

Les performances saccadiques, un biomarqueur des troubles de l'humeur

Objectifs : Présenter les structures cérébrales impliquées dans les tâches saccadiques. Démontrer que les performances saccadiques peuvent être un biomarqueur *trait* et probablement *état* des troubles de l'humeur, via une revue de la littérature. Présenter nos recherches visant à étendre l'utilisation des performances saccadiques dans l'aide au diagnostic et dans l'évaluation de l'efficacité des traitements de troubles de l'humeur.

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à démontrer que les performances saccadiques et, plus particulièrement, les performances en antisaccade (AS), peuvent être utilisées comme un biomarqueur pertinent des troubles de l'humeur. Pour ce faire, dans un premier temps nous décrirons les substrats neuronaux impliqués lors de la réalisation de saccades, en faisant le lien avec les réseaux impliqués dans la dépression (I. Mécanismes neuronaux impliqués dans la réalisation de saccades) ; puis nous présenterons une revue de question sur l'utilisation des performances saccadiques comme biomarqueur des troubles de l'humeur (II. Performances saccadiques dans les troubles de l'humeur) ; enfin, nous présenterons les deux recherches de doctorat réalisées (III. Expérimentations). Ces deux études cherchent à mettre en évidence que les performances saccadiques peuvent être un outil utile pour évaluer l'efficacité de la rTMS pour traiter les troubles de l'humeur. Nous comparerons dans un premier temps l'efficacité d'un traitement par iTBS actif par rapport à une stimulation placebo, en étudiant son impact à très court terme (juste après la séance de stimulation) et à plus long terme (en fin de cure de stimulation) sur les performances saccadiques. Dans un second temps, nous comparerons les effets d'un protocole conventionnel (rTMS 1 Hz) à un protocole rythmé de stimulation (cTBS) en étudiant les performances saccadiques de sujets sains stimulés sur le CPFDL. En effet, si l'intérêt des protocoles rythmés de stimulation par rapport aux protocoles conventionnels a été clairement démontré sur le cortex moteur, très peu d'études (une seule à notre connaissance) ont comparé leur efficacité respective sur le CPFDL. Compte tenu du fait que le CPFDL est le site de stimulation retenu dans le cadre de traitement des troubles de l'humeur, il est crucial de pouvoir disposer d'un outil permettant de mesurer objectivement l'effet neuromodulateur de la neurostimulation engagée sur ce cortex.

I. Mécanismes neuronaux impliqués dans la réalisation de saccades.

Alors que nous percevons un monde stable, nos yeux sont sans cesse en mouvement. Ces mouvements oculaires visent à « fovéaliser » les objets d'intérêt afin d'avoir la meilleure acuité visuelle possible. La fovéa est une zone centrale de la rétine contenant la plus grande densité de photorécepteurs dont les champs récepteurs extrêmement petits permettent une représentation très fine des objets et ainsi une très haute résolution spatiale visuelle. Deux types de mouvement permettent de fovéaliser les objets, la poursuite oculaire qui consiste à suivre le déplacement des objets, et la saccade, c'est-à-dire un mouvement bref et rapide entre deux positions spatiales, permettant d'amener l'objet dans la région fovéale.

Les informations visuelles traitées par la rétine sont transmises au cerveau via le nerf optique par deux voies : la voie géniculo-striée et la voie retino-tectale (Figure 14). La voie géniculo-striée est la voie principale (90 % des fibres issues du nerf optique) : les informations parvenant de la rétine sont envoyées via le tractus optique aux corps genouillés latéraux (CGL) du thalamus, puis par les radiations optiques au cortex visuel primaire (V1) qui transmet les informations reçues aux régions corticales extra-striées V2 et V3. La seconde voie, rétino-tectale, constituée grosso modo des 10 % restants des fibres du nerf optique, projette vers les couches superficielles des colliculi supérieurs. Les colliculi supérieurs (CS) reçoivent de l'information issue du cortex visuel, du cortex pariétal et de cortex frontal (champ oculaire frontal (FEF), champ oculaire supplémentaire (SEF) et cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)). Les CS transmettent ensuite les informations aux motoneurones des muscles extra-oculaires permettant ainsi la génération de saccades (Munoz & Everling, 2004).

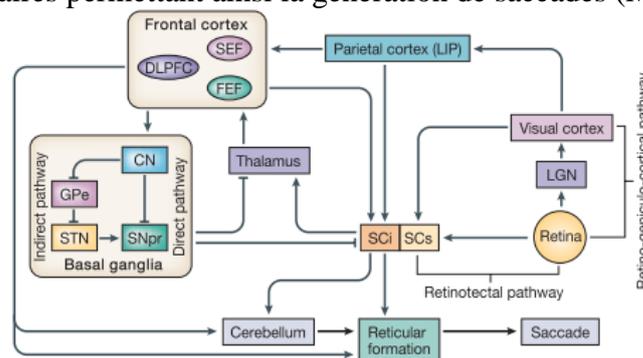


Figure 14 : Représentation des circuits neuronaux sous-tendant l'exécution et le contrôle des saccades oculaires. DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral, SEF : champ oculaire supplémentaire, FEF : champ oculaire frontal, CN : noyau caudé, GPe : globus pallidus externe, STN : noyau sous-thalamique, SNpr : substance noire pars reticulata, LIP : aire intrapariétale latérale, SCi : colliculus supérieur (couche intermédiaire), SCs : colliculus supérieur (couche superficielle). Les différentes structures communiquent entre elles par des connexions activatrices (représentées par des flèches) et des connexions inhibitrices (représentées par des demi-segments). Reproduit d'après Munoz et Everling (2004).

Trois types de saccades sont généralement étudiés : les prosaccades (PS), les antisaccades (AS) et les nonsaccades (NS). Dans ces tâches, le participant fixe un point de « fixation » central puis une cible apparaît en périphérie. Pour réaliser une PS, le participant doit porter le plus rapidement possible son regard vers la cible. A l'inverse lors d'une AS, son regard ne doit pas se porter sur la cible mais sur une position en miroir de la cible par rapport au point de fixation central. Enfin lors d'une NS, le sujet doit conserver son regard au centre de l'écran. Voyons maintenant les réseaux cérébraux sous-tendant ces trois types de saccades.

1.1. Les prosaccades (PS)

Les PS peuvent être réflexes ou volontaires. Nous ne présenterons ici que les mécanismes des PS réflexes, et aborderons les PS volontaires uniquement dans le cadre de la tâche d'antisaccade (AS). Les PS réflexes mettent en jeu l'activation de structures sous corticales, telles que le tronc cérébral, plus précisément des motoneurons de la formation réticulée. En effet, des études montrent que les motoneurons déchargent de façon intense (1000 spikes par seconde) environ 12 ms avant la réalisation de la saccades (Scudder, Kaneko, & Fuchs, 2002 ; Van Gisbergen, Robinson, & Gielen, 1981), le reste du temps ils sont « silencieux », leur activité étant inhibée par les neurones de fixation. Le champ oculaire pariétal (PEF), via ses projections sur le colliculus supérieur, aurait également un rôle dans le déclenchement des PS. En effet, des lésions du PEF chez l'humain génèrent une augmentation des latences, surtout si la lésion touche l'hémisphère droit (Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard, & Agid, 1991; Braun, Weber, Mergner, & Schulte-Mönting, 1992). Des études en TMS confirment l'implication du PEF dans les saccades réflexes, en mettant en évidence qu'une stimulation appliquée sur le cortex pariétal postérieur, après l'apparition de la cible engendre une augmentation des latences (Elkington, Kerr, & Stein, 1992 ; Kapoula, Isotalo, Müri, Bucci, & Rivaud-Péchox, 2001).

1.2. Les antisaccades (AS)

Mises au point par Hallett (1978), les AS requièrent la mise en jeu de deux fonctions exécutives : (1) l'inhibition de la saccade réflexe en direction de la cible périphérique et (2) la programmation d'une saccade volontaire dans la direction opposée à la cible. Ces deux fonctions seraient rattachées à deux structures cérébrales distinctes : l'inhibition de la saccade réflexe reposerait sur l'intégrité du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) et la saccade volontaire serait sous le contrôle du champ oculaire frontal (FEF). Ainsi, dans l'étude de

Pierrot-Deseilligny et al. (2003) qui portait sur trois patients présentant une lésion unilatérale pure du CPFDL, les patients font beaucoup plus d'erreurs en AS que les contrôles, sans que les latences ne soient affectées (deux des patients présentaient une lésion du CPFDL gauche, le dernier présentait une lésion du CPFDL droit ; pour tous, le FEF, le SEF et le PEF étaient épargnés). Ce résultat démontre le rôle majeur du CPFDL dans le processus d'inhibition de l'AS. Selon Ploner, Gaymard, Rivaud-Péchoux, et Pierrot-Deseilligny (2005), la partie médiane du CPFDL ainsi que la matière blanche reliant les parties les plus antérieures du CPFDL aux structures sous-corticales, seraient responsables du contrôle inhibiteur (pour davantage d'explications voir la légende de la figure 15). Symétriquement, chez les patients présentant une lésion du FEF, seules les latences en AS sont affectées et non le taux d'erreurs (Ploner et al., 2005 ; Rivaud, Müri, Gaymard, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1994), démontrant alors le rôle du FEF dans la programmation des saccades volontaires.

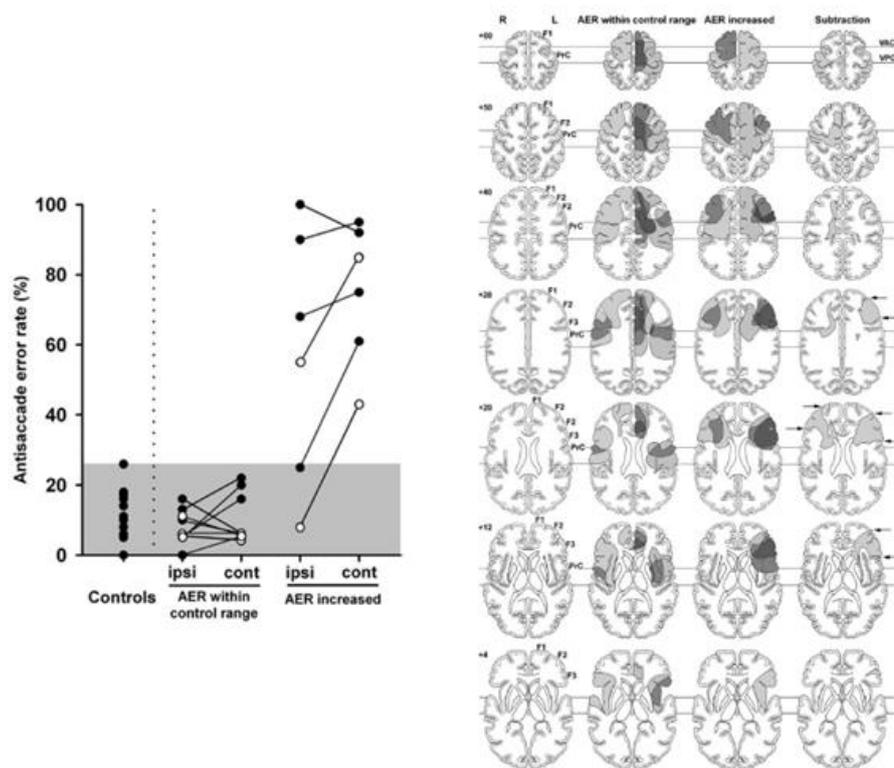


Figure 15 : A gauche : taux d'erreurs en AS (%) pour les patients présentant une lésion du CPFDL et pour des sujets contrôles. L'aire grisée représente l'étendue du taux d'erreurs des sujets contrôles ipsi- et contro-latéral par rapport à l'hémisphère lésé. A droite : IRM (i) des sujets contrôles, (ii) des patients ne faisant pas plus d'erreurs que les contrôles, et (iii) des patients faisant plus d'erreurs. La dernière colonne représente les aires restantes après soustraction des lésions entre ces deux groupes. Ces aires médianes seraient responsables du contrôle inhibiteur. Reproduit d'après Ploner et al. (2005).

