysiques d'adaptation et d'amorçage

Dans l'étude princeps de Silvanto, Muggleton, Cowey, & Walsh (2007), la modification de l'état d'activation initial du cortex visuel a été opérationnalisée par le paradigme psychophysique d'adaptation sélective à la couleur. Le principe du paradigme est que l'adaptation prolongée à un stimulus coloré (e.g., vert) induit un changement dans l'excitabilité neuronale qui conduit à la perception de la couleur complémentaire à celle présentée (e.g., rose), au lieu de la perception de la couleur réelle du stimulus (blanc). Ce phénomène se produit car les neurones codant pour la couleur du stimulus d'adaptation sont en période réfractaire. Dans cette étude, la TMS single-pulse a été appliquée sur le cortex occipital postérieur (V1/V2). Les résultats montrent que la couleur perçue des phosphènes induits par la stimulation TMS varie en fonction de la phase d'adaptation : sans phase d'adaptation, les phosphènes étaient perçus achromatiques, alors qu'après adaptation, ils étaient de couleur identique à celle du stimulus présenté durant la phase d'adaptation (cf. Figure 29). Ce résultat (i) démontre que la stimulation TMS ne provoque pas les mêmes effets selon l'état d'activation des neurones au moment de la stimulation, et (ii) conduit à l'hypothèse fonctionnelle que la stimulation TMS agirait de façon préférentielle sur les neurones les moins activés.

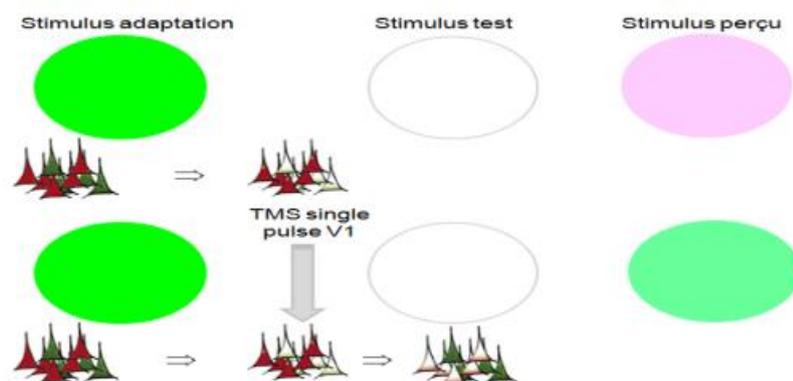


Figure 29 : Représentation schématique du phénomène d'adaptation à la couleur et de l'effet de la TMS.

Ce premier résultat, contre-intuitif, a été répliqué par Cattaneo & Silvanto (2008) dans une étude utilisant le phénomène d'adaptation sélective au mouvement : le fait de présenter un mouvement dans un sens pendant la phase d'adaptation facilite la détection d'un mouvement dans le sens opposé. La TMS single-pulse était appliquée sur une autre aire cérébrale que précédemment, l'aire V5/MT, région du cortex visuel sélective aux mouvements. Dans la condition sans stimulation TMS, les sujets sont meilleurs pour détecter le mouvement allant dans le sens opposé de celui auquel ils ont été adaptés. Après la stimulation TMS sur V5/MT, le phénomène est inversé, c'est la détection des mouvements allant dans le même sens qui est facilitée. Ces résultats corroborent et généralisent à une autre aire corticale l'idée que l'effet de la TMS dépend grandement de l'état d'activation des neurones au moment de la stimulation et que la stimulation TMS agirait de façon préférentielle sur les neurones les moins actifs.

Une autre façon de manipuler l'état neuronal du cortex visuel en psychophysique et de toucher des comportements plus perceptivo-cognitifs est d'utiliser un paradigme d'amorçage. Le principe du paradigme est que la présentation répétée d'un objet facilite la détection ou l'identification de cet objet. Ce phénomène est dû au fait que les neurones du réseau perceptivo-sémantique activés par la première présentation (amorçage) sont toujours actifs au moment de la seconde présentation (test), et ce niveau d'activité élevé facilite la détection de l'objet présenté en amorçage. Cattaneo, Rota, Vecchi, & Silvanto (2008) ont utilisé le paradigme d'amorçage (et celui d'adaptation) dans une tâche de perception de lettres, le cortex ciblé par la TMS était le cortex pariétal postérieur impliqué dans le traitement des lettres. La tâche était d'indiquer si la lettre cible présentée était une consonne ou une voyelle. Une lettre amorçage (pertinente ou non) sur laquelle les sujets devaient porter leur attention était préalablement présentée pendant 500 ms (Figure 30).

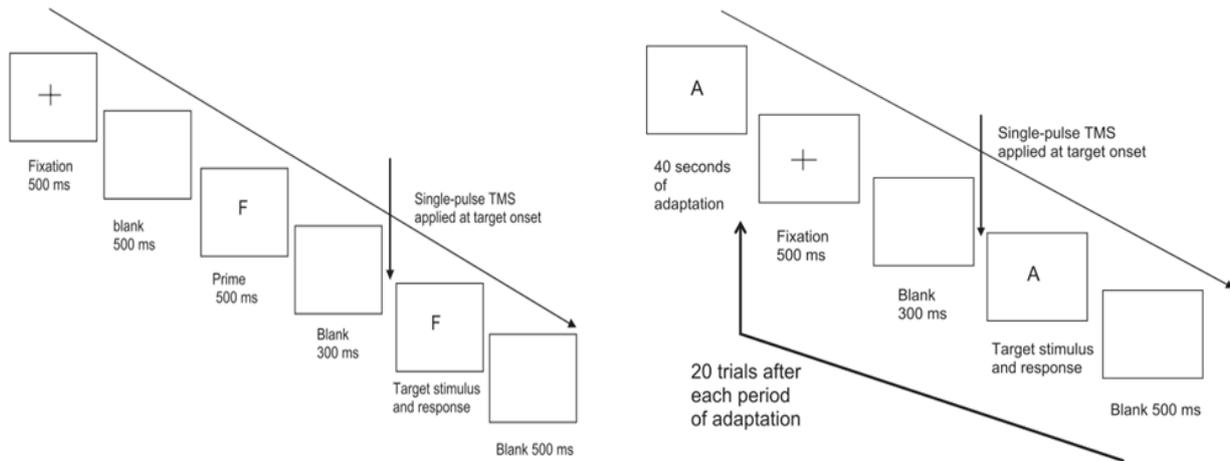


Figure 30 : Paradigme d'amorçage (gauche) et d'adaptation (droite). Reproduit d'après Cattaneo et al. (2008).

Dans la condition contrôle sans TMS, les temps de réaction obtenus pour les lettres amorcés étaient plus courts que pour les non-amorcées, confirmant alors que l'amorçage avait bien eu lieu. A l'inverse, lorsque la TMS était appliquée sur le cortex pariétal, une amélioration des temps de réaction pour les lettres non amorcées était observée. Une fois encore, la TMS inverse les effets classiques du paradigme psychophysique en facilitant la détection des lettres non amorcées, comme si elle agissait préférentiellement sur les populations de neurones les moins activés. Nous rediscuterons de cette hypothèse en fin de partie. Des résultats similaires ont été obtenus par les auteurs avec le paradigme d'adaptation.

L'utilisation des paradigmes psychophysiques d'adaptation et d'amorçage démontre que le phénomène de state-dependency dans le champ de la TMS s'observe pour des comportements perceptivo-cognitifs de bas et de plus haut niveau et pour différentes aires cérébrales. Dans les études précédentes, la modification de l'état du système perceptivo-cognitif était très bottom-up. Les recherches suivantes, antérieures à celles qui précèdent et centrées sur le cortex moteur, vont montrer que le phénomène de state-dependency s'observe également lorsque la manipulation de l'état du système est top-down, i.e., issue de l'activité perceptive consciente et représentative du sujet.

V.1.2. Observation et imagination

Une des premières études mettant en évidence le phénomène de state-dependency, mais sans le conceptualiser ainsi, avait été menée par Fadiga, Fogassi, Pavesi, & Rizzolatti (1995). L'état perceptivo-cognitif des participants était modifié par des observations de mouvements pendant les stimulations. Il est bien établi qu'existe chez le singe des neurones « miroirs » dans le cortex pré-moteur ventral, déchargeant lors de la réalisation d'un mouvement ou lors de son observation (Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996) ; des neurones similaires existeraient également chez l'humain (Keysers & Gazzola, 2010). Ainsi, si l'observation d'un mouvement active le cortex prémoteur, on s'attend, du fait des connexions intimes entre le cortex moteur primaire et les aires prémotrices, à observer une augmentation des PEM induits par la stimulation magnétique du cortex moteur. Fadiga et al. (1995) ont comparé l'effet de quatre conditions d'observation : observation de saisie d'objet, observation de l'objet seul, observation de mouvement de bras et détection d'un signal lumineux. Il ressort qu'après l'observation d'actions (saisie et mouvement), les amplitudes des PEM étaient significativement plus élevées que pour les deux autres conditions. Ainsi était démontré pour la première fois que « ce qu'observe le sujet pendant la TMS single-pulse » modifie les valeurs d'excitabilité corticale obtenue en terme d'amplitudes des PEM.

Afin de vérifier l'origine corticale de la facilitation des PEM, Strafella & Paus (2000) ont répliqué cette étude en ajoutant des mesures d'excitabilité d'inhibition et de facilitation intracorticales. L'étude retrouve l'augmentation de l'amplitude des PEM pendant l'observation de mouvement, en mettant en évidence la congruence entre le muscle observé (main ou bras) et le muscle enregistré (premier interosseux dorsal ou biceps). Par ailleurs, les mesures d'excitabilité d'inhibition et de facilitation intracorticales étaient également affectées par l'observation du mouvement. Ainsi, le muscle premier interosseux dorsal présentait un déclin de l'inhibition et de la facilitation lorsque le sujet observait un mouvement de main par rapport à la condition de repos et, de la même façon, le biceps montrait un déclin dans l'observation d'un mouvement du bras (Figure 31). Cette recherche confirme les résultats précédents de Fadiga et suggère que l'effet est d'origine corticale.

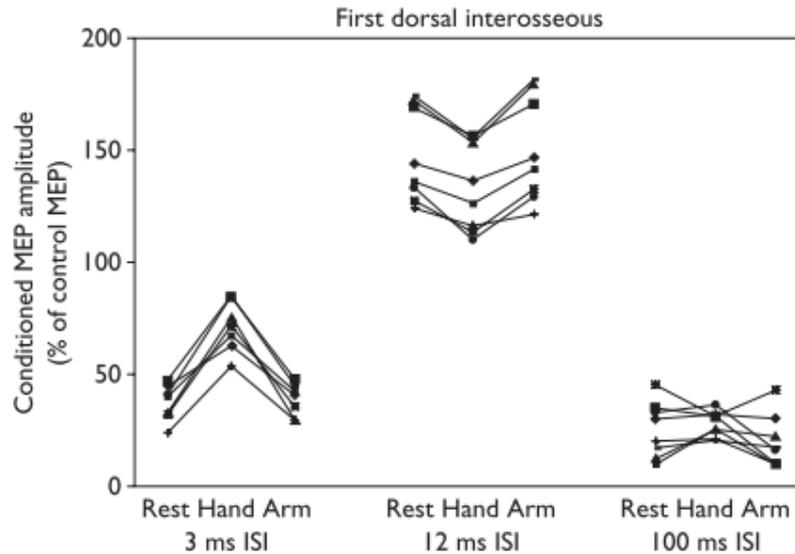


Figure 31 : Amplitudes des SICI et ICF enregistrées sur le premier interosseux dorsal par rapport à la ligne de base, en fonction des mouvements observés. Reproduit d'après Strafella & Paus (2000).

Ce que le sujet perçoit pendant les stimulations est donc susceptible d'influencer l'effet de la TMS sur le cortex moteur. L'action et l'imagination de l'action étant intimement liées au niveau cérébral, l'effet de la TMS devrait donc être également modifié par ce que le sujet imagine pendant les stimulations.

Dans Rossi, Pasqualetti, Tecchio, Pauri et Rossini (1998), le cortex moteur gauche était stimulé pour déclencher des réponses de l'extenseur et du fléchisseur du poignet. Pendant les stimulations les sujets étaient au repos ou devaient imaginer fléchir ou étendre leurs poignets. L'étude montre que les amplitudes des PEM du muscle fléchisseur étaient plus importantes pour l'imagination de mouvement de flexion du poignet droit (controlatéral à la stimulation), que dans la condition de repos. De la même façon, les réponses du muscle extenseur augmentaient dans la condition d'imagination d'un mouvement d'extension du poignet droit par rapport à la condition de repos. A l'inverse, imaginer un mouvement du poignet ipsilatéral à la stimulation (gauche) ne modifiait pas les PEM. Cela suggère une potentialisation des amplitudes des PEM lors de l'imagination de mouvement, qui se produit uniquement dans le cadre de réponse du muscle ciblé par la TMS. Les auteurs suggèrent que la facilitation des PEM par imagerie mentale serait, comme pour l'observation de mouvements, d'origine corticale.

Sohn, Dang et Hallett (2003) ont contrasté l'imagination de la production de mouvement à l'imagination de sa suppression. La recherche comprenait trois conditions expérimentales : imagination de suppression de mouvements, imagination de mouvements et sans imagination (contrôle). Pour la condition suppression, les participants devaient imaginer la suppression du mouvement induit par la stimulation, en essayant de se relaxer. Retenons principalement des données que dans la condition d'imagination de suppression de mouvements, les amplitudes des PEM sont significativement réduites par rapport à la condition d'imagination de mouvement. Bonnard, Camus, de Graaf et Pailhous (2003) ont mené une étude similaire : des mouvements de flexion et d'extension du poignet étaient effectués sur un rythme précis pendant les TMS, ce qui perturbait les mouvements. La consigne était de laisser la stimulation perturber leurs mouvements ou au contraire de tenter d'y résister. L'amplitude des mouvements induits par la TMS était réduite lorsque les sujets résistaient aux mouvements.

Pour mieux comprendre si les variations d'amplitude des PEM sont d'origine corticale ou cortico-spinale, dans les études suivantes des mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales, ainsi que des mesures du réflexe H et des F-waves (Box 3), testant l'excitabilité spinale, ont été effectuées.

Box 3 : Définition du Réflexe H et des F-waves

Le principe du réflexe H, décrit par Hoffmann en 1918, repose sur la stimulation électrique d'un nerf mixte. La stimulation des fibres sensibles (Ia) stimule les motoneurones α par voie monosynaptique et évoque une première réponse de longue latence, le réflexe H.

Les F-waves sont générées suite à une stimulation électrique et par l'excitation antidromique des motoneurones.

Ainsi, Abbruzzese, Assini, Buccolieri, Marchese, & Trompetto (1999) ont évalué les PEM et les SICI / ICF du muscle du pouce droit pendant une condition de repos, une condition d'imagerie mentale et une condition de contraction volontaire. Les PEM étaient plus importants dans la condition d'imagination que dans la condition de repos et le SICI était significativement réduit dans la condition d'imagination (*vs* repos), sans différer de la condition de contraction musculaire réelle (Figure 32). Ridding & Rothwell (1999) et Sohn et

al. (2003) n'ont toutefois pas retrouvé ce résultat, i.e. de modification du SICI dans la condition d'imagerie mentale. Aucune de ces études n'a mis en évidence de modifications de l'ICF.

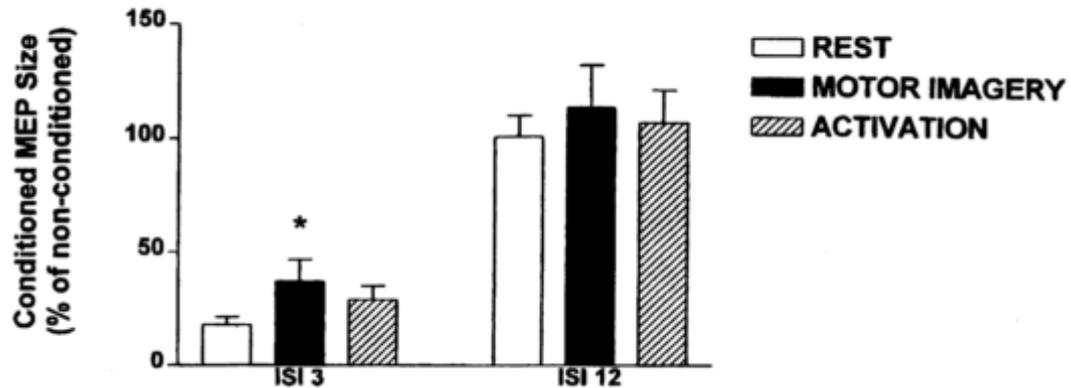


Figure 32: Amplitudes des PEM en pourcentage de la réponse musculaire de base pour les SICI (ISI 3 ms) et les ICF (ISI 12 ms) en fonction de l'état des sujets (repos en blanc, imagerie mentale en noir et contraction musculaire en hachuré). Reproduit d'après Abbruzzese et al. (1999).

Cette hétérogénéité des résultats entre les études rend difficile la conclusion d'une origine purement corticale de l'imagination d'un mouvement sur les effets de la TMS. Toutefois, les modifications ne semblent pas non plus être d'origine purement spinale. En effet, dans Kasai, Kawai, Kawanishi, & Yahagi (1997), l'imagination de mouvement n'a pas eu d'impact sur l'amplitude des réponses du réflexe H et de la même façon, Sohn et al. (2003) n'ont pas observé d'effet sur les mesures de F-waves. Le débat sur l'origine corticale vs. spinale de l'effet de l'imagination d'un mouvement sur l'impact des stimulations TMS reste donc encore ouvert.

V.1.3. Neuromodulation des aires corticales

Dans les parties précédentes, l'état du sujet était modulé de façon indirecte par différents paradigmes psychophysiques et tâches cognitive. Nous allons à présent étudier l'impact de la modulation directe de l'activité neuronale initiale via la TMS.

Dans Silvanto, Cattaneo, Battelli et Pascual-Leone (2008), une TMS single-pulse était appliquée sur l'aire cérébrale sélective aux mouvements (V5/MT) pendant une tâche de détection de mouvement. Avant de réaliser cette tâche, une rTMS inhibitrice (1 Hz) était appliquée sur cette aire (condition expérimentale) ou sur le vertex (condition contrôle).

Il ressort que la TMS single-pulse appliquée sur V5/MT perturbe la détection de mouvement quand elle est précédée de la rTMS sur le vertex (condition contrôle). A l'inverse, la TMS single-pulse appliquée sur V5/MT améliore les performances après inhibition de cette aire par rTMS (condition expérimentale) (Figure 33).

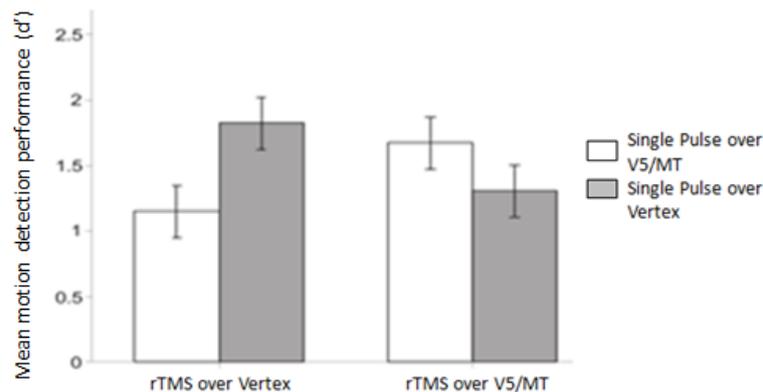


Figure 33: Performances (indice de sensibilité perceptive d') à la tâche de détection de mouvement pour des TMS single-pulses appliquées sur l'aire V5 (blanc) ou sur le vertex (gris) pour une rTMS inhibitrice appliquée sur le vertex (gauche) ou sur l'aire V5 (droite). Reproduit d'après Silvanto et al. (2008).

Cette expérience confirme donc que l'effet comportemental de la TMS appliquée pendant une tâche dépend de l'état d'activation initial des populations neuronales.

L'incidence de la neuromodulation par rTMS sur l'effet d'une TMS single-pulse a été répliquée par Brighina, Piazza, Daniele et Fierro (2002) qui vont montrer par ailleurs que des facteurs pathologiques peuvent radicalement modifier le phénomène de state-dependency. L'étude portait sur 13 patients ayant des migraines avec aura et 15 sujets sains. La TMS single-pulse était appliquée sur l'aire V1 afin de générer la perception de phosphènes (cf. plus haut). L'expérience comportait trois temps expérimentaux : évaluation du seuil de perception de phosphènes, rTMS inhibitrice (1Hz) appliquée sur V1 pendant 15 minutes, réévaluation du seuil de perception des phosphènes. L'analyse des résultats ne montre aucune différence entre patients et contrôles sur le seuil de perception des phosphènes avant l'application de la rTMS ; mais après la session de neuromodulation inhibitrice rTMS, le seuil de perception des phosphènes des sujets sains était plus important alors qu'il diminuait chez les patients avec migraine. Autrement dit, la rTMS inhibitrice avait bien l'effet inhibiteur attendu pour les sujets sains, alors que pour les patients son effet était facilitateur. Selon les auteurs, les patients migraineux présenteraient un cortex visuel hyperexcitable dû à un déséquilibre des

circuits de neurotransmission inhibiteurs et excitateurs, d'où l'inversion des effets de la neuromodulation rTMS inhibitrice.

La tDCS (Box 4) est une autre technique, moins contraignante à opérationnaliser que la rTMS, susceptible de modifier l'état initial d'un réseau neuronal. Dans les deux études que nous allons présenter pour conclure cette partie, la tDCS est appliquée sur le cortex moteur avant une neurostimulation rTMS. Les variations des amplitudes des PEM permettent de tester l'effet consécutif de la neuromodulation (conditionnelle) tDCS sur les neuromodulations rTMS.

Box 4 : Définition de la tDCS

tDCS est l'acronyme anglais pour stimulation transcrânienne par courant direct. La tDCS est une technique de stimulation cérébrale non invasive dans laquelle des électrodes sont appliquées sur le scalp. Une batterie délivre un courant constant et de faible intensité (< 2mA) qui circule entre l'anode (chargée positivement) et la cathode (chargée négativement) en passant par tout conducteur à sa portée, le cerveau.

Le passage du courant génère des modifications de l'activité neuronale en augmentant ou diminuant le taux de décharge des neurones (à l'inverse de la TMS qui génère des volées de potentiel d'action).

La tDCS présenterait moins de risques liés à son utilisation par rapport à la TMS, elle est également bien moins coûteuse à mettre en place. En revanche, elle est beaucoup moins focale et aurait des effets moins durables et plus hétérogènes (Priori, Hallett, & Rothwell, 2009). La pertinence scientifique (validité) de la technique est actuellement vivement discutée.

Ainsi, Siebner et al. (2004) ont étudié les modifications des mesures d'excitabilité corticale suite à une rTMS inhibitrice (1 Hz) appliquée sur le cortex moteur primaire pendant 15 minutes. Ce cortex a d'abord été pré-conditionné par tDCS, de façon excitatrice, inhibitrice ou placebo. La stimulation rTMS du cortex moteur était de faible intensité de façon, aux dires des auteurs, à avoir un post-effet « faible », plus sensible aux effets du pré-conditionnement. Alors que ni la tDCS excitatrice, ni la stimulation placebo, réalisées avant l'application de la

rTMS inhibitrice ne modifie son post-effet, la tDCS inhibitrice le bouleverse totalement en générant une augmentation significative des amplitudes des PEM.