Les études en TMS, grâce au mécanisme de lésion virtuelle transitoire générée par la stimulation, ont confirmé le rôle du CPFDL et du FEF dans la tâche d'AS chez des sujets sains. Ainsi, Nyffeler et al. (2007) montrent que l'application de la TMS sur le CPFDL augmente le nombre d'erreurs d'inhibition, uniquement si la stimulation a lieu avant l'apparition de la cible. Les auteurs suggèrent que le CPFDL inhiberait les neurones de déclenchement saccadique des colliculi supérieurs. De plus, quel que soit le moment de la stimulation, la TMS n'impacte pas les latences des saccades qui, comme nous l'avons dit plus tôt, sont sous le contrôle du FEF. Symétriquement, lorsque la TMS est appliquée sur le FEF pendant une tâche d'AS, les latences augmentent sans que le taux d'erreurs ne soit impacté. (Müri, Hess, & Melenberg, 1991; Olk, Chang, Kingstone, & Ro, 2006 ; Vernet et al., 2014, pour revue). Ces données sont en accord avec les études en IRMf montrant que le CPFDL est actif uniquement pendant les AS (Ettinger et al., 2008) et que son activité est liée à la présentation d'un stimulus dans le champ visuel controlatéral (Johnston & Everling, 2006) (cf. Box 2 pour la latéralisation du contrôle du CPFDL).

Box 2 : Un contrôle latéralisé du CPFDL ?

Il est, à l'heure actuelle, difficile de statuer sur la latéralisation du contrôle inhibiteur exercé par le CPFDL. En effet, certaines études lésionnelles mettent en évidence une augmentation du taux d'erreurs plus importante lorsque la cible est présentée dans l'hémichamp visuel controlatéral à la lésion que lorsqu'elle est présentée dans l'hémichamp ipsilatéral à la lésion (Gaymard et al., 2003 ; Ploner et al., 2005, Johnston & Everling, 2006). A l'inverse d'autres études ne montrent pas de différence dues à la position de la cible (Walker et al., 1998 ; Pierrot-Deseilligny et al., 2003 ; Nyffeler et al., 2007).

Ce désaccord pourrait être expliqué par un contrôle inhibiteur du CPFDL s'effectuant par deux voies distinctes. En effet, des études chez le singe ont montré l'existence d'une première voie reliant le CPFDL à la partie rostrale des colliculi supérieurs. Le CPFDL jouerait alors son rôle inhibiteur en augmentant l'activité des neurones de fixation des CS (Johnston & Everling, 2006). La deuxième voie relierait le CPFDL à la partie caudale des CS, inhibant la saccade réflexe en activant les interneurons inhibiteurs qui, à leur tour, inhiberaient les neurones de déclenchement des CS (Goldman & Nauta, 1976). Ploner et collaborateurs (2005) suggèrent que le contrôle inhibiteur du CPFDL via la première voie se ferait précocement, au moment de la consigne et donc avant l'apparition de la cible, ce qui expliquerait les augmentations bilatérale des taux d'erreurs. A l'inverse, le contrôle par la deuxième voie se produirait après l'apparition de la cible, et serait donc spatialement sélectif, expliquant la plus forte augmentation des erreurs lorsque la cible est dans l'hémichamp visuel controlatéral au CPFDL lésé réellement, ou virtuellement (dans le cadre d'études en TMS).

1.3 Les nonsaccades (NS)

Dans cette tâche comme dans les deux autres, un indice apparaît dans le champ visuel. La consigne du sujet est de ne pas fovéaliser l'indice et de maintenir son regard au centre de l'écran. La NS constituerait une mesure plus « pure » des capacités d'inhibition, puisqu'elle ne nécessite pas la programmation d'une autre saccade (Marendaz et al., 2007). La réalisation d'une NS devrait alors impliquer uniquement le CPFDL.

Le contrôle saccadique est géré par différentes structures corticales (CPFDL, FEF, PEF) ou sous-corticales (CS), qui communiquent entre elles grâce à des connexions inhibitrices ou facilitatrices (Figure 14, Box 2). Schématiquement parlant, les connexions inhibitrices seraient médiées par le système GABAergique. Une libération de GABA dans les ganglions de la base, plus précisément dans la « substance noire pars reticulata », inhiberait les neurones de déclenchement saccadique des colliculi supérieurs permettant alors l'inhibition du déclenchement de la saccade. Une étude pharmacologique administrant des agonistes ou des antagonistes du GABA dans les colliculi supérieurs de singes démontre en effet que l'agoniste du GABA induit une suppression des saccades dirigées vers une cible, alors que l'antagoniste du GABA provoque une facilitation de l'initiation des saccades, accompagnée d'une impossibilité à maintenir le regard fixe (Hikosaka & Wurtz, 1985). Cette étude confirme donc l'implication du GABA dans le contrôle saccadique. A notre connaissance, il n'existe pas d'études démontrant le rôle du glutamate, neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central sur le contrôle saccadique.

Les structures corticales ainsi que les neurotransmissions impliquées dans les tâches d'AS, de PS et de NS sont également en jeu dans les troubles de l'humeur où, pour rappel, on observe un déficit des fonctions exécutives, un dysfonctionnement fronto-limbique ainsi qu'un dysfonctionnement de la neurotransmission GABA/glutamate. Il apparaît alors pertinent d'étudier le lien entre troubles de l'humeur et performances saccadiques. Examinons maintenant la littérature étudiant les performances saccadiques dans la dépression unipolaire et le trouble bipolaire.

II. Les performances saccadiques dans les troubles de l'humeur

Dans la littérature portant sur les performances saccadiques comme possible biomarqueur des troubles de l'humeur, les performances en antisaccades (AS) et en prosaccades (PS) ont été les plus étudiées. Les variables d'intérêt sont les latences des saccades, i.e., le temps entre l'apparition de la cible périphérique et le déclenchement de la saccade, et le taux d'erreurs d'inhibition en AS, i.e., le fait de fovéaliser la cible plutôt que d'aller dans la direction opposée. L'étude de ces variables met en évidence une altération des performances des patients présentant une dépression unipolaire par rapport aux sujets contrôles. Plus précisément, les patients auraient des latences plus longues et/ou un taux d'erreurs plus élevé que les contrôles (Carvalho et al., 2014 ; Crevits, Van Den Abbeele, Audenaert, Goethals, &

Dierick, 2005 ; Derakshan, Salt, & Koster, 2009; Harris, Reilly, Thase, Keshavan, & Sweeney, 2009; Mahlberg, Steinacher, Mackert, & Flechtner, 2001; Smyrnis et al., 2003; Sweeney, Strojwas, Mann, & Thase, 1998). En revanche, d'autres études ne montrent pas de différences entre patients et contrôles (Done & Frith, 1989 ; Fukushima et al., 1990 ; Crawford et al 1995 ; De Lissnyder, Derakshan, De Raedt, & Koster, 2011). Concernant les patients présentant un trouble bipolaire, les études convergent, comme pour la dépression unipolaire, vers un taux d'erreurs en AS plus élevé par rapport aux sujets contrôles (García-Blanco, Perea, & Salmerón, 2013 ; Gooding & Tallent, 2001 ; Gooding et al., 2004 ; Harris et al., 2009 ; Katsanis, Kortenkamp, Iacono, & Grove, 1997; Malsert et al., 2013 ; Martin et al., 2007 ; McDowell & Clementz, 1997 ; Sereno & Holzman, 1995 ; Tien, Ross, Pearlson & Strauss, 1996). Et comme pour la dépression unipolaire, certaines études ne mettent pas en évidence de différences entre patients bipolaires et sujets contrôles (Clementz, McDowell, & Zisook, 1994 ; Crawford, Haeger, Kennard, Reveley, & Henderson, 1995 ; Curtis, Calkins, & Iacono, 2001). Cette disparité entre les différentes études peut s'expliquer par le fait que la majorité des recherches ne s'intéressait pas aux troubles de l'humeur en tant que pathologie d'intérêt mais comme une condition contrôle de la schizophrénie. De ce fait, des informations pouvant jouer un rôle majeur sur les performances saccadiques n'étaient pas recueillies comme par exemple l'intensité des symptômes dépressifs (De Lissnyder et al., 2011 , Harris et al., 2009 ; Winograd-Gurvich, Georgiou-Karistianis, Fitzgerald, Millist, & White, 2006) ou encore la phase thymique dans laquelle se trouvaient les patients dans le cas du trouble bipolaire. Pour Gooding, Mohapatra, et Shea (2004) l'instabilité des performances saccadiques des patients bipolaires dans le temps suggère une sensibilité des performances saccadiques à la phase thymique. D'où l'idée que ces performances puissent jouer le rôle de marqueur état du trouble bipolaire. A notre connaissance, seules deux études se sont intéressées à cette problématique, Malsert et al. (2013) et García-Blanco et al. (2013). Examinons brièvement ces deux études.

Malsert et al. (2013) ont analysé les performances de deux patients bipolaires à « cycle rapide », c'est à dire ayant des phases d'humeur maniaque et dépressive alternant très rapidement (cf. chapitre 1), obtenues avec un paradigme saccadique mélangeant PS, AS et NS. Il ressort de cette étude que les patients font plus d'erreurs en AS que les sujets contrôles, et ce indépendamment de la phase thymique (dépressive ou maniaque). En revanche, le taux d'erreurs en NS est plus important en phase maniaque qu'en phase dépressive, et les latences

en PS sont significativement plus courtes quand les patients sont en phase maniaque que lorsqu'ils sont en phase dépressive (Figure 16).

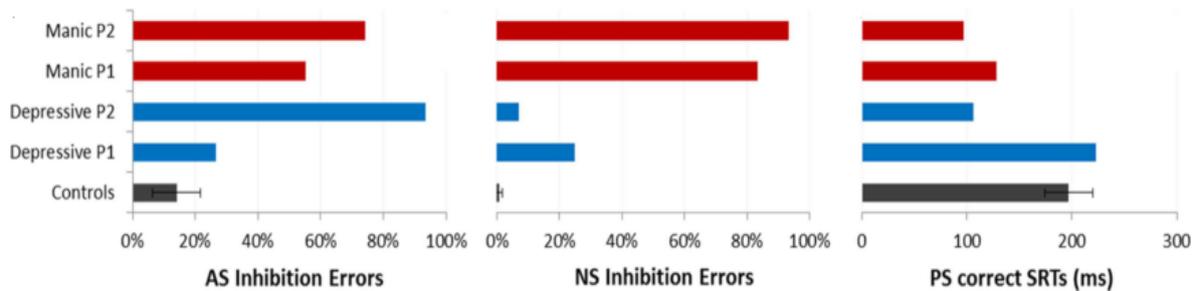


Figure 16 : Performances saccadiques pour deux patients bipolaires à cycles rapides (P1 et P2). En rouge les performances en phase maniaque, en bleu les performances en phase dépressive, en noir les performances moyennes de neuf sujets contrôles. Les deux premiers graphes représentent le pourcentage d'erreurs en AS (AS Inhibition Errors) puis en NS (NS Inhibition Errors), le dernier représente les latences des PS correctement réalisées (PS correct SRTs (ms)). Reproduit d'après Malsert et al. (2013).

García-Blanco et al. (2013) ont réalisé le même type d'étude en utilisant un paradigme saccadique émotionnel, c'est-à-dire dans lequel les cibles étaient des visages exprimant de la joie, de la tristesse ou une émotion neutre (Figure 17).