En utilisant une rTMS non plus inhibitrice mais excitatrice (5 Hz), Lang et al. (2004) ont redémontré que l'effet de la rTMS dépendait du pré-conditionnement induit par la tDCS. Ainsi, la rTMS à hautes fréquences réalisée après la tDCS inhibitrice conduit à une facilitation des PEM, alors que lorsqu'elle est réalisée après la tDCS activatrice, la rTMS a un effet opposé sur l'excitabilité corticale, l'amplitude des PEM est plus faible après la stimulation qu'avant.

Ces quatre études modifiant directement l'état neuronal de la région corticale d'intérêt, montrent une fois encore que les effets de la rTMS ne dépendent pas que de sa fréquence mais aussi de l'état des populations neuronales sur lesquelles ces stimulations sont appliquées. Plus précisément, les études conduisent à penser que l'excitabilité corticale serait régie par un mécanisme d'homéostasie qui la maintiendrait dans une gamme physiologique de base.

En conclusion, il ressort de cette revue de questions que l'effet de la TMS est fondamentalement « state-dependent » et que l'origine des modifications des effets de la TMS soit corticale et non périphérique. Il semble donc que l'effet de la TMS (1) soit régi par un mécanisme d'homéostasie qui maintiendrait son effet dans une gamme physiologique de base, et que (2) ce mécanisme se produise de façon préférentielle sur les populations neuronales les moins actives. Un niveau de décharge élevé des neurones empêcherait la TMS d'agir car la probabilité d'augmenter encore plus la fréquence de décharge se heurte à un effet plafond. A l'inverse, cette probabilité est beaucoup plus importante pour les neurones les moins actifs, les rendant ainsi plus sensibles à la TMS (Silvanto & Pascual-Leone, 2008). Autrement résumé, le principe d'action fondamental de la TMS pourrait être, par analogie à celui du « winner-take-all » des réseaux connexionnistes, de type « weaker-take-all » (Marendaz, 2013).

V.1.4. Etude 1 : Mémoire de travail et vieillissement

Dans l'ensemble des études précédentes, le facteur Âge n'a pas été pris en compte. Or, si l'effet de la TMS varie en fonction de l'état de base du système nerveux, la neurotransmission altérée (pertes neuronales, atrophies cérébrales discrètes) potentiellement inhérente au vieillissement doit retentir sur son efficacité. Cette interrogation sur l'effet du vieillissement est d'autant plus importante que très souvent la TMS appliquée comme méthode

thérapeutique en pathologie psychiatrique dans le cadre des troubles de l'humeur pharmaco-résistants concerne pour une large part des personnes séniors.

Très peu d'études ont été menées sur le « state-dependency » lié à l'âge, et les résultats sont contradictoires, notamment sur les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales. Cela peut être expliqué par la petite taille des échantillons, l'absence d'un système de neuronavigation, l'hétérogénéité des protocoles utilisés entre les études. Dans l'article que nous avons publié dans la revue *Biological Psychology* en 2014, nous avons émis l'hypothèse que cette hétérogénéité pourrait aussi être due à des variations de l'état du sujet pendant les stimulations. Notre recherche portait donc sur l'effet de l'âge, en manipulant l'état cognitif des sujets via une tâche de mémoire de travail réalisée au moment des stimulations TMS destinées à évaluer l'excitabilité corticale.

Résumé : Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de l'effet de l'âge et du « state-dependency » sur les mesures d'excitabilité corticale. Jusqu'alors seules deux études s'étaient intéressées à l'interaction entre ces facteurs en utilisant une tâche motrice. Elles mettaient en évidence que les différences liées à l'âge observées lorsque les sujets étaient au repos, étaient abolies lors de la réalisation de la tâche. Cependant, la tâche utilisée et les mesures d'excitabilité mettaient en jeu le cortex moteur, il était donc envisageable que les résultats observés soient spécifiques au cortex moteur. Pour pallier cette difficulté, notre étude utilisait une tâche cognitive pour standardiser l'état neurocognitif au cours des stimulations. Les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales étaient évaluées chez des sujets jeunes ($m = 26.4 \pm 7.9$ ans) vs. âgés ($m = 63.7 \pm 1.7$ ans), au repos et pendant la réalisation de la tâche. La période de silence cortical (CSP) était également mesurée. Nous attendions une réduction de la variabilité intra- et inter-individuelle sur l'amplitude des PEM dans la condition « tâche cognitive » et une réduction de l'inhibition intracorticale (SICI) et de la CSP chez les sujets âgés. Nos résultats ne révèlent aucune différence sur la variabilité, suggérant que la tâche cognitive ne suffit pas à standardiser l'état entre les sujets. Nous avons toutefois mis en évidence la réduction du SICI et de la CSP avec le vieillissement, confortant l'hypothèse selon laquelle le vieillissement s'accompagne d'un déficit des circuits neuronaux inhibiteurs. Le résultat majeur de notre étude est l'interaction entre vieillissement et état cognitif. En effet, les différences entre jeunes et âgés sur le SICI disparaissent pendant la tâche. Lorsque les jeunes réalisent la tâche, leur SICI est réduit (par rapport à la condition de

repos) et avoisine alors le SICI de la population âgée. Nous suggérons qu'une altération de la plasticité synaptique avec le vieillissement serait responsable de ces différences. Cette hypothèse est d'ailleurs confortée par les résultats de Freitas et al. (2011) montrant que la plasticité, mesurée via la mesure de PEM après une stimulation cTBS, décline progressivement et linéairement avec l'avancée en âge.



Brief Report

Age-related changes in intracortical inhibition are mental-cognitive state-dependent

Lysianne Beynel^{a,*}, Alan Chauvin^a, Nathalie Guyader^b, Sylvain Harquel^{a,c}, Christian Marendaz^a^a Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR 5105, Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France^b GIPSA-Lab, UMR CNRS 5216, 11 rue des Mathématiques Grenoble Campus, BP46, 38402 Saint Martin d'Hères Cedex Grenoble, France^c IRMaGe, CNRS UMR 5105, Unité IRM 3T Recherche, CHU Grenoble – CS 10217, 38 043 Grenoble Cedex 9, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 September 2013

Accepted 29 May 2014

Available online 13 June 2014

Keywords:

Transcranial magnetic stimulation

Cortical excitability

Aging

State-dependency

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to assess the impact of aging and 'state-dependency' on cortical excitability. Two studies investigated these factors using a motor task and found that the age-related differences observed at rest disappeared in the task condition. However, as both their tasks and excitability measurements involved the motor cortex, their results could be specific only to the motor system. To overcome this problem, the present study used a cognitive task to control mental state.

Method: Intracortical inhibition/facilitation (ICI/ICF) were assessed in young and older adults at rest and during the cognitive task. The cortical silent period (CSP) was also evaluated.

Results: ICI and CSP were reduced with aging. However, ICI differences between young and old people disappeared when they performed the cognitive task.

Conclusion: Age and mental state modify cortical excitability. Taking these factors into consideration is crucial to clinical research using cortical excitability as a possible biomarker of pathology.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Changes in neurotransmission have a relevant role during healthy aging and animal studies have consistently shown age-dependent changes in GABAergic cortical circuits (Schmidt, Redecker, Bruehl, & Witte, 2010; Yu, Wang, Fritschy, Witte, & Redecker, 2006). In humans, changes with aging in GABAergic/glutamatergic neurotransmission can be examined with the transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex, through intracortical inhibition (ICI), intracortical facilitation (ICF), and cortical silent period (CSP). Several levels of evidence suggest that ICI and CSP could be indicators of cortical gamma-aminobutyric acid (GABA) inhibitory interneurons activity (respectively GABA_A and GABA_B) whereas ICF is mediated by glutamatergic excitatory interneurons (Wassermann et al., 2008).

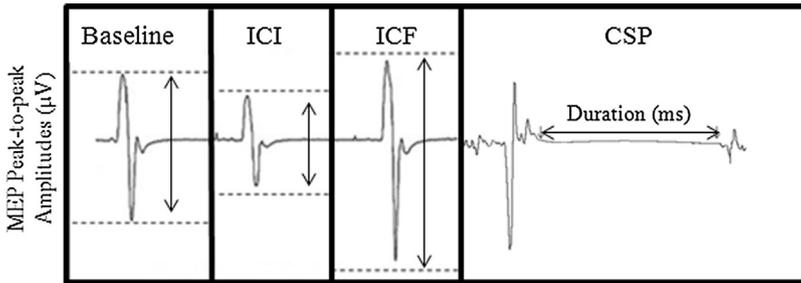
Few studies have investigated the effect of healthy aging on the ICI/ICF/CSP changes (Zimerman & Hummel, 2010). Results have consistently shown a reduction of CSP with aging, providing evidence for an age-related decline in GABA_B neurotransmission (Eisen, Entezari-Tahen, & Stewart, 1996; Oliviero et al., 2006; Sale & Semmler, 2005; Talelli, Waddingham, Ewas, Rothwell, & Ward, 2008), however findings about ICI/ICF were inconsistent (Kossev, Schrader, Däuper, Dengler, & Rollnik, 2002; McGinley, Hoffman, Russ, Thomas, & Clark, 2010; Oliviero et al., 2006; Peinemann, Lehner, Conrad, & Siebner, 2001; Smith, Ridding, Higgins, Wittert, & Pitcher, 2009; Wassermann, 2002). Differences in ICI/ICF protocol could partly explain this inconsistency. However, two of these studies (Kossev et al., 2002; McGinley et al., 2010) showed that another factor could dramatically modify ICI: whether subjects were at rest or active during stimulations. In both studies, the age-related differences on ICI obtained at rest disappeared when subjects were asked to exert a contraction of the wrist targeted by TMS stimulations. This finding is consistent with the concept of 'state-dependency' in TMS studies (Silvanto & Pascual-Leone, 2008), according to which the effect of brain stimulations depends on the underlying state of the activated brain region (Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013). However, in these two former studies, the task and excitability measurements both involved the motor system. Thus, the observed age-task interaction could be specific only to the

* Corresponding author at: Laboratory of Psychology and Neurocognition, Université Pierre Mendès France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France. Tel.: +33 4 76 82 56 74.

E-mail addresses: Lysianne.Beynel@upmf-grenoble.fr (L. Beynel), Alan.Chauvin@upmf-grenoble.fr (A. Chauvin), Nathalie.Guyader@gipsa-lab.grenoble-inp.fr (N. Guyader), Sylvain.Harquel@upmf-grenoble.fr (S. Harquel), Christian.Marendaz@upmf-grenoble.fr (C. Marendaz).

Table 1
Summary of ICI, ICF and CSP measures and their effects on MEP.

Measures	TMS parameters	Effects	Neurotransmission involved	Computation
Baseline	Single Pulse (120% of rMT)			MEP amplitude
Intracortical inhibition (ICI)	Paired-pulse (ISI of 2 ms, 80/120% of rMT)	MEP reduction	GABA _A	$\frac{\text{MEP}_{\text{amplitude}} - \text{MEP}_{\text{baseline}}}{\text{MEP}_{\text{baseline}}}$
Intracortical facilitation (ICF)	Paired-pulse (ISI of 15 ms, 80/120% of rMT)	MEP increase	Glutamate	$\frac{\text{MEP}_{\text{amplitude}} - \text{MEP}_{\text{baseline}}}{\text{MEP}_{\text{baseline}}}$
Cortical silent period (CSP)	Single pulse (120% of rMT, during a muscular contraction)	Muscular tonus cancelation	GABA _B	Silent period duration



motor system. To overcome this problem, a mental-cognitive task was used in this cross-sectional study which assessed the effect of aging on ICI/ICF/CSP and the effect of the mental-cognitive task on ICI/ICF. We expected a reduction in CSP with aging (Eisen et al., 1996; Oliviero et al., 2006; Sale & Semmler, 2005; Talelli et al., 2008) and age-related changes in ICI modulated by the subject's mental-cognitive state, according to state-dependency theory and in line with some findings (Kossev et al., 2002; McGinley et al., 2010).

2. Methods and materials

2.1. Subjects

Thirty-nine healthy volunteers participated: twenty young (14 Females, 6 Males; age 26.4 ± 7.9 years) and nineteen older adults (12 Females, 7 Males; age 63.7 ± 1.7 years). None had a history of alcohol or substance abuse, or histories of psychiatric illness or neurological disorders. All were free of any medical treatment likely to modulate cortical excitability. Older adults were selected following a neuropsychological screening: each participant had a minimal score of 27 in the Mini Mental State Examination (MMSE) and made no more than 12 errors in the short version of the Wisconsin Card Test. The France South-East V ethics committee no 2012-A00316-37/1 approved the study.

2.2. Electromyography and TMS

TMS was performed at Grenoble TMS facility IRMaGE. Electrodes were placed over the subject's first dorsal interosseous muscle in a belly-tendon montage. Electromyograms were amplified (1–10 K), band-pass filtered (1–6 kHz), and sampled at 12 kHz using a Dantec Keypoint portable system (Natus Medical Incorporated). TMS was applied using a figure-of-eight coil by a dual-pulse stimulator (MagProX100 MagOption, MagVenture) continually monitored via a template MRI with a neuronavigation device (TMS Navigator, Localite). The "hotspot" was defined as the optimal coil position to elicit the greatest motor evoked potential (MEP) in the contralateral muscle. Resting motor threshold (rMT) was then defined using the "threshold hunting" method (Awiszus, 2003) as the minimal stimulation intensity to evoke a $50 \mu\text{V}$ MEP in fifty percent of trials. Next, 30 stimulations, in a random order, were applied: 10 single-pulses (120% rMT) served as a baseline, along with 10 ICI measures and 10 ICF measures. For both ICI and ICF, a conditioning subthreshold stimulus (80% rMT) was delivered and followed by a suprathreshold stimulus test (120% rMT). The interstimulus interval (ISI) was set at 2 ms (Peurala, Müller-Dahlhaus, Arai, & Ziemann, 2008) and 15 ms (Gerlach, Deckert, Double, & Koutsielieri, 2007) in accordance with previous studies (Guglietti, Daskalakis, Radhu, Fitzgerald, & Ritvo, 2013; Kujirai et al., 1993; Malsert et al., 2013; Oliviero et al., 2006; Takemi, Masakado, Liu, & Ushiba, 2013). Finally, 10 CSP were evaluated by delivering stimulations (120% rMT) when participants contract their thumb and index finger in a pinching motion at fifty percent of their maximal contraction. To maintain their muscular contraction at 50%, subjects were given a visual feedback using a dynamometric–LabPro interface. The peak-to-peak amplitudes of MEPs and the duration of CSP were analyzed via a custom-made matlab toolbox (Harquel et al., 2013) (see Table 1 for their computation).

2.3. Mental-cognitive task

Baseline, ICI and ICF were carried out under two experimental conditions (counterbalanced between subjects and separated by a 10 min break) while at rest and during the task. In this task, a white or a gray cross was displayed on a computer screen after each of the stimulations. The participants were asked to add a day on a mental calendar each time they saw a white cross. By the end of the stimulations, they would name the final day obtained. This slight attentional and memory task did not require neither oral nor muscular activity.

3. Results

We found that aging led to a higher rMT ($58.4\% \pm 2.4$ vs. $45.3\% \pm 1.5$) ($F(1,37) = 21.81$; $p < .01$), decreased baselines ($0.72 \text{ mV} \pm 0.12$ vs. $1 \text{ mV} \pm 0.14$) ($F(1,37) = 5.41$; $p = .03$), and decreased CSP ($54.7 \text{ ms} \pm 1.4$ vs. $76.1 \text{ ms} \pm 4.0$) ($F(1,31) = 38.07$; $p < .01$) (Fig. 1a). Aging also impacted the ICI: older participants showed significantly less inhibition (-0.52 ± 0.08 vs. -0.66 ± 0.06) ($F(1,37) = 4.89$; $p = .03$). There were no ICF differences with aging ($0.54 \text{ mV} \pm 0.22$ vs. $0.53 \text{ mV} \pm 0.18$) ($F < 1$).

The task was achieved by all participants and no order effect (task-rest vs. rest-task) was observed (Baseline: $F(1,35) = 2.4$; $p = .13$, ICI: $F(1,35) < 1$, ICF: $F(1,35) = 1.8$; $p = .19$). The baselines in the task condition were higher than at rest ($1.29 \text{ mV} \pm 0.19$ vs. $0.98 \text{ mV} \pm 0.13$) ($F(1,37) = 11.08$; $p < .01$). No differences were found between both conditions regarding ICI (-0.61 ± 0.04 vs. -0.57 ± 0.06) ($F < 1$) and ICF (0.48 ± 0.11 vs. 0.59 ± 0.17) ($F < 1$). Finally, a significant interaction was found between aging and task (Fig. 1b) on the ICI only ($F(1,37) = 6.8$; $p = .01$). This interaction revealed that the older subjects inhibited significantly less than the younger ones at rest (-0.46 ± 0.09 vs. -0.68 ± 0.06) ($F(1,37) = 8.64$; $p = .01$); while when doing the task, this difference was totally abolished (-0.58 ± 0.06 vs. -0.64 ± 0.05) ($F < 1$). No differences between the groups could be explained by the younger group's results. Indeed, compared to the resting state condition, they inhibited significantly less in the task condition ($F(1,37) = 4.18$; $p = .048$) whereas no differences were found with the older subjects ($F(1,37) = 2.71$; $p = .11$). No correlations ($\alpha = 0.05$ uncorrected for multiple comparisons) were found between ICI, ICF, rMT, baseline, or CSP.

4. Discussion

Our study investigated the effects of aging and state-dependency using a mental-cognitive task, on cortical excitability.

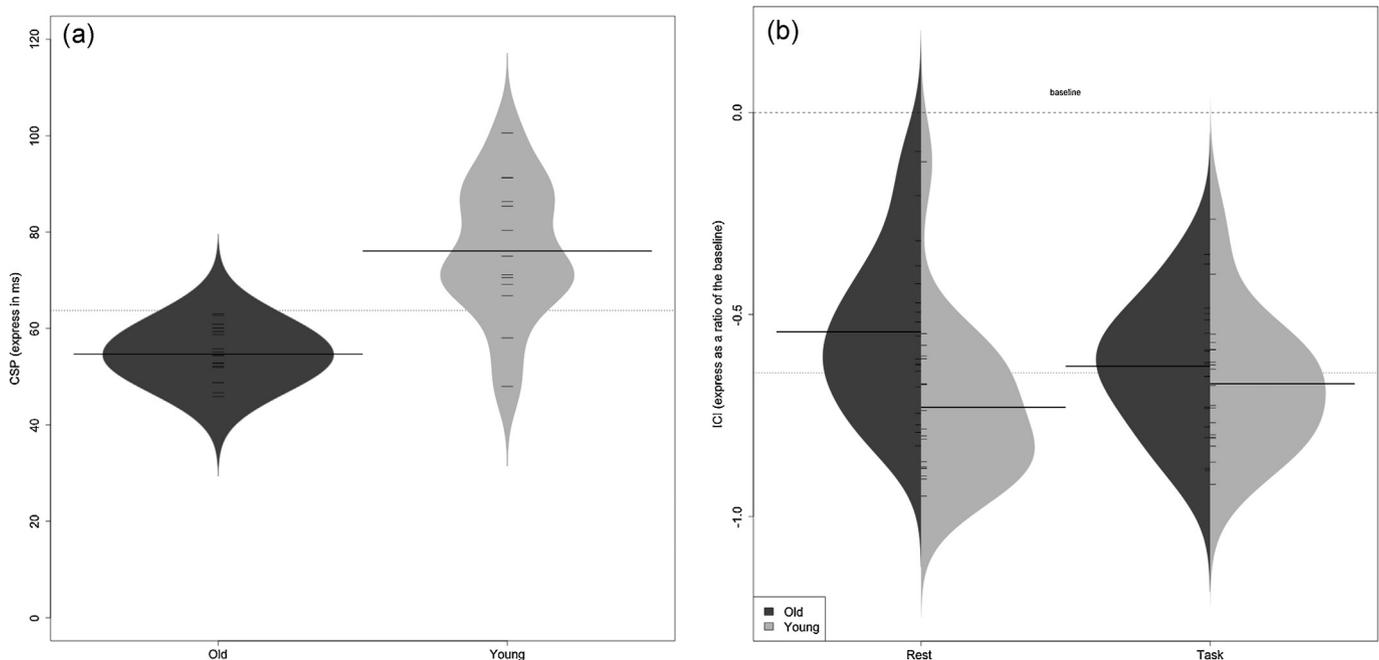


Fig. 1. (a) Mean and individuals duration of CSP expressed in ms, for old (gray) and young subjects (light gray). Small lines represent individual data point and shaded curves the normal density trace (Kamprstra, 2008). (b) Mean and individuals ICI, for old (gray) and young subjects (light gray) at rest and performing the mental-cognitive task. ICI was computed as the difference between the amplitudes of the conditioned and the unconditioned MEP, divided by the amplitude of the unconditioned MEP (see text for details). Small lines represent individual data point and shaded curves the normal density trace (Kamprstra, 2008).

We observed an increase of rMT and a decrease of baseline, CSP and ICI with aging. Part of these results could be due to the variation of physiological parameters associated with normal aging, such as cortical (Bakkour, Morris, Wolk, & Dickerson, 2013) or muscular atrophy (Bonaldo & Sandri, 2013), or skin impedance decrease (Ngawhirunpat et al., 2002). Such influences can however be minimized or discarded, since we found no correlation between rMT, baseline, and CSP. Besides, these factors cannot account for the difference in result patterns for ICI and ICF. The modulation in neurotransmission could be a better explanation. The decrease of CSP and ICI suggests that in agreement with animal models (Schmidt et al., 2010; Yu et al., 2006), GABA_A (ICI) and GABA_B (CSP) neurotransmission is affected by aging. No effect was observed on ICF, neither for the age, nor for the task.

Interestingly, age-related changes in ICI were task-dependent: the mental-cognitive task led to a normalization of ICI between young and old subjects, in line with results found with motor tasks (Kossev et al., 2002; McGinley et al., 2010). Cognitive deterioration could not explain the differences between the young and the old group. No cognitive deficit was found for the old group and all the participants succeeded in performing the task. The non-significant effect of mental task in older participants could rather reflect the less synaptic adaptability with aging (Freitas et al., 2011). The finding that age-related changes in ICI depend on the subject's mental-cognitive state during stimulations fits in well with the general concept of state-dependency in the field of TMS (Dayan et al., 2013). It highlights the need for a better understanding of which types of mental states (cognitive, emotional) modulate cortical excitability and how they interact with aging. This is an intriguing and crucial question for clinical research using cortical excitability as possible as a possible pathology biomarker (Malsert et al., 2013; Radhu et al., 2013) and repeated TMS as a treatment for drug-resistant disorders (Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013).