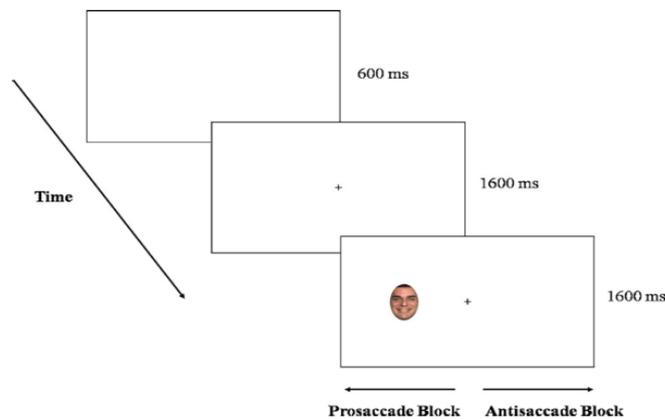


Figure 17 : Représentation du paradigme saccadique émotionnel. Reproduit d'après Garcia-Blanco et al. (2013).

Soixante et onze patients bipolaires étaient inclus dans cette étude dont 22 patients en phase maniaque, 25 en phase dépressive et 24 en phase euthymique. Leurs performances étaient comparées à celle de 28 sujets contrôles. Il ressort que quelle que soit la phase thymique, les latences en AS sont plus longues pour les patients que pour les contrôles. Les erreurs en AS et les latences en PS sont plus importantes dans les phases symptomatiques (maniaque et

dépressive) que dans la phase euthymique et par rapport aux sujets contrôles. La phase du trouble bipolaire et la valence du visage interagissent sur les erreurs en AS, les patients maniaques font plus d'erreurs pour les visages joyeux que pour les visages tristes et neutres, et symétriquement les patients en phase dépressive font plus d'erreurs pour les visages tristes que pour joyeux et neutres.

Les deux études s'accordent sur le fait que lors des phases symptomatiques (maniaque et dépressive) les patients font plus d'erreurs en AS que les sujets contrôles. Toutefois, les résultats des autres variables (latences en PS et latences en AS) divergent. Des aspects méthodologiques peuvent expliquer ces différences (étude de cas vs. étude de groupe, saccades réalisées en bloc vs. de façon aléatoire, présence ou absence de NS, etc.), une autre différence à souligner vient de la population étudiée. L'étude de Malsert et collaborateurs portait sur deux patients bipolaires à cycle rapide, celle de Garcia-Blanco et collaborateurs sur des patients présentant un trouble bipolaire classique. Or, les troubles bipolaires à cycle rapide représentent une nosographie particulière, différente du trouble bipolaire classique. En dépit des divergences en termes de méthodologie et de population étudiée, ces deux études confirment que les performances saccadiques peuvent être utilisées comme un marqueur *trait* des troubles de l'humeur, et démontrent pour la première fois que les performances saccadiques peuvent être des marqueurs *état* de ces troubles.

En conclusion, les performances saccadiques apparaissent constituer une mesure fiable, sensible et objective des troubles de l'humeur, dont l'investigation comme pathologie d'intérêt commence à peine. La notion de marqueur d'état amène à penser que les performances saccadiques pourraient également être un moyen de tester l'efficacité des traitements rTMS engagés, question d'intérêt majeur pour la pratique clinique. Les deux recherches de thèse présentées ci-après tentent d'apporter des éléments de réponses à cette hypothèse.

III. Expérimentations

Dans la partie suivante, nous présentons deux recherches de thèse portant sur l'étude des performances saccadiques pour évaluer l'efficacité des protocoles de rTMS. La première (Beynel et al., 2014) concerne des patients bipolaires en cure rTMS ciblant le CPFDL gauche selon un protocole rythmé excitateur iTBS. La seconde porte sur des sujets sains

soumis à une seule séance de neurostimulation sur le CPFDL gauche ou droit, soit avec un protocole conventionnel de stimulation rTMS (1 Hz), soit avec un protocole rythmé inhibiteur (cTBS).

III.1. Etude 1 : « Dep-Bip » (Beynel et al., 2014)

Résumé :

Comme nous l'avons vu au cours de ce chapitre, les performances saccadiques (plus particulièrement celles en AS) semblent constituer un biomarqueur pertinent permettant de distinguer les patients présentant des troubles de l'humeur, des sujets sains. Nous avons également vu que les performances saccadiques comme potentiel marqueur de la réponse au traitement rTMS n'ont quasiment pas été étudiées, alors que pouvoir disposer d'une mesure « objective » susceptible d'indiquer l'efficacité immédiate (séance) et à long terme (cure) d'un traitement rTMS, est un enjeu clinique majeur. Cet intérêt à la fois fondamental et clinique a été l'objet de la recherche menée chez des patients bipolaires en cure rTMS-iTBS ciblant le CPFDL.

L'étude a été réalisée avec douze patients en dépression bipolaire pharmaco-résistante (des raisons extérieures au projet de recherche ont conduit à une interruption de celui-ci, d'où le nombre restreint de patients inclus). Les 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 présentent statistiquement un hypométabolisme du CPFDL gauche. L'objectif de la cure de rTMS excitatrice était donc de lever l'hypofonctionnement du CPFDL gauche et, ce faisant, de réduire le déséquilibre interhémisphérique inhérent à cet hypofonctionnement. Sur les douze patients inclus, cinq étaient stimulés par une iTBS active, les sept autres recevaient une stimulation iTBS placebo. L'iTBS était appliquée deux fois par jour pendant trois semaines. Le test saccadique (SPAN) était réalisé par les patients le premier jour de chaque semaine de traitement, juste avant et juste après la séance de neurostimulation. Les scores à l'échelle clinique MADRS étaient évalués en début et en fin de traitement (après trois semaines de stimulation).

Ce design expérimental permettait de tester les deux effets neuromodulateurs de l'iTBS : (i) l'effet d'une séance iTBS : pour ce faire, les performances saccadiques obtenues juste après les séances de neurostimulation ont été comparées à celles obtenues juste avant ces dernières. (ii) L'effet de la cure iTBS : ont été comparées les performances saccadiques entre le début du traitement et la fin du traitement en fonction des scores à l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Scale) évaluant les symptômes dépressifs.

L'analyse des résultats a montré, concernant l'effet des séances de stimulation iTBS, une baisse du taux d'erreurs en AS juste après la séance de stimulation par rapport à juste avant, i.e., une amélioration des performances et ce, uniquement pour le groupe recevant la stimulation active. De plus, l'amélioration des performances était observée systématiquement quand l'indice était présenté à droite du point de fixation, c'est-à-dire traité par l'hémisphère gauche, hémisphère stimulé pendant la cure. Concernant l'effet de la cure, comme attendu, une corrélation d'ensemble positive et significative entre l'amélioration des symptômes dépressifs et l'amélioration des performances en AS a été observée. Par contre, compte tenu du fait que quatre patients sur cinq du groupe iTBS active, et cinq patients sur sept pour le groupe iTBS placebo, ont « répondu » au traitement, il n'a pas été possible de tester via l'oculométrie l'effet de la cure iTBS active per se. Nous n'avons pas d'argument décisif expliquant les raisons de l'effet massif du placebo et plus généralement du très haut taux de réponse, 75%, taux jamais rapporté par la littérature et peu probable dans le cas de la pharmaco-résistance (biais aléatoire s'exprimant sur ce faible échantillon ?).

Pour conclure, si cette étude n'a pas pu mettre en évidence de supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo, empêchant de conclure sur l'effet à long terme de la rTMS sur les performances saccadiques, la corrélation entre amélioration des symptômes dépressifs et amélioration des performances indiquent que les performances saccadiques pourraient constituer un biomarqueur de l'amélioration thymique. Si ces performances sont sensibles aux changements d'humeur, on peut alors penser qu'elles pourraient détecter les possibles rechutes après le traitement et donc permettre une prise en charge plus rapide des patients.

Par ailleurs, cette étude montre, pour la première fois, que les performances saccadiques pourraient également constituer un marqueur psychophysique de l'effet neuromodulateur de la séance rTMS, condition sine qua non d'une neuromodulation plus globale à long terme, issue de la cumulation des séances. Déterminer dès que possible si un patient « répond » ou « ne répond pas » à la séance de neurostimulation est un enjeu clinique de premier ordre pour les thérapies basées sur la stimulation transcrânienne. Cela requiert toutefois d'améliorer la sensibilité de l'outil oculométrique pour qu'il puisse fournir une information qui soit valide et fiable sujet par sujet. C'est intrinsèquement possible en augmentant le nombre de mesures par test, ce qui se heurte par contre dans la pratique à la fatigabilité marquée des patients. Soulignons par ailleurs que comprendre les raisons neurophysiologiques qui font qu'une personne donnée « répond » ou « ne répond pas » à la séance de neurostimulation reste un

enjeu scientifique toujours d'actualité dans le domaine de la TMS. Cela requiert peut-être de mieux adapter le protocole TMS à certaines caractéristiques morphologiques des sujets afin d'accentuer le caractère « ipsatif » de la neurostimulation. Ce point sera abordé plus avant dans la seconde expérience présentée dans ce chapitre.



What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: a pilot study in bipolar disorders

Lysianne Beynel^{1*}, Alan Chauvin¹, Nathalie Guyader², Sylvain Harquel^{1,3}, David Szekely⁴, Thierry Bougerol⁴ and Christian Marendaz^{1*}

¹ Department of Psychology, Laboratory of Psychology and Neurocognition, Grenoble Alpes University, Université Pierre Mendès France, Grenoble, France

² Department of Images and Signal, Grenoble Image Parole et Signal Automatique-Lab, Grenoble Alpes University, St Martin d'Hères, Grenoble, France

³ Department of Psychology, IRMaGe, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

⁴ Department of Psychiatry and Neurology, Hospital of Grenoble, Grenoble Alpes University, La Tronche, France

Edited by:

Olivier A. Coubard, CNS-Fed, France

Reviewed by:

Hao Zhang, Pfizer Neuroscience, USA

Gregory Kroliczak, Adam Mickiewicz University in Poznan, Poland

*Correspondence:

Lysianne Beynel and Christian Marendaz, Department of Psychology, Laboratory of Psychology and Neurocognition, Grenoble Alpes University, Université Pierre Mendès France, BP 47, F-38040 Grenoble Cedex 9, Grenoble, France

e-mail: Lysianne.beynel@

upmf-grenoble.fr;

Christian.Marendaz@upmf-grenoble.fr

The study assumed that the antisaccade (AS) task is a relevant psychophysical tool to assess (i) short-term neuromodulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) induced by intermittent theta burst stimulation (iTBS); and (ii) mood change occurring during the course of the treatment. Saccadic inhibition is known to strongly involve the DLPFC, whose neuromodulation with iTBS requires less stimulation time and lower stimulation intensity, as well as results in longer aftereffects than the conventional repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Active or sham iTBS was applied every day for 3 weeks over the left DLPFC of 12 drug-resistant bipolar depressed patients. To assess the iTBS-induced short-term neuromodulation, the saccadic task was performed just before (S1) and just after (S2) the iTBS session, the first day of each week. Mood was evaluated through Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scores and the difference in scores between the beginning and the end of treatment was correlated with AS performance change between these two periods. As expected, only patients from the active group improved their performance from S1 to S2 and mood improvement was significantly correlated with AS performance improvement. In addition, the AS task also discriminated depressive bipolar patients from healthy control subjects. Therefore, the AS task could be a relevant and useful tool for clinicians to assess if the Transcranial magnetic stimulation (TMS)-induced short-term neuromodulation of the DLPFC occurs as well as a “trait vs. state” objective marker of depressive mood disorder.

Keywords: antisaccades, DLPFC, rTMS iTBS, bipolar disorder, short-term neuromodulation, long-term neuromodulation

INTRODUCTION

rTMS TREATMENT OF DEPRESSION: NECESSITY TO ASSESS THE INDUCED NEUROMODULATION

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique that induces a magnetic field on the skull which changes rapidly enough to induce electrical currents in underlying cortical tissue and thus to induce a neuromodulation effect (Hallet, 2000). Repeated TMS (rTMS) has been used as a therapeutic tool for the treatment of drug-resistant mood disorders since the 1990s; patients receive a daily dose of rTMS over frontal regions for several weeks. The rationale for this treatment is that whereas a single rTMS session induces an early long-term potentiation of the targeted cortical area (short-term neuromodulation), cumulative rTMS sessions induce widespread late long-term potentiation across multiple neural circuits (Noda et al., 2013).

Meta-analyses of rTMS as a treatment for depression have been recently published (Janicak et al., 2010; Slotema et al., 2010;

George and Post, 2011; Berlim et al., 2014). All these studies agree that the therapeutic efficacy of rTMS is statistically significant but affects few patients. For example, Berlim et al. (2014) showed that about 30% of depressed patients receiving active excitatory rTMS responded to the treatment compared to 10% of patients who received sham treatment (analysis based on 29 studies using randomized, double-blind and sham-controlled trials).

To improve the therapeutic efficacy of rTMS, a new protocol—theta burst stimulation (TBS)—(Huang et al., 2005) has been developed. TBS has been shown not to differ from rTMS in terms of strength and direction of aftereffects (Thut and Pascual-Leone, 2010; Di Lazzaro et al., 2011) but to exert longer-lasting post-stimulation effects (Thut and Pascual-Leone, 2010) with less stimulation time and lower stimulation intensity (Hinder et al., 2014). For these reasons TBS is of particular interest for clinicians, and recently some studies investigated the therapeutic effectiveness of TBS for the treatment of mood disorders, using intermittent theta

burst stimulation (iTBS) that produces long-term potentiation-like effects, or continuous TBS (cTBS) that produces long-term depression-like effects. Li et al. (2014) compared cTBS, iTBS and sham stimulation. They found that depressive mood improved in all groups, with a better antidepressant effect for iTBS (40% responders) than for cTBS (25% responders) and sham (13% responders). Plewnia et al. (2014) compared TBS to sham stimulation. They found that 56% of patients receiving active TBS responded to the treatment compared to 25% of patients who received sham treatment. As a whole, these results indicate that whatever the TMS protocol, the therapeutic efficacy of rTMS is statistically significant but remains limited, and the rTMS clinical relevance is still debated (Padberg and George, 2009).

Apart from idiopathic reasons, several technical/neuro-physiologic factors might account for the lack of TMS efficacy. For example, the stimulation parameters (intensity, frequency) might not be adjusted properly for every patient, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) might be identified or targeted incorrectly (Fox et al., 2012), or the TMS treatment might fail to induce short-term neuromodulation of the DLPFC in some patients, which prevents the long-term potentiation. To move forward on these issues, it is crucial to ensure that TMS-induced neuromodulation of the DLPFC effectively occurs. This question requires the development of an instrument that can objectively assess this neuromodulation. To be helpful for clinicians, this instrument has to be non-invasive and easy to use. We assumed that an oculometric task such as the antisaccade (AS) task may provide such a tool (Crevits et al., 2005; Malsert et al., 2012a,b, 2013).

RELEVANCE OF AS TASK TO ASSESS TMS-INDUCED NEUROMODULATION OF THE DLPFC AND OF MOOD IMPROVEMENT

To perform an AS requires the inhibition of a reflexive saccade toward a target and the generation of a voluntary saccade in the opposite direction (Everling and Fischer, 1998). Several lines of evidence suggest that the DLPFC is involved in a cortical network underlying the inhibition process required to perform a correct AS. Some studies showed that lesions of the DLPFC in humans lead to an increase in inhibition errors during AS tasks (Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Ploner et al., 2005). Electrophysiological and TMS studies confirmed the involvement of the DLPFC in saccadic inhibition, suggesting a lateralized inhibitory control of the DLPFC (Müri et al., 1999; Johnston and Everling, 2006; Wegener et al., 2008; Müri and Nyffeler, 2008; but Nyffeler et al., 2007). As a consequence, studying AS performance during rTMS treatment applied over the DLPFC, might inform about the rTMS-induced neuromodulation of this cortical region. Moreover, some studies showed that a clinical improvement could result in cognitive improvement. Biringer et al. (2005) showed that recovery from depression is associated with a recovery of many aspects of executive functions to a normal level. Moreover, using rTMS over the left DLPFC on treatment-resistant depressed patients, Kedzior et al. (2012) found, after 20 days of rTMS treatment, a cognitive improvement for these patients as well as a mood improvement. As a consequence, we expected that the saccadic task could also be a marker of mood improvement.

PILOT STUDY

To test the relevance of AS task to assess TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and of mood improvement, we conducted a pilot study in 12 drug-resistant bipolar depressed patients receiving either active or sham iTBS over the left DLPFC for 1–3 weeks. Short-term TMS-induced neuromodulation was tested by comparing performances to a saccadic task performed just before and just after the iTBS session. It was expected that AS performances would be better just after the iTBS session than before for the iTBS active group and not for the sham group; and that changes in AS performances would be stronger in the contralateral hemifield of the stimulated DLPFC, i.e., here, the right hemifield. The relevance of the AS task to assess patients' mood improvement was analyzed by computing the correlation between mood improvement and AS performance improvement. Besides this, we examined the difference between depressed bipolar patients and healthy controls; it was expected that before treatment, patients' AS performances would be impaired compared to those of healthy subjects.

METHODS

EXPERIMENTAL DESIGN

Active or sham iTBS treatment was applied twice a day, 5 days a week for 1–3 weeks. Two sessions of saccadic task were conducted on the first day of each week (D0, D7, and D14), one session (S1) before the iTBS and a second (S2) immediately following the iTBS (Figure 1). To ensure that any improvement in the AS performances could not be accounted for by a simple learning effect, two training sessions were administered 4 days before (D-3) the beginning of the iTBS treatment to minimize the practice-related effects. Two sessions of the saccadic task were also performed at the end of the protocol (D18).

SUBJECTS

Patient group

Twelve patients (6 females, 6 males; mean age 51.6 ± 11.7 years) with drug-resistant bipolar disorder (Types I, II, or III) participated in this randomized double-blind placebo-controlled iTBS study. The study was approved by the regional Ethics Committee (Committee for the Protection of Persons in biomedical researches: CPP Sud-Est VI) and allowed by the ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) (Authorization: 2010-A01085-34).

Patients were randomly assigned to the active or to the sham group. This randomization was performed using a randomization table and assessed 3 by 3 to have the same proportion of patients in each group. As allowed by the protocol of the study, the TMS operator did the un-blinding for the purpose of this study, independently from the clinical research team, who remained fully blind of each patient's treatment status.

The inclusion criteria were having a drug-resistant major depressive episode defined according to DSM IV-TR. The criterion of severity was a score of over 20 with a maximum of 60 on the *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS: Montgomery and Asberg, 1979) (see Table 1 for details). Drug resistance was defined as the absence of a response to any antidepressant treatment over at least a 4-week period

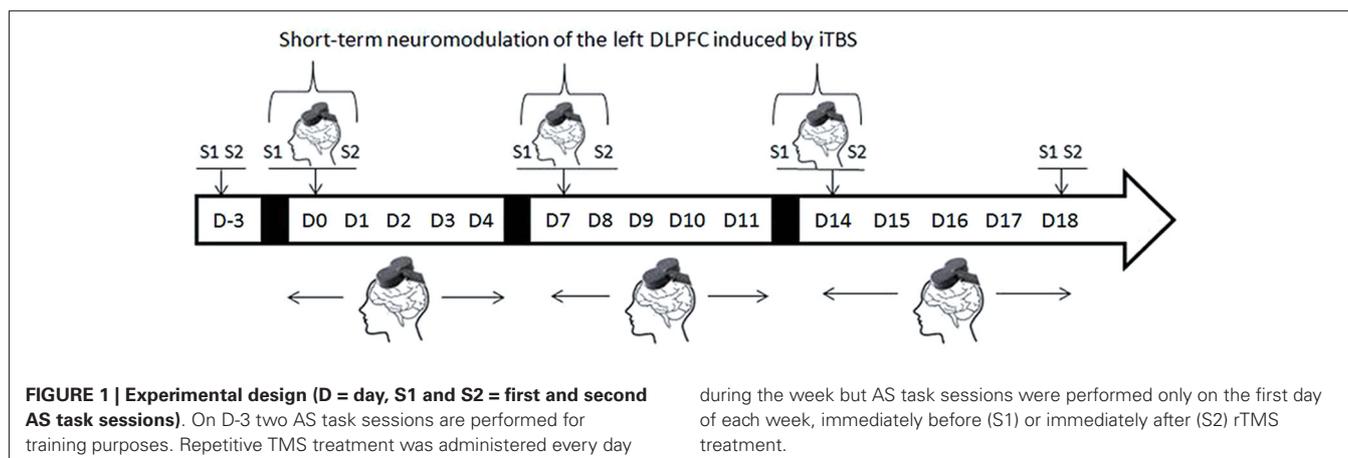


Table 1 | Individual MADRS scores arranged by Group (active vs. sham) and day of treatment (beginning vs. end) and intergroup comparisons.

Subjects	Group	MADRS beginning	MADRS end	Improvement
1	Active	30	8	73.3%
2	Active	36	13	63.9%
3	Active	38	13	65.8%
4	Active	32	23	28.1%
5	Active	24	8	66.7%
6	Sham	24	5	79.2%
7	Sham	25	16	36%
8	Sham	37	9	75.7%
9	Sham	27	4	85.2%
10	Sham	32	11	65.6%
11	Sham	38	36	5%
12	Sham	25	14	44%

Inter-Group Comparisons		(m ± SD)	t and p-values
Active vs. Sham (beginning)		(32 ± 5 vs. 30 ± 6)	0.68 (0.51)
Active vs. Sham (end)		(13 ± 6 vs. 14 ± 11)	-0.10 (0.92)
Active vs. Sham (improvement)		(60 ± 18 vs. 56 ± 29)	0.25 (0.81)

INTERMITTENT THETA BURST STIMULATION (iTBS)

The iTBS was applied using a figure-of-eight coil (MCF-B65-H0) and an air-cooled stimulator (MagProX100, MagVenture). For each patient the left DLPFC was delimited using three-dimensional magnetic resonance imaging (3D-MRI). The TMS coil was monitored throughout stimulations using a neuronavigation device (TMS Navigator, Localite). 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), these parameters mimicked the theta rhythm in EEG nomenclature. The TMS operators applied the iTBS twice per day, with a minimum inter-session interval of 3 h every day for 1–3 weeks depending of clinical relevance. For each rTMS session 990 pulses were administered to give a total of 5 min 30 s of stimulation, thus, patients received 1980 pulses per day. Patients were stimulated with either an active coil (active group: n = 5) or a sham coil (sham group: n = 7). The sham coil made the same “clicking” sound than the active coil, and produced a weak magnetic field on the scalp for reproducing the same skin sensation than the active coil.

We individually set the stimulation intensity at 80% of the patient’s resting motor threshold (RMT), which we determined 3 days before the beginning of the iTBS treatment phase (D-3). We began by placing three electrodes over the patient’s first dorsal interosseous muscle (FDI) 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). We placed the coil on the “hotspot”: the position on the motor cortex that elicited the greatest motor-evoked potential (MEP) in the contralateral FDI. We defined the RMT as the minimum stimulation intensity needed to evoke a MEP greater than 50 µV on at least 5 out of 10 consecutive trials (Rossini et al., 1994).

SACCADIC TASK

We used an EyeLink 1000 video-based eye-tracking system (SR Research) with a temporal resolution of 500 Hz. The eye-tracker detects saccades automatically, using three thresholds: velocity (30°/s), acceleration (8000°/s²), and saccadic motion (0.15°).

of time. Patients with a history of substance abuse and patients who did not meet inclusion criteria for use of TMS and MRI (no pacemaker, no history of epilepsy or other neurological disorders) were excluded. Mood-stabilizers were allowed during the treatment period only if the patients were stable for at least 4 weeks before the rTMS treatment. Only anxiolytic drugs (cyamemazine or hydroxyzine) at low doses could be administered if necessary during the rTMS treatment period.