Acknowledgements

This work was supported by Grenoble-Alpes University, the National Center for Scientific Research (CNRS), Rhône-Alpes Région,

Health and Society Research Association. This work was partly funded by the French program "Investissement d'Avenir" run by the "Agence Nationale pour la Recherche" ; grant "Infrastructure d'avenir en Biologie Santé" - ANR-11-INBS-0006. The authors thank Marcia Bécu and Nicolas Mathieu for their experimental help.

References

- Awiszus, F. (2003). TMS and threshold hunting. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56, 13–23.
- Bakkour, A., Morris, J. C., Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2013). The effect of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition. *NeuroImage*, 76, 332–344.
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(2), 122–129.
- Bonaldo, P., & Sandri, M. (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease Models & Mechanisms*, 6(1), 25–39.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–844.
- Eisen, A., Entezari-Tahen, N., & Stewart, H. (1996). Cortical projections to spinal motoneurons: Changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 46(5), 1396–1404.
- Freitas, C., Perez, J., Knobel, M., Tormos, J. M., Oberman, L., Eldaief, M., et al. (2011). Changes in cortical plasticity across the lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3(5), 1–8.
- Gerlach, M., Deckert, J., Double, K., & Koutsieri, E. (Eds.). (2007). *Neuropsychiatric disorders: An integrative approach*. New York: Springer.
- Guglietti, C. L., Daskalakis, Z. J., Radhu, N., Fitzgerald, P. B., & Ritvo, P. (2013). Meditation-related increases in GABA_B modulated cortical inhibition. *Brain Stimulation*, 6(3), 397–402.
- Harquel, S., Bécu, M., Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., & Marendaz, M. (2013). CortExTool: A signal processing toolbox for cortical excitability by transcranial magnetic stimulation. In *11th Meeting of the French Neuroscience Society*.
- Kamprstra, P. (2008). Beanplot: A boxplot alternative for visual comparison of distributions. *Journal of Statistical Software*, 28(1), 1–9. Code Snippet 1.
- Kossev, A. R., Schrader, C., Däuper, J., Dengler, R., & Rollnik, J. D. (2002). Increased intracortical inhibition in middle-aged humans; a study using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 333(1), 83–86.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., et al. (1993). Cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501–519.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szezyk, D., Bougerol, T., et al. (2013). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and

- state-markers in rapid cycling bipolar disorder: A two-case follow-up study. *Frontiers in Psychiatry*, 3(112), 1–9.
- McGinley, M., Hoffman, R. L., Russ, D. W., Thomas, J. S., & Clark, B. C. (2010). Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Experimental Gerontology*, 45(9), 671–678.
- Ngawhirunpat, T., Hatanaka, T., Katayama, K., Yoshikawa, H., Kawakami, J., & Adachi, I. (2002). Changes in electrophysiological properties of rat skin with age. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25(9), 1192–1196.
- Oliviero, A., Profice, P., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., et al. (2006). Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience Research*, 55(1), 74–77.
- Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B., & Siebner, H. R. (2001). Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience Letters*, 313(1), 33–36.
- Peurala, S. H., Müller-Dahlhaus, J. F., Arai, N., & Ziemann, U. (2008). Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2291–2297.
- Radhu, N., De Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1309–1320.
- Sale, M. V., & Semmler, J. G. (2005). Age-related differences in corticospinal control during functional isometric contractions in left and right hands. *Journal of Applied Physiology*, 99(4), 1483–1493.
- Schmidt, S., Redecker, C., Bruehl, C., & Witte, O. W. (2010). Age-related decline of functional inhibition in rat cortex. *Neurobiology of Aging*, 31(3), 504–511.
- Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 21(1), 1–10.
- Smith, A. E., Ridding, M. C., Higgins, R. D., Wittert, G. A., & Pitcher, J. B. (2009). Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Experimental Brain Research*, 198(4), 489–500.
- Takemi, M., Masakado, Y., Liu, M., & Ushiba, J. (2013). Event related desynchronisation effect of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 110(5), 1158–1166.
- Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2008). The effect of age on task-related modulation on interhemispheric balance. *Experimental Brain Research*, 186(1), 59–66.
- Wassermann, E. M. (2002). Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1165–1171.
- Wassermann, E. M., Eipstein, C., Ziemann, U., Walsh, V., Paus, T., & Lisanby, S. (Eds.). (2008). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press.
- Yu, Z. Y., Wang, W., Fritschy, J. M., Witte, O. W., & Redecker, C. (2006). Changes in neocortical and hippocampal GABA_A receptor subunit distribution during brain maturation and aging. *Brain Research*, 1099(1), 73–81.
- Zimmerman, M., & Hummel, F. C. (2010). Non-invasive brain stimulation: Enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(149), 1–12.

Nos données et celles de la littérature rappellent, si besoin était, qu'il est crucial pour les recherches fondamentales ou cliniques utilisant l'excitabilité corticale comme possible biomarqueur de la pathologie ou utilisant la rTMS comme thérapeutique alternative non médicamenteuse de prendre en compte les facteurs d'« état » liés à l'âge et à la cognition. Abordons maintenant les variables liées à la sphère émotionnelle. Nous avons pu observer, dans notre pratique, que pendant les stimulations TMS d'excitabilité (ou rTMS de cure) certains patients étaient en vigilance (état de conscience) amoindrie (parfois proches de l'endormissement), d'autres rumaient (avec des pensées fréquemment de tristesse) allant parfois jusqu'aux pleurs. Quel est l'impact de ce registre d'attitudes, particulièrement celles liées aux émotions, sur les mesures TMS ? Ce questionnement est l'objet de la partie suivante.

V.2. State Dependency : Modifications de l'état émotionnel

Nous avons vu que l'effet de la TMS dépend fondamentalement de l'état du système perceptivo-cognitif (au sens large du terme) au moment de la stimulation. Du fait du lien intime phylogénétique entre perception-action et émotion, il est fort probable que le vécu / ressenti émotionnel du sujet au moment 't' de la stimulation TMS modifie également l'action de cette dernière. Cette problématique est importante en soi au niveau fondamental, mais elle l'est encore plus au niveau clinique lors des cures rTMS et probablement plus particulièrement dans les cas de traitement rTMS des troubles de l'humeur. Les cures durent en moyenne dix minutes. A quoi « pensent » les patients pendant les stimulations, comment le contenu de ces pensées ou plus génériquement l'état émotionnel de l'instant présent est-il susceptible de modifier les effets de la cure ? Ces questions cruciales ont jusqu'à présent été peu traitées. A notre connaissance, seule une quinzaine de recherches sur l'état émotionnel ont été menées, basées uniquement sur les effets de la TMS sur le cortex moteur de sujets sains, via deux types d'approche : (i) des approches directes dans lesquelles les sujets doivent volontairement activer un état émotionnel particulier pendant les stimulations, en se remémorant des événements de leur vie évoquant des émotions spécifiques comme la joie, la tristesse ou encore l'anxiété (II.1. Etat émotionnel à l'instant 't') ; (ii) des approches plus indirectes dans lequel l'effet de la TMS est corrélé avec des aspects de la personnalité en lien avec la sphère émotionnelle comme le niveau de détresse, de psychopathie, etc. (II.2. Caractéristiques intrinsèques : les traits de personnalité). Nous verrons que dans leur ensemble, les études concluent à un effet de l'émotion sur les mesures de TMS mais sans ne

jamais tester si l'émotion manipulée a réellement été induite. Cette absence de contrôle est susceptible d'introduire un biais dans l'analyse des résultats, certains sujets pouvant être très, peu, ou non-induits, ou avoir un effet d'induction inapproprié (ne correspondant pas à l'émotion ciblée). L'intensité de l'induction émotionnelle peut être testée en demandant directement au sujet son ressenti ou en se basant sur des réponses du système nerveux autonome. Dans une expérience en cours, afin de contrôler le biais méthodologique précédant, l'effet de l'émotion induite (joie ou tristesse) a été testé en prenant en compte une mesure neurophysiologique (la fréquence cardiaque), une mesure psychologique (l'auto-évaluation du ressenti émotionnel par des questionnaires) et la personnalité des sujets. (II.3. Etat émotionnel : intensité de l'émotion induite et personnalité).

V.2.1. Etat émotionnel à l'instant 't'

La première recherche sur l'interaction Emotion-Excitabilité corticale a été publiée en 1997 par Tormos et collaborateurs. L'émotion est manipulée on-line, i.e. pendant une TMS single-pulse TMS au niveau du cortex moteur (gauche vs droit), en demandant aux sujets soit de penser à une période où ils se sentaient particulièrement déprimés, soit de penser à une période où ils se sentaient particulièrement joyeux, avec une condition contrôle dans laquelle les sujets devaient compter de trois en trois à partir d'un chiffre donné. Les PEM sont analysés, ainsi que le réflexe H afin de tester l'origine corticale ou cortico-spinale des éventuelles modifications. L'analyse des résultats est centrée sur l'interaction émotion-hémisphère car différentes études suggèrent une latéralisation des émotions : par exemple des études en IRMf de patients dépressifs mettent en évidence un hypométabolisme du préfrontal gauche (Baxter et al., 1989). Les études lésionnelles montrent également que des patients avec lésions ischémiques de l'hémisphère gauche reportent davantage d'épisodes dépressifs que les patients présentant des lésions de l'hémisphère droit (Starkstein & Robinson, 1991).

Les résultats de Tormos et al. (1997) corroborent l'hypothèse de latéralisation hémisphérique de l'émotion. En effet, les PEM issus de la TMS appliquée sur le cortex M1 gauche étaient plus amples pendant les pensées tristes que pendant les pensées joyeuses et, symétriquement, les PEM issus de la TMS sur M1 droit étaient plus amples lors des pensées joyeuses vs. tristes (Figure 34). Aucune différence interhémisphérique n'a été observée pour la tâche de comptage. L'amplitude des réponses du réflexe H ne variait pas en fonction des émotions, suggérant une origine corticale des effets de l'émotion sur les PEM.

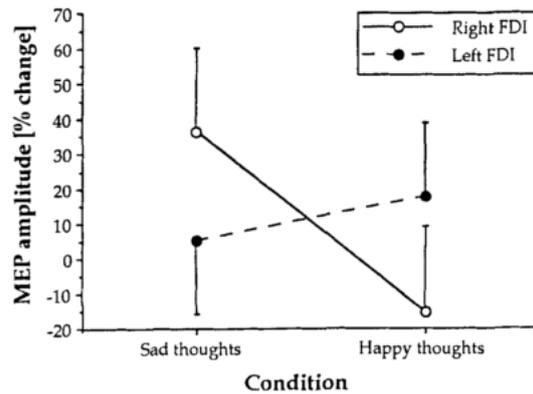


Figure 34 : Modifications de l'amplitude des PEM en fonction de l'émotion induite tristesse (gauche) ou joie (droite) et de l'hémisphère stimulé gauche (blanc) et droit (noir). Reproduit d'après Tormos et al. (1997) .

Ce résultat princeps montre que l'état émotionnel induit (ressenti de tristesse vs de joie) au moment des stimulations TMS modifie l'effet de ces dernières. La manipulation de l'état émotionnel a été répliquée avec une émotion d'anxiété, en ajoutant une comparaison avec une tâche d'imagination de mouvement afin de tester le lien entre préparation à l'action et émotion. Ainsi, Oathes, Bruce et Nitschke (2008) ont comparé l'effet de l'induction d'anxiété à l'effet de trois autres situations expérimentales : tâche arithmétique, imagination de mouvement, et repos. Pour la tâche émotionnelle d'anxiété, les participants devaient penser à un sujet préoccupant de leur vie actuelle (finance, relation sentimentale, santé, travail...). Pour la condition d'imagerie mentale, ils devaient imaginer un mouvement (appuyer sur un capteur avec l'index). Pour la tâche d'arithmétique, ils devaient compter à rebours de 7 en 7. Il ressort que l'induction d'anxiété et l'imagerie mentale de mouvement généraient toutes deux une augmentation similaire de l'amplitude des PEM par rapport aux conditions tâche arithmétique et repos. Pour les auteurs, l'absence de différence entre imagerie et anxiété serait due à un phénomène de préparation à l'action lors du ressenti d'anxiété, identique à celui produit par l'imagination de mouvement. Ce résultat conforte et généralise l'idée que le ressenti émotionnel modifie les effets de la stimulation TMS.