Control group

Twelve control subjects (7 females, 5 males; mean age 50.6 ± 10.9 years) also participated in the study. These subjects had no psychiatric history and were not taking any medication. This group only performed one saccadic task session. Every participant provided written, informed consent.

Stimuli were displayed on a computer screen located 57 cm from the participants. The computer screen resolution was 1024×768 pixels and the screen refresh rate was 85 Hz. Participants were seated in a darkened room and their heads were stabilized using chin rests. We used a SPAN task (Saccade: Pro, Anti and No) which mixed three types of saccades: antisaccades (AS), no-saccades (NS) and prosaccades (PS). PS was used to verify that the bipolar patients did not suffer from a general deficit in saccadic function. Additionally, compared to a traditional AS task, this mixed saccadic paradigm increased the cognitive load in terms of executive functions, and thus reinforced the implication of the DLPFC (Smith and Jonides, 1999).

Each trial began with a 500 ms presentation of a white central fixation dot, and then the central fixation dot became red, blue, or green for 2 s. Participants were told to make a PS if it was green, an AS if it was red, or an NS response if it was blue (Figure 2). After this time, a blank screen was displayed for a 200 ms gap, and a “cue”, the number “0”, was flashed for 50 ms at 10° peripherally (randomly on the right or left side of the screen). During AS trials, patients had to look towards the opposite side from the cue as quickly as possible in order to identify a numeric target (“6” or “9”), which was presented for 1 s beginning as soon as they looked at the correct location (gaze-contingent display) or after a 2-s delay. During PS trials, patients had to look as quickly as possible towards the side of the cue to identify the numeric target. During NS trials, they had to keep their gaze fixed on the center of the screen. There was a break of 1 s between two successive trials. During the first SPAN session, both patients and healthy controls received 20 practice trials and 80 test trials (16 NS trials, 32 PS trials, and 32 AS trials). In the following SPAN sessions, patients performed 80 test trials. We assessed the performances using the inhibition error rate, i.e., the proportion of saccades towards the cue for AS and NS trials and the latency of correct saccades for PS and AS trials.

We analyzed the oculometric performance, i.e., the inhibition error rates and the saccadic reaction times using Matlab (MATLAB, R2009b, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2009) and Statistica (Statistica 10, Statsoft Inc., 1984).

MOOD EVALUATION

We analyzed MADRS scores at the beginning and at the end of the experiment in order to assess mood changes over the time course of the experiment, as well as to assess responses to the iTBS treatment. We defined “response to the treatment” when there was a 50 % improvement of the MADRS score and “remission” when the MADRS score became lower than 8.

RESULTS

In the following results we only present the inhibition error rates in AS trials as we did not find any differences for PS, NS and latencies of AS trials.

COMPARISON OF “HEALTHY SUBJECTS VS. DEPRESSIVE BIPOLAR PATIENTS”

We performed an ANOVA on inhibition error rates with the Group (bipolar patients ($n = 12$) and healthy controls ($n = 12$)) as the between-subjects factor, and the Cue Position (left or right) as the within-subjects factor. This comparison was performed on the learning session only (D-3) for both groups. The ANOVA revealed a main effect of the Group ($F_{(1,22)} = 4.8$; $p = 0.04$). Patients committed significantly more errors than did controls (26.9% vs. 13.8%). We did not find any effect of the Cue Position, nor of the interaction Group \times Cue Position ($F_{(1,22)} < 1$).

SHORT-TERM iTBS NEUROMODULATION

We performed another ANOVA on inhibition error rates with the Group (active ($n = 5$) and sham ($n = 7$)) as the between-subjects factor, and the Session (Session 1 and Session 2) as the within-subjects factor. The ANOVA did not reveal any effect of

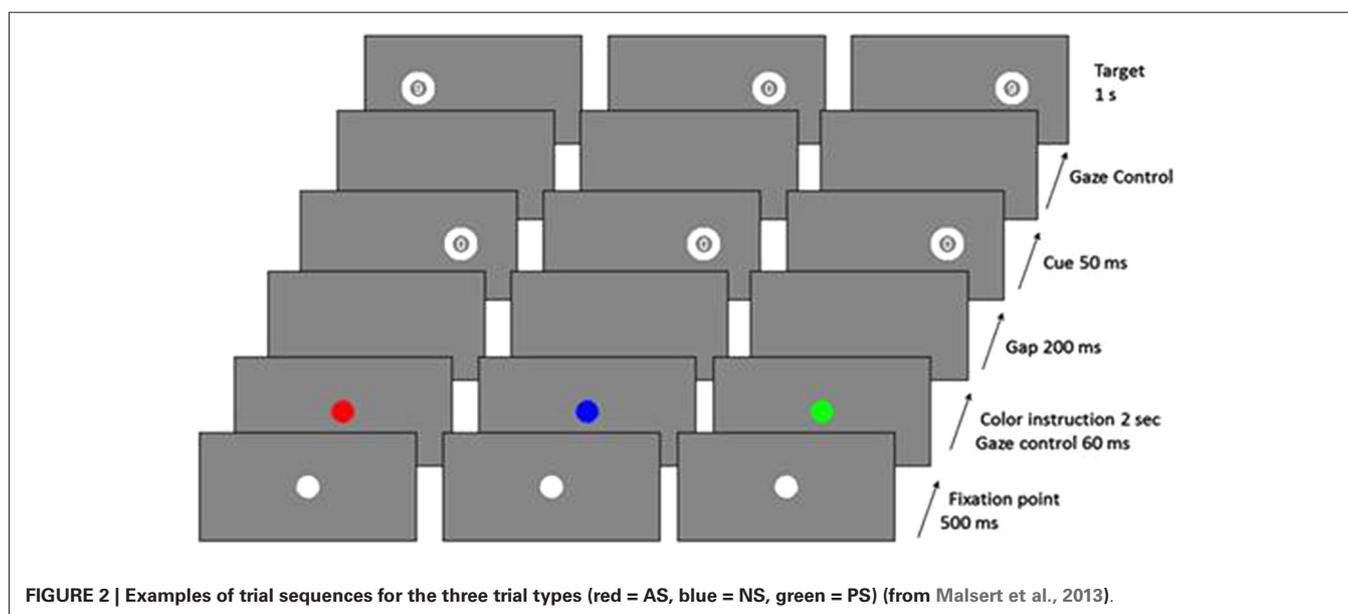
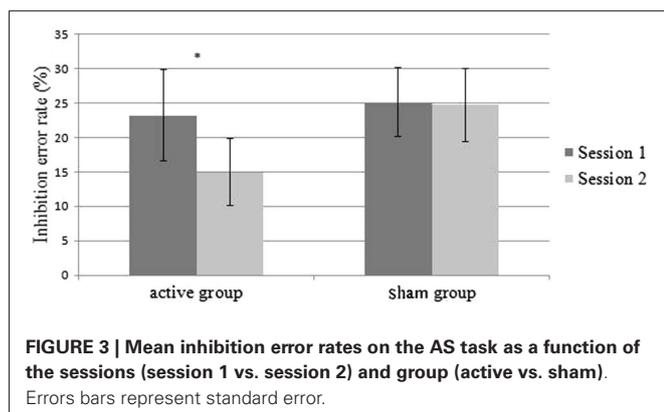


FIGURE 2 | Examples of trial sequences for the three trial types (red = AS, blue = NS, green = PS) (from Malsert et al., 2013).



the Group ($F_{(1,10)} < 1$). However, we found a main effect of the Session ($F_{(1,10)} = 6.29$; $p = 0.03$). Performances were improved in session 2 compared to session 1 (24.2% vs. 19.9%). We also found a significant interaction Group \times Session ($F_{(1,10)} = 5.29$; $p = 0.04$) (Figure 3). Patients in the active group committed fewer errors in session 2 than in session 1 (23.2% vs. 14.9%) ($F_{(1,10)} = 9.9$; $p = 0.01$), while the performances of the patients in the sham group did not show any improvements (25.1% vs. 24.8%) ($F_{(1,10)} < 1$) (Figure 3). When the cue was presented in the right hemifield (contralateral field of iTBS neuromodulation), 100% of patients in the active group improved their performances (vs. 57% of the sham group).

EFFECTS OF MOOD IMPROVEMENT

The MADRS scores analyses did not reveal any differences between the active and sham groups before the treatment ($p = 0.51$). After the treatment, four out of five patients in the active group and four out of seven in the sham group responded to the treatment i.e., showed an improvement of more than 50% on the MADRS scores. The t -tests did not reveal any differences between groups, neither on the MADRS scores nor for mood improvement (Table 1). To assess the relevance of the AS task as a marker of this mood improvement, we calculated the Pearson's correlation coefficient between the improvement in the MADRS scores and the difference in inhibition error rates between the end and the beginning of the treatment. We found a significant and positive linear association ($r = 0.65$; $p = 0.02$; $R^2 = 0.42$): better mood is associated with better performance in AS (Figure 4).

DISCUSSION

This study investigated the AS task as a psychophysical tool to assess the short-term neuromodulation that has been hypothesized to be induced by daily iTBS delivered over the left DLPFC. We also examined the ability of the AS task to discriminate depressive bipolar patients from healthy subjects, and to be a marker of mood improvement.

RELEVANCE OF AS TASK TO DISCRIMINATE DEPRESSED BIPOLAR PATIENTS FROM HEALTHY SUBJECTS

Over the past three decades, there has been an increase in the number of neuropsychophysical studies of saccadic performance

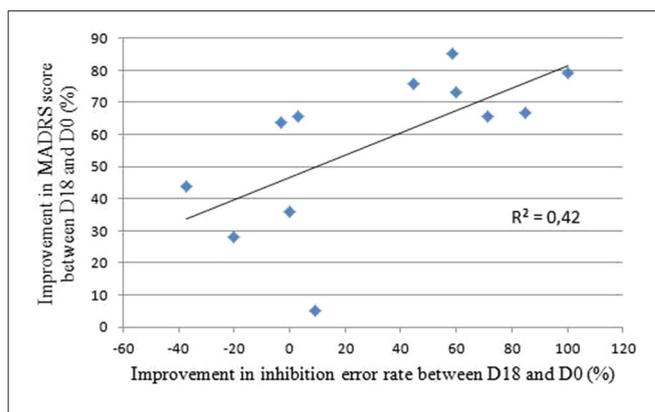


FIGURE 4 | Correlation between the improvements in MADRS scores and inhibition error rate between the end and the beginning of the rTMS treatment. Bravais-Pearson coefficient correlation coefficient equals $R = 0.65$, $p = 0.02$ and $R^2 = 0.42$, where R^2 is the proportion of variance explained by the regression model.

in psychiatric patient groups (Gooding and Basso, 2008). Some authors suggested that performance on the AS task could be used as a psychophysical marker for mood disorders (García-Blanco et al., 2013; Malsert et al., 2013). Our results confirmed that the AS task could discriminate depressed bipolar patients from healthy subjects. We did not find any group differences on PS performance, which means that depressive bipolar patients did not suffer from a general impairment in saccadic function.

Maybe due to the small number of patients, our study did not show group differences associated with the cue position, i.e., no cerebral asymmetry. Whether depressed bipolar patients display a cerebral asymmetry in the inhibitory functions of the DLPFC is still being discussed in the literature (Clark et al., 2006; Savitz and Drevets, 2009); it is a crucial issue since rTMS therapy is often based on the premise that left DLPFC is hypoactive in depression.

RELEVANCE OF AS TASK TO ASSESS SHORT-TERM iTBS-INDUCED NEUROMODULATION OF THE DLPFC

Until now only one study investigated the AS performance during rTMS treatment applied over the DLPFC to investigate the rTMS neuromodulation effect of this cortical region (Crevits et al., 2005). In their study, the left DLPFC of 11 depressed patients was stimulated with 1000 pulses per day of facilitatory rTMS (10 Hz). The treatment lasted for at least 10 sessions, with no more than one session a day, over a maximum period of 3 weeks. The AS task was only performed twice: before the first rTMS session and after the last rTMS session. They found a significant decrease in AS latencies at the end of the treatment. However, the absence of a control group of patients receiving sham rTMS prevented the authors from drawing any conclusions about the long-term effects of rTMS. Additionally, the latency reduction in AS might have reflected a practice effect as the AS task was being repeated at the end of the rTMS treatment. Chauvin et al. (2011) studied the evolution of performance across several sessions of an AS task and found that performance only improved (with decreases in AS latency and inhibition error rate)

over the two first sessions. Finally, mood improvement was able to explain the AS performance improvement (Salvadore et al., 2011).

In our knowledge, our study was the first research investigating by oculometry the short-term iTBS-induced neuromodulation of the DLPFC, using a neuronavigation system. As expected, we observed an aftereffect of the iTBS sessions: only the patients in the active group improved their capacity to inhibit the reflexive saccades immediately after the iTBS sessions. This improvement was consistently observed when the cue was presented in the right hemifield, i.e., processed by the left DLPFC. These results provide evidence that iTBS induces short-term neuromodulation of the targeted cortical area. This means that the AS task could be a useful instrument to ascertain whether short-term neuromodulation induced by iTBS occurs.

RELEVANCE OF AS TASK AS A POTENTIAL MARKER OF MOOD IMPROVEMENT

We found that the active and sham groups showed a similar mood improvement. This improvement in the sham group and possibly in the active group too was due to a placebo effect (see Mayberg et al., 2002). Some studies showed that mood improvement could result in cognitive improvement. Biringer et al. (2005) showed that recovery from major unipolar depression is associated with a recovery of many aspects of executive functioning, improving executive functioning to a normal level. In accordance with these studies, we found a significant correlation between mood improvement and AS improvement. This indicates that the saccadic task might not only be a useful marker of the short-term neuromodulation, but a marker of mood changes too.

CONCLUSION

This pilot study investigated the iTBS-induced short-term neuromodulation of the DLPFC. This is a crucial issue since little is known about the aftereffect of TBS over the DLPFC while being used in clinical research, in particular, with psychiatric disorders (Soekadar et al., 2009; Chistyakov et al., 2010; Holzer and Padberg, 2010; Plewnia et al., 2014). Exploring the rTMS/iTBS aftereffects requires the development of an instrument to enable one to objectively measure the short-term TBS-induced neuromodulation, which is the *sine qua non* condition to long-term neuromodulation taking place (Pascual-Leone et al., 1994; Valero-Cabré et al., 2011). Our study demonstrates that an AS task could be used to assess it. Moreover, we confirmed that AS performance could discriminate depressive bipolar patients from healthy subjects and be used as a marker of mood variation (response to treatment or relapse into illness) (Malsert et al., 2012b; Aleman, 2013).

However, due to the small sample size, our findings should be replicated using a larger cohort of patients. Moreover, the oculometric task could be improved by adding an emotional component to increase the load imposed on the DLPFC inhibitory control. Indeed, in humans, the existence of connections between the DLPFC and the limbic regions is well established, although the anatomical details of the connections remain unclear in humans (Fox et al., 2012) and monkeys

(Petrides and Pandya, 1999). Adding emotional cues should improve the psychometric relevance of the oculometric sessions (García-Blanco et al., 2013). Using an implicit emotional oculometric paradigm every day with depressive bipolar patients should enable a finer-grained analysis of short-term neuromodulation induced by rTMS over the DLPFC and could be a way to optimize and customize the TMS treatment by adjusting rTMS parameters of each patient according to the obtained post-effect.

AUTHOR AND CONTRIBUTORS

Alan Chauvin, Nathalie Guyader, and Christian Marendaz designed the research; Thierry Bougerol and David Szekely analyzed and interpreted clinical data; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel and Christian Marendaz performed research; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel and Christian Marendaz analyzed and interpreted data; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel, Christian Marendaz and Thierry Bougerol wrote the paper; Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel, Christian Marendaz and Thierry Bougerol gave the final approval of the version to be published.

Lysianne Beynel, Alan Chauvin, Nathalie Guyader, Sylvain Harquel, Christian Marendaz, David Szekely and Thierry Bougerol agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Grenoble-Alpes University, the National Center for Scientific Research (CNRS), Rhône-Alpes Region, Health and Society research association. The authors want to thank Marcia Bécu for her experimental help; Vincent Meille and Benoit Trojak for the DLPFC localization.

REFERENCES

- Aleman, A. (2013). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 11, 53–59. doi: 10.9758/cpn.2013.11.2.53
- Berlim, M. T., van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., and Daskalakis, Z. J. (2014). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol. Med.* 44, 225–239. doi: 10.1017/s0033291713000512
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., et al. (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 373–380. doi: 10.1007/s00406-005-0577-7
- Chauvin, A., Guyader, N., Braun, M. N., Quetard, B., and Marendaz, C. (2011). Reliability and sensitivity of antisaccade in a block versus mixed paradigm. *Vis. Sci. Soc.* 11:551. doi: 10.1167/11.11.551
- Chistyakov, A. V., Rubicsek, O., Kaplan, B., Zaaroor, M., and Klein, E. (2010). Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 387–393. doi: 10.1017/s146114571000027
- Clark, C. P., Brown, G. G., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Braun, D. R., Thomas, L. S., et al. (2006). Does amygdalar perfusion correlate with

- antidepressant response to partial sleep deprivation in major depression? *Psychiatry Res.* 146, 43–51. doi: 10.1016/j.psychres.2005.09.007
- Crevits, L., van den Abbeele, D., Audenaert, K., Goethals, M., and Dierick, M. (2005). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: a pilot study. *Psychiatry Res.* 135, 113–119. doi: 10.1016/j.psychres.2003.10.008
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., et al. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J. Neurophysiol.* 105, 2150–2156. doi: 10.1152/jn.00781.2010
- Everling, S., and Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 36, 885–899. doi: 10.1016/s0028-3932(98)0020-7
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., and Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol. Psychiatry* 72, 595–603. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.028
- García-Blanco, A. C., Perea, M., and Salmerón, L. (2013). Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: an emotional antisaccade task. *Biol. Psychol.* 94, 556–561. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.10.005
- George, M. S., and Post, R. M. (2011). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am. J. Psychiatry* 168, 356–364. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060864
- Gooding, D. C., and Basso, M. A. (2008). The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain Cogn.* 68, 371–390. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.024
- Hallet, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147–150. doi: 10.1038/35018000
- Hinder, M. R., Goss, E. L., Fujiyama, H., Cauty, A. J., Garry, M. I., Rodger, J., et al. (2014). Inter- and intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimul.* 7, 365–371. doi: 10.1016/j.brs.2014.01.004
- Holzer, M., and Padberg, F. (2010). Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul.* 3, 181–183. doi: 10.1016/j.brs.2009.10.004
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rouinis, E., Bhatia, K. P., and Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Janicak, P. G., Nahas, Z., Lisanby, S. H., Solvason, H. B., Sampson, S. M., McDonald, W. M., et al. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul.* 3, 187–199. doi: 10.1016/j.brs.2010.07.003
- Johnston, K., and Everling, S. (2006). Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends task-selective signals directly to the superior colliculus. *J. Neurosci.* 26, 12471–12478. doi: 10.1523/jneurosci.4101-06.2006
- Kedzior, K. K., Rajput, V., Price, G., Lee, J., and Martin-Iverson, M. (2012). Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression—a pilot study. *BMC Psychiatry* 12:163. doi: 10.1186/1471-244X-12-163
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Huang, H. H., Chen, L. F., Hsieh, J. C., et al. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* 137, 2088–2098. doi: 10.1093/brain/awu109
- Malsert, J., Chauvin, A., Guyader, N., Polosan, M., Szekeley, 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. *Front. Psychiatry* 3:112. doi: 10.3389/fpsy.2012.00112
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., and Marendaz, C. (2012a). Having to identify a target reduces antisaccade latencies in mixed saccadic paradigms: a top-down effect released by tonic prefrontal activation? *Cogn. Neurosci.* 3, 105–111. doi: 10.1080/17588928.2012.666965
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Poulet, E., Szekeley, D., et al. (2012b). Antisaccades as a follow-up tool in major depressive disorder therapies: a pilot study. *Psychiatry Res.* 200, 1051–1053. doi: 10.1016/j.psychres.2012.05.007
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., et al. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am. J. Psychiatry* 159, 728–737. doi: 10.1176/appi.ajp.159.5.728
- Montgomery, S. A., and Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Müri, R. M., and Nyffeler, T. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain Cogn.* 68, 284–292. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.018
- Müri, R. M., Rivaud, S., Gaymard, B., Ploner, C. J., Vermersch, A. I., Hess, C. W., et al. (1999). Role of the prefrontal cortex in the control of express saccades. A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 37, 199–206. doi: 10.1016/s0028-3932(98)00094-3
- Noda, Y., Nakamura, M., Saeki, T., Inoue, M., Iwanari, H., and Kasai, K. (2013). Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Neurosci. Res.* 77, 70–77. doi: 10.1016/j.neures.2013.06.002
- Nyffeler, T., Müri, R. M., Bucher-Ottiger, Y., Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., and Rivaud-Pechoux, S. (2007). Inhibitory control of the human dorsolateral prefrontal cortex during the anti-saccade paradigm: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur. J. Neurosci.* 26, 1381–1385. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05758.x
- Padberg, F., and George, M. S. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp. Neurol.* 219, 2–13. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.04.020
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., and Hallet, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117, 847–858. doi: 10.1093/brain/117.4.847
- Petrides, M., and Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur. J. Neurosci.* 11, 1011–1036. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., and Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126, 1460–1473. doi: 10.1093/brain/awg148
- Plewania, C., Pasqualetti, P., Große, S., Schlipf, S., Wasserka, B., Zwissler, B., et al. (2014). Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J. Affect. Disord.* 156, 219–223. doi: 10.1016/j.jad.2013.12.025
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Péchéux, S., and Pierrot-Deseilligny, C. (2005). The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biol. Psychiatry* 57, 1159–1165. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.017
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 79–92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
- Salvadore, G., Nugent, A. C., Lemaitre, H., Luckenbaugh, D. A., Tinsley, R., Cannon, D. M., et al. (2011). Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage* 54, 2643–2651. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.011
- Savitz, J., and Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 699–771. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.01.004
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., and Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 71, 873–884. doi: 10.4088/JCP.08m04872gre
- Smith, E. E., and Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283, 1657–1661. doi: 10.1126/science.283.5408.1657
- Soekadar, S. R., Arfeller, C., Rilk, A., Plontke, S. K., and Plewania, C. (2009). Theta burst stimulation in the treatment of incapacitating tinnitus accompanied by severe depression. *CNS Spectr.* 14, 208–211.

Thut, G., and 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 Topogr.* 22, 219–232. doi: 10.1007/s10548-009-0115-4

Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., and Coubar, O. (2011). La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche en neuroscience. *Rev. Neurol.* 167, 291–316. doi: 10.1016/j.neuro.2010.10.013

Wegener, S. P., Johnston, K., and Everling, S. (2008). Microstimulation of monkey dorsolateral prefrontal cortex impairs antisaccade performance. *Exp. Brain Res.* 190, 463–473. doi: 10.1007/s00221-008-1488-4

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

Received: 04 February 2014; accepted: 31 July 2014; published online: 19 August 2014.

Citation: Beynel L, Chauvin A, Guyader N, Harquel S, Szekely D, Bougerol T and Marendaz C (2014) What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: a pilot study in bipolar disorders. Front. Integr. Neurosci. 8:65. doi: 10.3389/fnint.2014.00065

This article was submitted to the journal Frontiers in Integrative Neuroscience.