Dans les expériences citées, les émotions ressenties étaient induites pendant les stimulations en demandant aux sujets de générer eux-mêmes les émotions en pensant à leur vécu. Il existe cependant d'autres méthodes pour induire des émotions, telles que la présentation d'images ou de musiques issues de base de données validées. Dans les études utilisant cette méthode d'induction on note une grande variabilité méthodologique que ce soit sur les émotions

manipulées, le type de présentation utilisé, l'hémisphère stimulé et l'absence de condition contrôle pour certaines des études. Nous avons résumé les résultats principaux de ces études dans la Box 5.

Box 5 : Résumé des effets de l'émotion sur les PEM				
Auteurs	Émotion manipulée	Type de présentation	Hémisphère stimulé	Résultats sur les PEM
Oliveri et al. (2003)	Déplaisante neutre	Images	gauche	Aucun effet de la valence
Hajcak et al. (2007)	Plaisante, déplaisante, neutre	Images (IAPS)	gauche	Augmentation pour les images plaisantes et déplaisantes par rapport à neutre
Baumgartner, Willi, et Jäncke (2007)	Peur, joie, tristesse	Images (IAPS) musique classique, ou présentation bimodale	gauche	Aucun effet de la valence
Schutter, Hofman et Van Honk (2008)	Peur, joie, neutre	Visages (Ekman & Friesen)	gauche	Augmentation pour la peur
Coombes et al. (2009)	Plaisante, déplaisante, neutre	Images (IAPS)	gauche et droit	Augmentation pour les images déplaisantes.
Coelho, Lipp, Marinovic, Wallis et Riek (2010)	Plaisante, déplaisante, neutre	Images (IAPS)	droit	Augmentation pour les images déplaisantes
Baumert, Sinclair, MacLeod et Hammond (2011)	Positive, négative, neutre	Lecture de scénario	gauche	Augmentation pour l'émotion négative.
Giovannelli et al. (2013)	Joie, tristesse, peur, dégoût, neutre	Musique	gauche	Augmentation pour l'émotion de peur
Komeilipoor, Pizzolato, Daffertshofer et Cesari (2013)	Plaisante, déplaisante et neutre	Sons (IADS)	gauche et droit	Augmentation pour l'émotion déplaisante pour l'hémisphère gauche Augmentation pour l'émotion plaisante pour l'hémisphère droit.

Les recherches que nous allons à présent évoquer n'induisent pas directement d'émotion. Elles portent sur les caractéristiques émotionnelles de personnalité des sujets et corrèlent ces caractéristiques aux amplitudes des PEM générés par la TMS.

V.2.2. Caractéristiques intrinsèques : les traits de personnalité

Ces recherches se basent sur les travaux d'Avenanti, Buetti, Galati et Aglioti (2005). Les stimulations TMS du cortex moteur étaient appliquées alors que les participants visualisaient des extraits de films dans lesquels une aiguille ou un coton-tige était appliqué sur la main d'acteurs ou sur une tomate. Les résultats mettent en évidence une diminution de l'amplitude des PEM uniquement quand l'aiguille touchait la main, et cette diminution est corrélée avec les scores d'empathie à la douleur de l'autre. Selon les auteurs, l'empathie avec l'acteur serait responsable de cette diminution, comme si les sujets intériorisaient (via l'activation de système de neurones miroirs) la douleur de l'acteur et tentait de se détendre pour réduire la sensation.

L'étude a été répliquée par Fecteau, Pascual-Leone, & Théoret (2008) (les mêmes extraits de films étaient présentés, à la tomate était substituée une pomme (Figure 35)) en prenant en compte, en plus, les traits de personnalité de « psychopathie » des individus évalués via le questionnaire « psychopathy personality inventory ».



Figure 35 : Représentation des mini clips présentés aux sujets. Reproduit d'après Fecteau et al. (2008).

Les résultats corroborent ceux d'Avenanti et al. (2005) en montrant une diminution de l'amplitude des PEM uniquement dans la condition où l'aiguille entrait dans la peau. L'étude montre par ailleurs que cette diminution était modulée par les traits de personnalité : plus les traits d'insensibilité et de dureté étaient marqués, plus l'amplitude des PEM était réduite. Des résultats similaires ont été retrouvés par Avenanti, Minio-Paluello, Bufalari et Aglioti (2009), la corrélation portant sur le niveau d'empathie et d'aversion. Enfin, le « taux de névrosisme »

a également été étudié (Wassermann, Greenberg, Nguyen, & Murphy, 2001). Tous ces résultats généralisent la sensibilité (dépendance) des effets de la TMS (excitabilité corticale) aux caractéristiques de personnalité.

En logique avec l'idée que l'excitabilité corticale par TMS puisse être entendue comme un marqueur de certains troubles psychiatriques, les études précédentes montrent que l'état émotionnel manipulé à l'instant 't' de la stimulation ainsi que certains traits de personnalité non pathologiques peuvent aussi la modifier. Cependant, un manque de contrôle méthodologique pourrait biaiser la validité théorique de ces résultats : l'émotion induite était manipulée sans que soit testé le niveau d'induction émotionnelle. Il s'avère alors difficile de savoir si les résultats observés reposaient réellement sur l'émotion manipulée ou s'ils provenaient de variables autres (par exemple un ressenti émotionnel différent de celui ciblé expérimentalement). Pour lever ce biais, nous réalisons actuellement une étude sur les impacts d'inductions émotionnelles de joie et de tristesse sur les mesures d'excitabilité corticale, en étudiant les effets de l'induction émotionnelle à l'aide d'une évaluation comportementale par des questionnaires (Positive and Negative Affect Schedule, et Emotional Self Rating) et d'une évaluation d'une mesure physiologique (la fréquence cardiaque). Nous avons également tenu compte des traits de personnalité des sujets (l'anxiété avec le State-Trait Anxiety Inventory, les caractéristiques dépressives avec le Beck Depression Inventory). Présentons maintenant les premiers résultats de cette étude.

V.2.3. Etude 2 : « InducEmo »

Buts de l'étude

Cette étude vise à étudier comment une émotion de joie ou de tristesse peut influencer les mesures d'excitabilité corticale, en testant l'efficacité du protocole d'induction émotionnelle, via des mesures comportementales et physiologiques, et en prenant en compte les caractéristiques de personnalité des participants.

Méthode

Participants

Selon un test de puissance, réalisé à partir des mesures d'excitabilité corticale du State-Dependency cognitif, cette étude nécessite une population minimale de 25 participants pour avoir une puissance statistique suffisante permettant d'observer des effets significatifs. Comme déjà précisé, l'étude est actuellement toujours en cours, et nous présenterons ici uniquement les résultats préliminaires portant sur dix-huit sujets (six hommes, douze femmes) âgés de 19 à 30 ans (22.6 ± 3.3 ans). Les participants ne présentent pas de pathologie psychiatrique ou neurologique patente, ni de contre-indication à la TMS (annexe 1). L'intérêt scientifique, les modalités pratiques ainsi que les aspects éthiques de l'étude ont été validés par le CPP SUD EST V le 09/05/2012 et par l'ANSM le 21/03/2012 (ID RCB : 2012-A00316-37). Les sujets recevaient une rémunération de 60 euros.

Les participants étaient sélectionnés en fonction de leur score au « Trait Emotional Intelligence Questionnaire (TEIQue, annexe 5) de Petrides et Furnham (2003), validé en français par Mikolajczak, Luminet, Leroy, et Roy (2007). La version courte utilisée dans cette étude comprend trente items, cotés de 1 à 7, et mesure de « l'intelligence émotionnelle ». Selon les auteurs, plus le score à la TEIQue est élevé, plus les individus seraient sensibles à l'induction émotionnelle. Dans le but de recruter un maximum de sujets ressentant réellement l'émotion induite, nous avons dans un premier temps fait passer le TEIQue à 112 sujets, et avons ensuite choisi de ne retenir que les sujets ayant les 25 % des scores les plus haut à cette échelle, soit un score supérieur ou égal à 150. Comme dit précédemment, nous nous sommes également intéressés aux traits de personnalité liés à la sphère émotionnelle. Pour cela, avant l'expérience proprement dite, en plus de l'échelle TEIQue, les participants complétaient l'échelle BDI (Beck Depression Inventory, évaluant les aspects dépressifs de la personnalité, et l'échelle STAI (State-Trait Anxiety Inventory), évaluant les caractéristiques anxieuses. Notons que seule la partie liée aux caractéristiques « traits » de la personnalité a été complétée par les sujets.

Procédure

L'expérience se déroulait sur deux semaines. Lors de la première séance, deux inductions émotionnelles étaient réalisées. L'induction neutre était toujours réalisée en premier, suivie d'une induction émotionnelle (triste ou joie). Lors de la seconde séance, l'induction émotionnelle non effectuée à la première séance était réalisée. Les séances débutaient par la détermination du hot spot du muscle ciblé par la stimulation (premier interosseux dorsal), et

par l'évaluation du seuil moteur au repos (cf. annexe 3). Le protocole d'induction émotionnelle était ensuite réalisé, suivi par l'évaluation comportementale et physiologique de l'induction émotionnelle, puis par les mesures d'excitabilité corticale.

Protocole d'induction émotionnelle

Pour induire les émotions (joyeuse, triste, ou neutre), plusieurs procédures sont classiquement utilisées tels le récit autobiographique, l'écoute de musique, le visionnage d'extraits de films, la présentation de visages ou d'images émotionnelles, etc. Nous avons choisi d'ajouter deux méthodes d'induction : celle du **récit autobiographique** et celle du visionnage **d'extrait de films** (Westermann, Stahl, & Hesse, 1996, pour revue sur l'efficacité à priori des différentes méthodes d'induction).

Pour les récits autobiographiques, nous avons utilisé la méthode décrite par Mills & D'Mello (2014). Les participants devaient décrire le souvenir le plus joyeux (ou le plus triste) de leur vie de façon suffisamment précise afin d'induire une émotion similaire chez un potentiel lecteur. Pour le récit autobiographique induisant une émotion neutre, il était demandé aux participants de décrire le déroulement d'une journée habituelle (Balas, Sweklej, Pochwatko, & Godlewska, 2012). Il n'y avait pas de temps imparti pour la rédaction du récit et le sujet était informé que son récit ne serait pas lu. Après le récit, les participants visualisaient des extraits de films issus de la base de données FilmStim (Schaefer, Nils, Sanchez, & Philippot, 2010). Parmi les extraits proposés dans cette base, nous avons choisi quatre extraits, deux induisant une émotion joyeuse (*Le dîner de cons* ; *Quand Harry rencontre Sally*) et deux induisant de la tristesse (*La liste de Schindler* ; *La dernière marche*). La séquence diffusée pour chacune des émotions était contrebalancée entre les sujets. La base de données propose également quatre films neutres. Compte tenu du fait que leur durée était beaucoup plus courte que les extraits à valence émotionnelle, nous avons choisi de compiler ces quatre extraits afin d'avoir une durée relativement équivalente entre les différents extraits. Il était demandé aux sujets de focaliser leur attention sur les films (cf. Westermann et al., 1996 pour revue sur les consignes données pendant les films).