Copyright © 2014 Beynel, Chauvin, Guyader, Harquel, Szekely, Bougerol and Marendaz. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Dans cette étude « Dep-Bip », nous avons pu observer que les performances en AS pouvaient renseigner sur (i) l'amélioration thymique et (ii) sur la neuromodulation à très court terme du CPFDL générée par la stimulation iTBS. Dans l'étude suivante, nous avons voulu évaluer les post-effets d'un protocole de stimulation classique et d'un protocole de stimulation rythmé ciblant le CPFDL. En effet, il a été clairement démontré dans la littérature que le post-effet des protocoles rythmés de stimulation était plus durable que celui des protocoles classiques. Toutefois ces études se basent essentiellement sur les réponses du cortex moteur. Nous avons donc voulu savoir s'il en était de même pour le CPFDL, cible principale des études cliniques utilisant la rTMS pour traiter la dépression. Répondre à cette question nécessitait de réaliser le test saccadique trois fois (une fois avant la stimulation, une fois après et une fois trente minutes après) ; cela n'était pas envisageable avec les patients pour qui la réalisation de deux sessions était déjà relativement éprouvante. Nous avons donc décidé de travailler avec des sujets sains avec, en miroir de l'étude des patients « Dep-Bip », non plus une neuromodulation excitatrice mais inhibitrice. Abordons cette étude intitulée « NeuroMod ».

III.2. Etude 2 : « NeuroMod » (non publiée car encore prospective)

Introduction

Le but de cette étude prospective est d'évaluer l'efficacité respective de deux protocoles de neurostimulation : le protocole classique rTMS 1 Hz et le protocole rythmé cTBS. Il a été démontré que le protocole de cTBS présentait trois principaux avantages par rapport aux protocoles classiques : une durée de stimulation plus courte (< 5 min pour la cTBS vs. > 15 min pour la rTMS 1Hz), une intensité de stimulation plus faible (80% aMT pour la cTBS vs. supérieur ou égal au rMT pour la rTMS 1Hz), un post-effet plus durable pour les protocoles de stimulation rythmés que pour les protocoles classiques de stimulation. Toutefois, ces avantages ressortent de recherches réalisées quasi-uniquement sur le cortex moteur. Or, dans les études cliniques sur la dépression utilisant la rTMS, la cible de neurostimulation n'est pas le cortex moteur mais le CPFDL. Les avantages en termes de post-effet sont-ils les mêmes sur le CPFDL que sur le cortex moteur ? Cette question, bien que cruciale pour la recherche clinique, est largement ignorée dans la littérature actuelle. A notre connaissance, une seule étude a comparé l'efficacité des protocoles classiques et rythmés sur une structure autre que le cortex moteur (Nyffeler et al., 2006). Cette étude portait sur le champ oculaire frontal (FEF) droit et comprenait 600 pulses à 80 % du seuil moteur au repos de rTMS 1 Hz ou de cTBS. Pour comparer l'efficacité de chaque protocole, et compte tenu du rôle du FEF dans le déclenchement saccadique, l'analyse portait sur les performances en prosaccades. Les résultats ont montré une dégradation des performances après la neurostimulation inhibitrice du FEF, reflétée par une augmentation des latences saccadiques. La dégradation perdurait plus longtemps pour la cTBS : une trentaine de minutes pour la cTBS contre une huitaine de minutes pour la rTMS 1 Hz. Ces résultats étendent donc à la structure corticale FEF, les propriétés de la cTBS obtenues pour cortex moteur. Toutefois, dans cette étude, l'intensité de stimulation était fixée à 80 % du seuil moteur au repos pour chaque protocole. Cette intensité est largement supérieure à l'intensité définie dans le protocole original de Huang et al. (2005) qui préconisaient une intensité de 80 % du seuil moteur actif. A l'inverse, 80 % du seuil moteur au repos paraît être une intensité très faible par rapport aux intensités classiquement utilisées pour les protocoles de rTMS 1 Hz, généralement supérieures ou égales au seuil moteur au repos. Les effets observés sont donc peut-être uniquement dépendants de l'intensité de stimulation (une sur-stimulation pour la cTBS et une sous-stimulation pour la rTMS 1 Hz). Nous avons donc réalisé une étude en utilisant des intensités de stimulation plus usuelles et

avons ciblé le CPFDL, la cible principale des stimulations rTMS dans le traitement de la dépression. Nous avons étudié l'effet des protocoles de stimulations classiques et rythmés avec un paradigme saccadique mixant prosaccades, antisaccades et non saccades et utilisant des visages exprimant une émotion de joie ou de tristesse (SPAN émotionnel). Nous avons utilisé un SPAN émotionnel car nos précédentes études ont mis en évidence une différence entre les performances de patients en dépression bipolaire et celles de sujets sains en fonction des valences émotionnelles des visages (annexe 8, voir également García-Blanco et al., 2013). Plus précisément, les patients en dépression commettent plus d'erreurs en AS pour les visages exprimant de la joie que pour les visages exprimant de la tristesse, alors que les sujets contrôles font plus d'erreurs pour les visages exprimant de la tristesse. Compte tenu du fait que cette étude prospective « sujets sains » se voulait « en miroir » de celles des patients, la neurostimulation du CPFDL était inhibitrice. Nous profitons de la présentation de cette étude pour spécifier plus en détails la méthodologie expérimentale.

Méthode

Participants

Vingt-quatre sujets (9 hommes, 15 femmes) âgés de 19 à 60 ans ($m = 26.7 \pm 9.8$ ans) ont été recrutés pour participer à cette étude. Tous avaient une vue normale ou corrigée, ne présentaient pas de pathologie psychiatrique ou neurologique patente et ne prenaient ni anxiolytiques, ni antidépresseurs, ni sédatifs, ni neuroleptiques. Tous ont été informés des risques potentiels liés à l'expérimentation en TMS et ont rempli un auto-questionnaire (annexe 1) de sélection à la rTMS (Lefaucheur et al., 2011) et à l'IRM (annexe 2), ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé avant la passation. L'intérêt scientifique, les modalités pratiques ainsi que les aspects éthiques de l'étude ont été validés par le CPP SUD EST V le 20/01/2014 et par l'ANSM le 28/02/2014 (ID RCB : 2013-A01734-41) et l'étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov (numéro : NCT02168413).

Déroulement de l'expérience

Le premier jour de l'expérience (J-3), l'IRM anatomique de chaque participant était acquise puis les participants réalisaient trois sessions du test saccadique (SPAN émotionnel). Trois jours plus tard (J0), les participants revenaient pour la première séance de neurostimulation (cTBS ou rTMS 1Hz), l'ordre des protocoles de stimulation était contrebalancé entre les

sujets. Trois sessions de SPAN émotionnel étaient effectuées : avant la stimulation du CPFDL (pré), juste après la stimulation (post) et trente minutes après la stimulation (post-30). Chaque participant revenait à J7, une semaine après la deuxième séance, et l'expérience se déroulait de la même façon avec le deuxième protocole de stimulation (cTBS ou rTMS) (Figure 18). Pour chaque jour de neurostimulation, pendant la pause entre les deux dernières passations de SPAN émotionnel, les participants restaient au calme dans un bureau et remplissaient des échelles de Lickert. Ces échelles étaient complétées afin de nous permettre d'étudier les possibles changements d'humeur des participants dus à la neurostimulation du CPFDL. Six caractéristiques thymiques étaient évaluées : malheureux/heureux, triste/joyeux, mou/tonique, calme/agité, morne/vivant, sérieux/souriant sur des échelles en 11 points [-5 ; 5], le « 0 » représentant un état identique après la stimulation par rapport à avant la stimulation (annexe 4).

Notons que la première séance de neurostimulation du CPFDL était précédée de stimulations du cortex moteur, afin de déterminer le hot spot et le seuil moteur (cf. procédure) du muscle ciblé (premier interosseux dorsal), au repos ou actif en fonction du protocole de stimulation défini, afin de déterminer l'intensité de stimulation du CPFDL. Lors de la deuxième séance de neurostimulation, nous repartions du hot sport défini la fois précédente, et évaluions le seuil moteur actif ou au repos juste avant la séance de stimulation. A la fin des trois jours d'expérience les participants recevaient une rémunération de 60 euros pour leur participation.

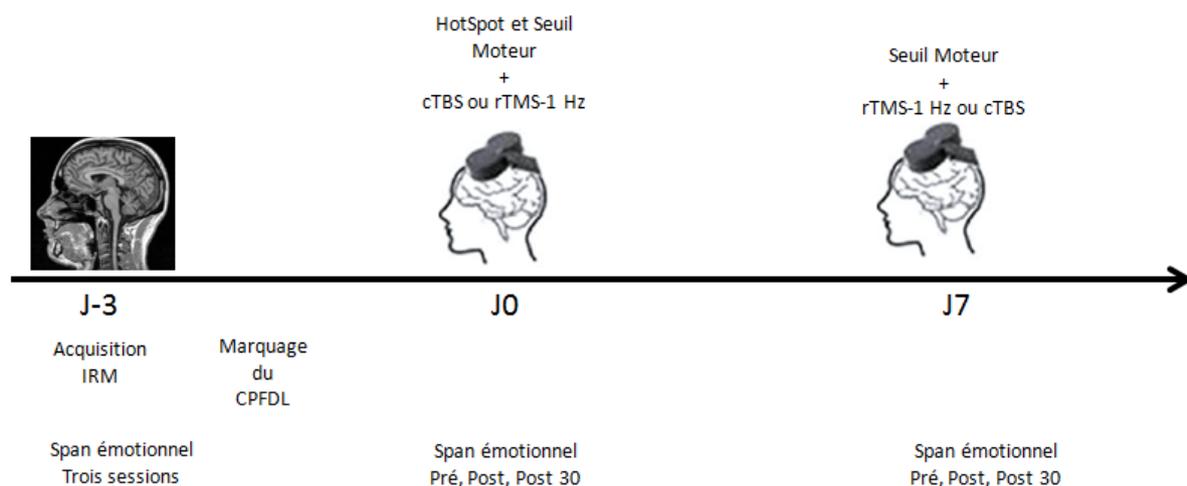


Figure 18 : Design expérimental de l'étude.

IRM Anatomique et marquage du CPFDL

L'acquisition des IRM anatomiques (Achieva 3.0 T TX, Philips, Netherlands) était réalisée sur la plateforme UMS IRMage. Les coordonnées MNI (Montreal Neurological Institute) du CPFDL (CPFDL gauche : -44, 41, 31 ; CPFDL droit : 41, 44, 30) étaient projetées sur l'IRM anatomique propre à chaque sujet en utilisant la transformation spatiale inverse réalisée selon la procédure de normalisation de SPM8.

Matériel TMS

Les stimulations appliquées sur le cortex moteur et sur le CPFDL étaient réalisées avec un système de neuronavigation (Localite) permettant de suivre sur un écran la position et l'orientation de la bobine de stimulation en temps réel par rapport à l'IRM anatomique de chaque sujet. Pour les stimulations du cortex moteur nous avons utilisé le stimulateur MagPro X100 (MagVenture®) comprenant deux générateurs (MagOption) et un système de refroidissement. Une bobine en huit (référence : MC-B65-HO-2) était maintenue par l'expérimentateur manuellement sur la tête des sujets, avec un feedback visuel de la position de la bobine sur l'IRM des sujets via l'interface de neuronavigation. Pour les stimulations du CPFDL, nous avons utilisé un robot d'assistance à la TMS (Axilum Robotics), maintenant une bobine en huit de diamètre 2*75 mm, connectée au stimulateur MagPro X100 (Figure 19). Le robot, piloté par le système de neuronavigation, présente l'avantage de s'adapter en temps réel et de façon très précise au moindre mouvement de la tête du sujet.