Evaluation de l'induction émotionnelle

L'évaluation de l'efficacité des inductions émotionnelles s'effectue généralement à l'aide de questionnaire auto-évaluatifs. Cependant de nombreuses études s'accordent sur le fait que les réponses à ces questionnaires sont fortement soumises à des biais de demande. Il est donc conseillé d'utiliser des mesures physiologiques, objectives, pas ou peu sensibles aux effets liés aux biais de demande. Nous avons donc retenu deux procédures d'évaluation différentes : une comportementale et une neurophysiologique.

- Evaluation comportementale des effets de l'induction

Nous avons utilisé deux échelles d'auto-évaluation : la PANAS (Positive and Negative Affect Schedule, annexe 6) et l'ESR (Emotional Self Rating, annexe 7). La PANAS de Watson, Clark, et Tellegen (1988) est composée d'une liste de vingt items relatifs à des affects positifs (e.g. enthousiaste, fier, intéressé) et à des affects négatifs (e.g. angoissé, craintif, irritable). Le sujet doit indiquer sur des échelles en cinq points son ressenti à l'instant t pour chacun des items. L'ESR (Emotional Self Reading) mise au point par Schneider, Gur, Gur, et Muenz (1994) consiste également à une évaluation du ressenti sur six dimensions : la colère, le dégoût, la peur, la joie, la tristesse, et la surprise. Les deux échelles étaient complétées (i) avant la procédure d'induction, (ii) juste après celle-ci, et (iii) après les mesures d'excitabilité corticale. Les effets de l'induction émotionnelle sur la PANAS ont été évalués en calculant un score d'induction émotionnel selon la formule suivante :

$$\text{Score PANAS} = (\text{PA}_{\text{avant}} - \text{NA}_{\text{avant}}) - (\text{PA}_{\text{après}} - \text{NA}_{\text{après}}),$$

avec PA, les items représentant les affects positifs, NA les items des affects négatifs et avant et après représentant les moments de cotation de la PANAS avant et après les protocoles d'induction émotionnelle. Selon cette formule, si l'émotion de joie est effectivement induite, le score PANAS sera négatif ; et si l'émotion de tristesse est induite, ce score sera négatif. Un score de 0 indique que l'émotion manipulée n'a pas été induite. Pour l'ESR, nous soustrairons simplement le score de chacun des six items après le protocole d'induction à celui obtenu avant l'induction.

- Evaluation physiologique des effets de l'induction

Une méta-analyse récente recensant 134 études (Kreibig, 2010) s'intéressant aux effets de l'émotion sur les réponses du système nerveux autonome montre que l'émotion de joie

induirait une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'activité électrodermale et de la fréquence respiratoire. Pour l'émotion de tristesse, les réponses physiologiques dépendraient de la réponse comportementale. Les études reportent par exemple que lorsque les sujets pleurent après une induction émotionnelle de tristesse, les réponses du système nerveux autonome se manifestent par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la réponse électrodermale sont observées. A l'inverse, ces paramètres diminueraient pour les sujets ne pleurant pas. Dans notre recherche nous avons mesuré la fréquence cardiaque au moyen de capteurs placés sur l'index des participants. Cette mesure n'a pu être réalisée de façon continue tout au long de l'expérience car les participants reportaient souvent une sensation douloureuse ainsi qu'une gêne pour la rédaction des récits. Nous avons donc effectué deux minutes d'enregistrement à trois temps différents : avant l'induction, après l'induction et à la fin des mesures d'excitabilité corticale.

Mesures d'excitabilité corticale

Nous avons effectué des mesures de baseline (10 stimulations à 120 % du seuil moteur au repos), de CSP (10 stimulations à 120 % du seuil moteur au repos réalisées pendant que le sujet exerce une contraction de sa pince pouce/index à 50 % de sa force maximale). La nouveauté dans cette expérience par rapport à nos expériences précédentes consistait en la réalisation de **courbes de recrutement** pour les mesures de SICI et d'ICF. Pour cela, nous avons fait varier les intensités de stimulation du stimulus conditionnant (SC) ainsi que les intervalles de temps (ISI) entre le stimulus conditionnant et le stimulus test (ST). Plus précisément, les intensités de stimulation pour le SC étaient de 60, 70, 80 et 90 % du seuil moteur au repos ; l'intensité de stimulation du ST était fixée à 120 % de ce seuil. Les ISI étaient de 1, 2.5 et 12 ms. Les deux premiers ISI générant un SICI (le premier serait lié à la période réfractaire des neurones, le deuxième serait lié à la mise en jeu de la neurotransmission GABAergique). L'ISI de 12 ms génère un ICF, par la mise en jeu de la neurotransmission glutamatergique (cf. chapitre excitabilité corticale). Dix stimulations étaient réalisées pour chaque ISI et pour chaque intensité de stimulation, ce qui fait un total de 120 stimulations pour l'évaluation du SICI et de l'ICF. Nous avons choisi d'aléatoriser l'ordre des stimulations. Chaque stimulation était séparée de la suivante par un minimum de quatre secondes, la durée totale du protocole était donc de huit minutes.

Hypothèse

Nous nous attendons tout d'abord à observer sur la PANAS des scores négatifs pour l'induction de joie, et positifs pour l'induction de tristesse, différant des scores pour la condition d'émotion neutre, qui devraient être proches de zéro. Nous attendons également sur l'Emotion Self Rating (ESR) une augmentation des scores de joie pour l'induction de joie par rapport aux inductions neutre et de tristesse ; et une augmentation des scores de tristesse pour l'induction de tristesse par rapport aux inductions neutre et joie. Pour la mesure neurophysiologique, nous attendons une diminution de la fréquence cardiaque pour les inductions de tristesse et, à l'inverse, une augmentation pour les inductions de joie, par rapport à la condition neutre. Pour les mesures d'excitabilité corticale, comme nous l'avons vu dans la revue de question relative aux effets de l'émotion sur les PEM, est attendue une augmentation de la baseline après l'induction de tristesse. Pour les mesures de SICI et d'ICF nos hypothèses sont exploratoires compte tenu du fait qu'aucune étude, à notre connaissance, n'a testé l'influence d'une induction émotionnelle sur ces mesures. Si l'on considère qu'une induction émotionnelle de tristesse et de joie peut mimer – quoique dans une moindre mesure – les différentes phases thymiques du trouble bipolaire, on peut s'attendre à ce que l'induction émotionnelle de tristesse et de joie provoque un déficit d'inhibition sur le SICI et la CSP par rapport à la condition neutre.

Résultats préliminaires

Sur les dix-huit participants inclus, cinq ont été exclus de l'analyse car présentant des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écarts type de la moyenne) pour toutes les mesures. L'analyse porte donc sur treize participants.

Effet de l'induction émotionnelle sur la PANAS

Une ANOVA à mesures répétées a été réalisée sur les scores obtenus à la PANAS en prenant en compte le facteur « émotion manipulée » à trois modalités (joie, tristesse et neutre). L'analyse révèle un effet principal de l'émotion ($F(2,24) = 4.4 ; p < .05$). L'analyse des contrastes met en évidence une différence significative entre l'émotion de joie ($- 1.23 \pm 2.24$) et l'émotion de tristesse (3 ± 2.88) ($F(1,12) = 116.4 ; p < .01$) ; et une différence tendancielle entre l'émotion de tristesse et l'émotion neutre ($F(1,12) = 4.18 ; p = .06$) (Figure 36).

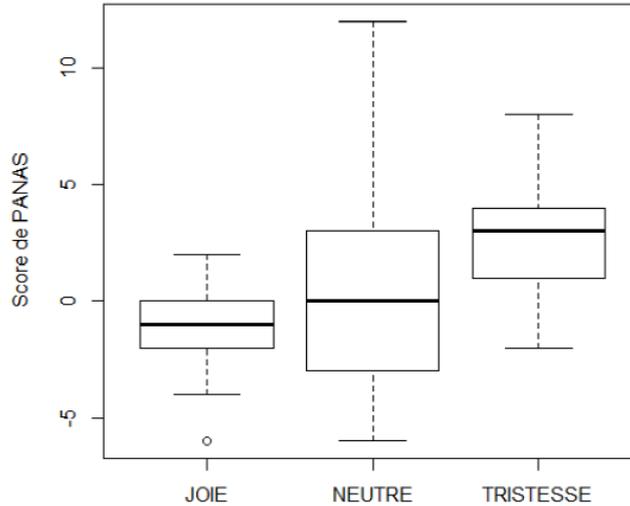


Figure 36 : Représentation des scores PANAS avec des boîtes à moustaches en fonction de l'émotion induite (joie, tristesse et neutre).

Effet de l'induction émotionnelle sur les mesures d'excitabilité corticale :

Pour analyser les effets des différentes inductions émotionnelles sur les mesures d'excitabilité corticale, nous avons réalisé une ANOVA avec le Score PANAS comme variable continue et l'émotion manipulée à trois modalités (joie, tristesse, neutre). Les analyses réalisées ne montrent pas d'interaction entre le Score PANAS et l'émotion manipulée ($F(2,24) < 1$), que ce soit sur la baseline ou sur la CSP ($F(2,24) < 1$).

Concernant les mesures de SICI et d'ICF, les résultats préliminaires portent pour le moment sur l'intensité du stimulus conditionnant de 80 % du seuil moteur au repos. Les analyses ne révèlent pas d'interaction entre le Score PANAS et l'émotion manipulée, pour les mesures réalisées avec un ISI de 1 ms et de 12 ms ($F(2,12) < 1$ pour les deux variables). A l'inverse pour la mesure de SICI réalisée avec un ISI de 2.5 ms, nous trouvons une interaction tendancielle entre le Score PANAS et l'émotion manipulée ($F(2,12) = 2.54$; $p = .09$). L'analyse des contrastes met en évidence une différence significative entre les émotions de joie et de tristesse ($F(1,12) = 6.56$; $p < .05$). Pour comprendre comment variaient les SICI avec chacune des émotions, nous avons réalisé des corrélations entre le Score PANAS pour chacune des émotions et l'amplitude des SICI (Figure 37 et 38). Les résultats ne montrent aucune corrélation pour l'émotion de tristesse entre score PANAS et SICI ($r = 0.01$; $p = .97$) (Figure 37). A l'inverse, nous observons une corrélation négative, bien que non significative, entre le score PANAS et le SICI pour l'émotion de joie ($r = -0.41$; $p = .16$) (Figure 38). Pour

mieux comprendre cette corrélation, rappelons que si le sujet ressent de la joie, son Score PANAS sera négatif. De fait, plus le Score PANAS est faible, meilleure est l'induction émotionnelle de joie. Pour les amplitudes de SICI, plus le score se rapproche de zéro, c'est-à-dire de la baseline, moins bonne est l'inhibition. Cette corrélation négative montre donc que plus le sujet ressent une émotion de joie, moins bonne est son inhibition.

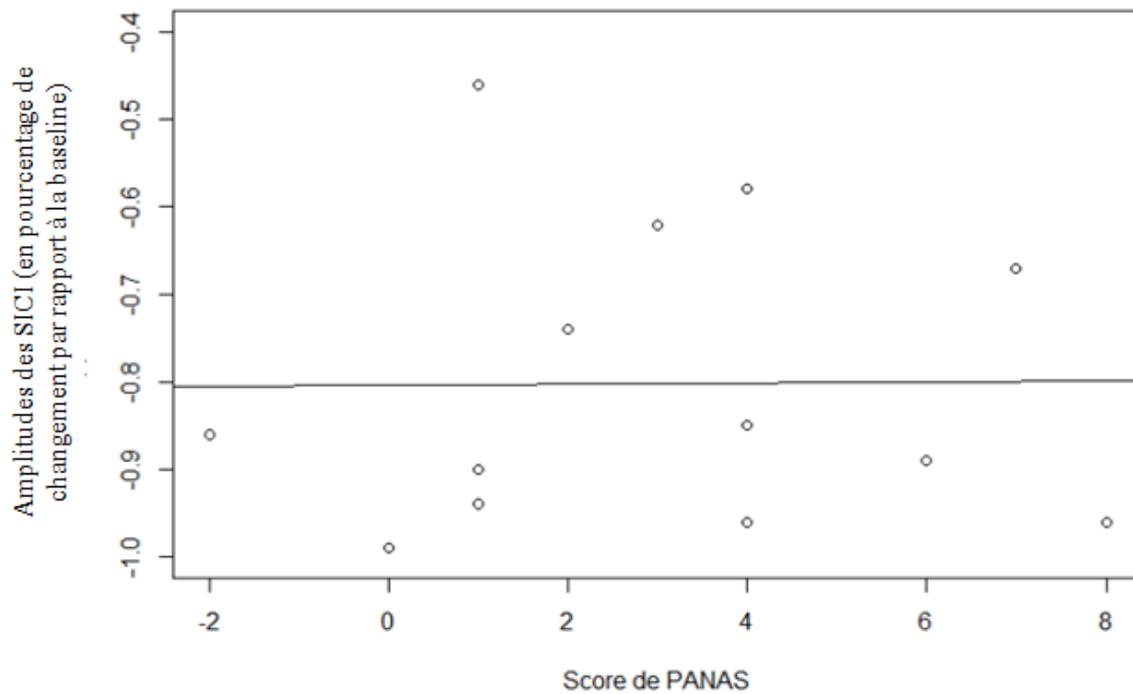


Figure 37 : Corrélation entre les scores PANAS et les amplitudes des SICI exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline en fonction du Score PANAS obtenus pour l'émotion de tristesse ($r = 0.01$; $p = .97$).

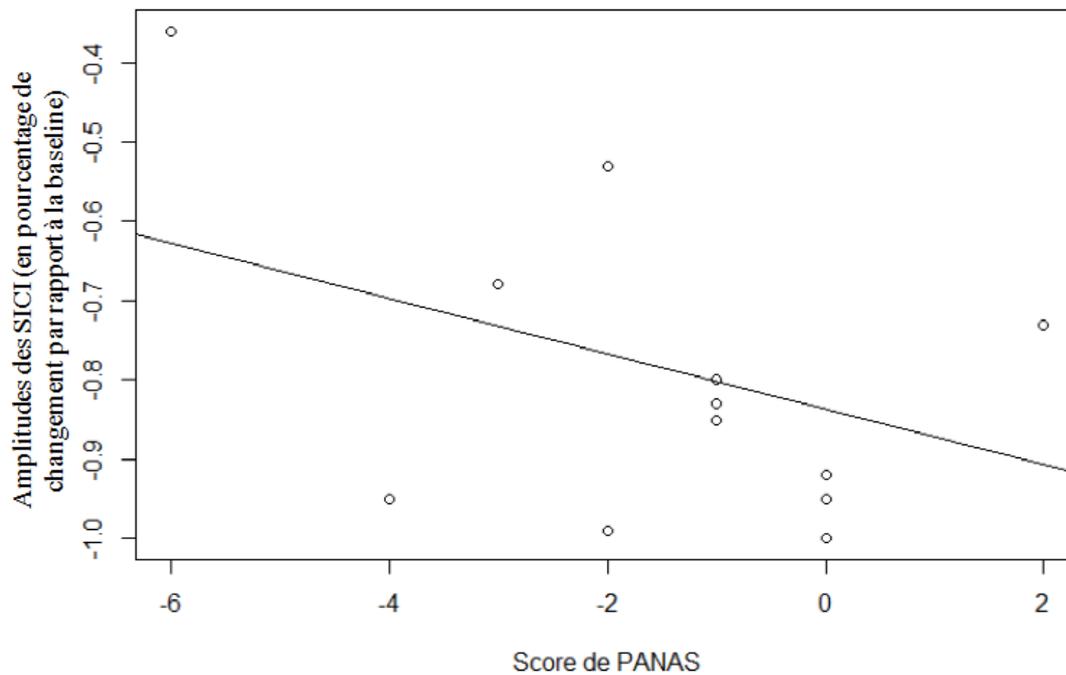


Figure 38 : Corrélation entre les scores PANAS et les amplitudes des SICI exprimées en pourcentage de changement par rapport à la baseline en fonction du Score PANAS obtenus pour l'émotion de joie ($r = -0.41$; $p = .16$).

Discussion

L'objectif de cette étude est de tester comment une émotion de tristesse ou de joie pouvait influencer les mesures d'excitabilité corticale. Pour ce faire nous avons couplé deux protocoles d'induction émotionnelle, le récit autobiographique et le visionnage d'extraits de films. Afin de s'assurer que l'émotion manipulée était réellement induite, nous avons demandé aux participants de compléter l'échelle PANAS. L'analyse des résultats à cette échelle montre que le ressenti des sujets diffère entre les conditions de joie et de tristesse, suggérant que les sujets sont dans deux état émotionnels distincts. Par rapport à la condition neutre, nous avons observé une différence tendancielle avec l'émotion de tristesse, mais pas avec l'émotion de joie. Cela peut s'expliquer par une plus grande variabilité des scores PANAS pour l'émotion neutre que pour les deux autres émotions. Il semble donc que notre protocole d'induction ait bien modifié l'état émotionnel des sujets. Compte tenu des fort biais de demande susceptibles d'influencer les réponses à cette échelle, nous avons recueilli une réponse physiologique plus objective, la fréquence cardiaque. Mais par manque de temps nous n'avons pas eu le temps d'analyser les données, les résultats seront présentés lors de la soutenance : si, comme le reflètent les score à l'échelle PANAS, l'émotion a bien été induite,

nous attendons une diminution de la fréquence cardiaque après les inductions de tristesse vs. une augmentation après les inductions de joie. Concernant l'influence des émotions sur les mesures d'excitabilité corticale, nos résultats préliminaires semblent mettre en évidence une altération de l'inhibition lors d'un ressenti de joie. Selon la théorie de latéralisation des émotions, l'hémisphère gauche serait plutôt spécialisé dans le traitement des émotions positives, alors que l'hémisphère droit serait plutôt spécialisé dans le traitement des émotions négatives (Canli, Desmond, Zhao, Glover, & Gabrieli, 1998). Dans cette étude, seule l'excitabilité de l'hémisphère gauche était mesurée, il est possible que l'induction émotionnelle de joie ait modifié l'activité de cet hémisphère, expliquant alors que nous ne trouvons un résultat que pour l'émotion de joie. Si l'on considère que les inductions émotionnelles de joie et de tristesse peuvent modéliser, dans une bien moindre mesure, les phases dépressives et maniaques du troubles bipolaire, notre résultat est cohérent avec l'étude de Malsert et collaborateurs (2013) dans laquelle les patients en phase maniaque présentaient un déficit d'inhibition pour l'hémisphère gauche.

Pour conclure sur l'influence des émotions sur les mesures d'excitabilité corticale, nous poursuivrons cette étude en ajoutant le nombre de sujets nécessaire pour atteindre la puissance statistique suffisante et ainsi pouvoir analyser les résultats des échelles de dépression et d'anxiété afin de prendre en compte l'influence des traits de personnalité sur nos mesures. Mieux comprendre comment les émotions influent sur les mesures d'excitabilité corticale est une question importante pour les études cliniques utilisant l'excitabilité corticale comme marqueur des troubles de l'humeur, et/ou utilisant la rTMS comme traitement des troubles de l'humeur. En effet, si l'état émotionnel à l'instant 't' modifie effectivement l'activité corticale, on peut alors envisager que l'induction d'une émotion spécifique pendant les séances de rTMS soit susceptible d'améliorer l'efficacité de la rTMS. De nombreuses études restent encore à mener afin de répondre à cette question nécessaire et intrigante.

V.3. Conclusion Générale sur le « State-Dependency »

Au cours de ce chapitre nous avons vu que l'effet de la TMS est fondamentalement « state-dependent », i.e. dépend fondamentalement de l'état neurocognitif de la personne à l'instant 't' de la TMS, cet état pouvant procéder de mécanismes de bas ou de plus haut niveaux, perceptifs, cognitifs et émotionnels. Cette interaction entre les paramètres techniques de la TMS et l'« état neurocognitif » est encore trop rarement prise en compte dans la recherche

pratiquant la TMS. Déterminer plus précisément la nature de cette interaction, la théoriser, constitue un challenge scientifique majeur dans le domaine de la neurostimulation par TMS, notamment dans le cadre clinique. En effet mieux comprendre cette interaction pourrait permettre de contrôler, standardiser (conditionner) l'état des personnes (patients) lors de la neurostimulation, de minimiser le bruit lié à la variabilité intra-et-intersujets, autrement dit pourrait permettre d'accroître la validité de la pratique TMS, que ce soit dans la recherche de marqueurs de pathologies (e.g. excitabilité corticale) ou comme technique thérapeutique (rTMS). Par exemple, dans le cas des cures rTMS appliquée sur le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) contrôler, voire induire un état « Neuro-Cognitif » particulier pendant la neurostimulation, pourrait constituer une piste pour améliorer l'efficacité du traitement. Cette piste est actuellement en cours d'exploration par la littérature. Quelques études ont tenté de modifier l'état des patients pendant la cure rTMS, soit par neuromodulation, soit en combinant la rTMS à des thérapies manipulant l'état cognitif ou l'état émotionnel de la personne. Ainsi Fitzgerald et collaborateurs (2008) ont montré qu'un pré-conditionnement du CPFDL par une rTMS haute fréquence pouvait améliorer l'efficacité d'une rTMS basse fréquence dans le traitement de la dépression. Plus précisément, les auteurs ont comparé l'effet d'un pré-conditionnement actif par rTMS 6 Hz à un pré-conditionnement placebo, sur l'efficacité d'une rTMS 1 Hz. Après quatre semaines de traitement, le pré-conditionnement actif améliore de manière significative les symptômes dépressifs par rapport au pré-conditionnement placebo. Par ailleurs, deux études ont utilisé des techniques de psychothérapie pour modifier l'état cognitivo-émotionnel pendant les cures de rTMS. La première est une étude de cas portant sur l'effet du couplage entre rTMS et thérapie cognitivo-comportementale (TCC) (Vedeniapin, Cheng, & George, 2010). Elle montre que le couplage entre rTMS et TCC accélère la diminution des symptômes (39 sessions) par rapport au traitement par rTMS seul (59 sessions). La seconde étude visait à modifier l'état émotionnel de 57 patients en dépression, pendant la cure rTMS, en utilisant une tâche de remémoration de moments émotionnellement positifs ou négatifs vs. pas de remémoration (condition contrôle) (Isserles et al., 2011). Il ressort que la remémoration de moments émotionnellement négatifs durant la rTMS diminue son efficacité antidépressive par rapport aux deux autres conditions (remémoration positive et sans remémoration). Dans la logique de ces études, nous avons à un moment réfléchi à l'idée de mettre la personne dans un état de « conscience modifiée » (relaxation hypnotique) lors des séances de neurostimulation. Nous pensions induire l'état

hypnotique par une procédure validée (Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Woodier & Barnier, 2008) et tester le niveau d'induction en utilisant (i) un test de Stroop (les études tendant à montrer une disparition de l'effet d'interférence sous induction hypnotique ; Lifshitz, Aubert Bonn, Fischer, Farah Kashem, & Raz, 2013, pour revue) et (ii) des mesures d'excitabilité corticale puisqu'il semble que ces mesures soient affectées par un état de « conscience modifié » (Guglietti, Daskalakis, Radhu, Fitzgerald, & Ritvo, 2013). Le manque de temps, la difficulté à opérationnaliser de manière valide la situation expérimentale ont fait que nous n'avons pas pu donner suite à ce projet. Mais ce registre de recherches aux enjeux cliniques majeurs reste à investiguer.