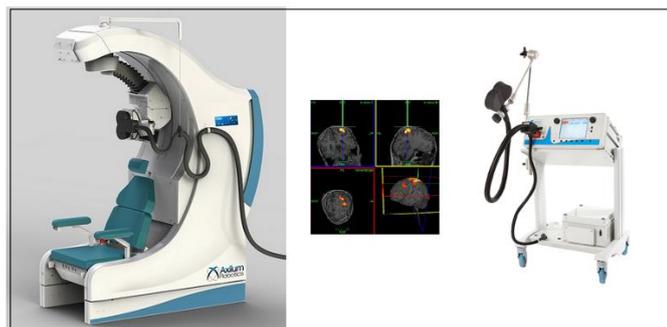


Figure 19 : Robot d'assistance à la TMS (Axilum Robotics) ; système de neuronavigation (Localite) ; stimulateur TMS (MagVenture).

Procédure

Après avoir confortablement installé les sujets dans un fauteuil, une référence est collée sur leur front, qui sera repérée par le système de neuronavigation. Trois électrodes auto-adhésives sont placées sur la main des sujets : une sur la partie proximale à l'intérieur de l'index, une autre entre le pouce et l'index et la troisième à l'extrémité du cubitus (électrode de référence). Cette configuration permet de recueillir les potentiels évoqués moteur (PEM) du premier muscle interosseux dorsal de la main controlatérale au cortex moteur stimulé. Durant la passation, les sujets positionnent leurs mains paumes vers le haut en relâchant au maximum leurs bras afin que le signal électromyographique soit optimal. Le recueil des PEM se fait grâce à un électromyographe (Dantec Keypoint portable) connecté à un ordinateur portable comprenant le logiciel Keypoint. La bobine de stimulation est maintenue par l'expérimentateur tangentiellement au crâne des sujets avec un angle de 45 ° par rapport à l'axe nasion-inion. La première étape consiste à déterminer le **hotspot**, c'est-à-dire la cible corticale optimale produisant le « meilleur » PEM du muscle ciblé (premier interosseux dorsal), en termes d'amplitude et de forme. La deuxième étape consiste à déterminer le **seuil moteur** au repos (ou actif en fonction du type de protocole). Nous disposons pour cette étape du logiciel Motor Threshold Assessment Tool (TMTAT 2.0) qui opérationnalise une procédure psychophysique de seuil adaptatif et permet d'estimer le seuil moteur en une trentaine d'essais adaptatifs (Awiszus & Borckardt, 2011). Le seuil moteur au repos est défini comme la plus petite intensité de stimulation générant un PEM d'au moins 50 μ V dans 50 % des cas. Le seuil moteur actif est défini quant à lui comme la plus petite intensité de stimulation permettant de générer un PEM d'au moins 200 μ V dans 50 % des cas lorsque le sujet exerce une contraction du muscle visé à 20 % de sa force de contraction maximale. La force du sujet est déterminée au préalable à l'aide d'un dynamomètre à main (modèle S216, Qubic system) couplé à une interface d'enregistrement de données Labpro (Vernier®), le tout relié à un ordinateur qui affiche en direct la force exercée sur le dynamomètre, en Newton. Une fois le seuil moteur actif ou au repos obtenu, les sujets passent ensuite sur le fauteuil du robot TMS qui positionne alors la bobine sur le CPFDL, préalablement défini sur leur IRM. Il est alors demandé aux participants de rester détendu pendant les stimulations cTBS ou rTMS 1 Hz.

Paramètres de stimulation

Le protocole de rTMS 1Hz est appliqué à une intensité de 100 % du seuil moteur au repos ; 990 pulses sont envoyés, soit une durée de stimulation de 17 minutes. Les stimulations du protocole de cTBS sont délivrées à une intensité de 80 % du seuil moteur actif, 990 pulses sont également envoyés pour une durée totale d'une minute et vingt secondes. Nous avons utilisé un ajustement de l'intensité de stimulation en fonction de la distance scalp/cortex de chaque sujet, ce qui permettait une neurostimulation théoriquement identique entre tous les sujets. Pour cela, chaque millimètre de différence de la distance scalp/cortex du CPFDL en moins ou en plus par rapport à la distance scalp/cortex du cortex moteur nécessite une augmentation ou une diminution de 2.8 % de l'intensité de la stimulation pour parvenir à une stimulation d'intensité équivalente à celle pratiquée au niveau moteur (Stokes et al., 2007). La formule appliquée pour obtenir l'intensité de stimulation pour le CPFDL selon la distance scalp/cortex (*AjustCPFDL%*) est la suivante :

$$\text{AjustCPFDL}\% = \text{CPFDL}\% - (2,8\% * (\text{D}_{\text{M1}} - \text{D}_{\text{CPFDL}})) ,$$

avec :

D_{CPFDL} = distance scalp/cortex du CPFDL (en mm)

D_{M1} = distance scalp/cortex de M1 (en mm)

$\text{CPFDL}\%$ = intensité de stimulation initiale correspondant à 120% du rMT ou 80 % de l'aMT.

Oculométrie - Matériel

L'expérience d'oculométrie se déroule dans une pièce obscurcie, calme et proche de la salle de TMS. Le participant est assis à 57 cm (1 cm = 1 degré angulaire) d'un écran d'ordinateur de 21 pouces, de résolution 1024 * 768 pixels et de fréquence 100 Hz. Les participants placent leur tête sur une mentonnière, et leur front est maintenu par un support permettant de minimiser les mouvements de tête durant l'expérience. Les mesures de mouvements oculaires sont effectuées par un oculomètre (EyeLink 1000, SR Research, Mississauga, Ontario, Canada) doté d'une résolution temporelle de 1000 Hz et d'une précision théorique de 0.5 °. Après avoir installé le participant, la mise au point de la caméra est effectuée, suivie d'une phase de calibration consistant à fixer successivement neuf points sur les bords de l'écran.

Oculométrie – Procédure

Chaque essai débute par un point blanc de fixation au centre de l'écran pendant 500 ms suivi d'un visage exprimant de la tristesse ou de la joie, encadré de rouge de vert ou de bleu, la couleur indiquant le type de saccade à réaliser (i.e., vert : PS, rouge : AS et bleu : NS). Le visage est présenté pendant 2500 ms et disparaît 200 ms avant l'apparition de l'indice (Gap, favorisant les saccades express). L'indice est un 0 entouré d'un cercle blanc flashé pendant 50 ms à 10° d'excentricité sur la gauche ou la droite de l'écran. L'enchaînement des stimuli propre à chaque essai est piloté par le regard. Une fois que le regard du participant est maintenu pendant au moins 10 ms dans la zone d'apparition de la cible, cette dernière apparaît sous la forme d'un 6 ou d'un 9 (ou d'un 0 dans le cadre des NS) dans un cercle blanc de 1.2 ° (Figure 20). Il est demandé au sujet, comme dans le SPAN classique, d'identifier oralement la cible à chaque essai. Huit visages issus de la base de données STOIC de Gosselin et al. (in press) (http://www.mapageweb.umontreal.ca/gosselif/sroyetal_sub.pdf) ont été sélectionnés : quatre visages d'hommes et quatre visages de femmes exprimant de la joie ou de la tristesse et Une fois le chiffre de la cible identifié, un nouvel écran gris apparaît pendant 1000 ms puis l'essai suivant commence.

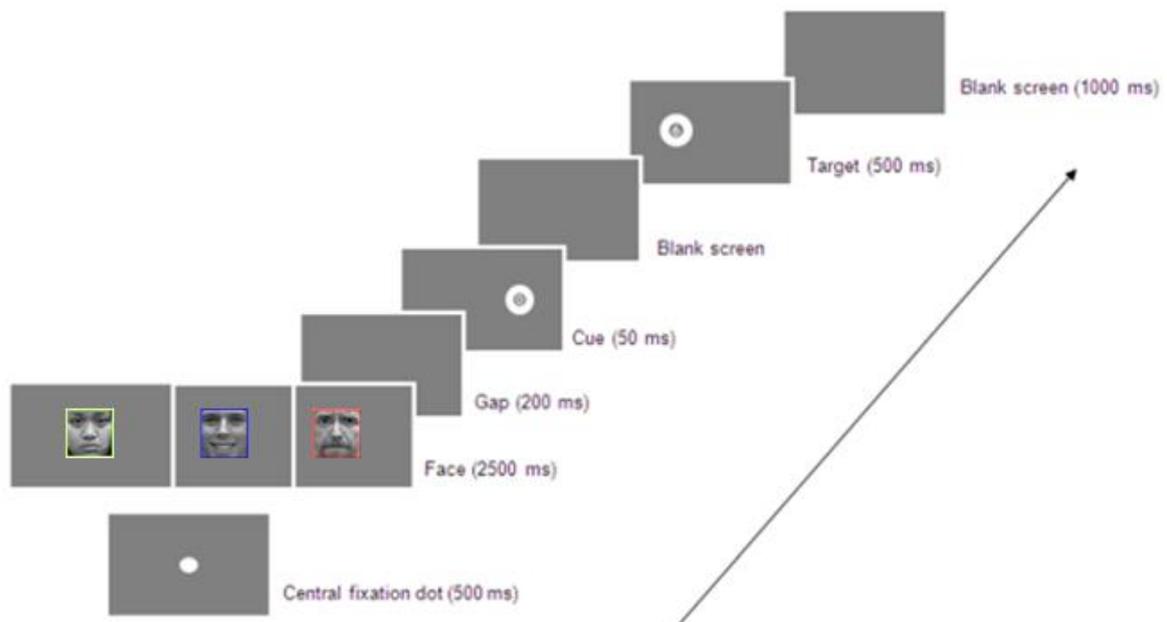


Figure 20 : Représentation du paradigme saccadique SPAN émotionnel.

Chaque session comporte 96 essais aléatorisés (60 AS, 24 PS, 12 NS), précédés de 20 essais d'apprentissage. Chaque session est réalisée trois fois : avant la stimulation (session pré-),

après la stimulation (session post-) et 30 minutes après la stimulation (session post-30), afin de pouvoir étudier la durée des post-effets de chaque protocole TMS. Le critère des trente minutes a été choisi en fonction de la littérature mettant en évidence que le post-effet de la rTMS durait moins de trente minutes, alors que celui de la cTBS s'étendait au-delà de trente minutes (Huang et al., 2005). Notons que lors du premier jour de passation sans stimulation du CPF DL, les sujets ont également réalisés trois sessions de SPAN émotionnel. Enfin, la phase d'entraînement n'était réalisée que lors de la première passation.

Variables mesurées et pré-traitement des données

Nous nous sommes intéressés comme dans les études précédentes aux latences des saccades correctement réalisées, en AS et en PS, et aux erreurs d'inhibition lors des AS et des NS, c'est-à-dire le fait de porter le regard sur l'indice plutôt que dans la position en miroir ou de le maintenir au centre de l'écran. Pour analyser les latences nous avons au préalable filtré les données brutes recueillies. Plus précisément, nous avons éliminé pour chaque sujet et pour chaque session toutes les latences inférieures à 70 ms. Cette valeur seuil, usuelle dans la littérature, permet de ne pas inclure dans les données les saccades dites d'anticipation. Nous avons également supprimé toutes les latences supérieures à 2 écarts-types de la moyenne.

Hypothèses

Nous attendons dans un premier temps un effet d'apprentissage, i.e., au niveau opératoire une diminution des latences et du taux d'erreurs en AS entre la première et la deuxième session (Chauvin, Guyader, Braun, Quetard, & Marendaz, 2011 ; Dyckman & McDowell, 2005).

Concernant l'effet des protocoles de neurostimulation inhibitrice du CPF DL, compte tenu du rôle de ce cortex dans le contrôle saccadique, nous attendons une dégradation des performances en AS et en NS en deuxième session (juste après la neurostimulation) par rapport à la première session (avant la stimulation), reflétée par une augmentation des latences en AS et du taux d'erreurs en AS et en NS. De plus, étant donné l'hypothèse selon laquelle la cTBS aurait un post-effet plus durable que la rTMS 1Hz, nous nous attendons à une normalisation des performances en session post-30 (30 minutes après la stimulation) pour la rTMS mais non pour la cTBS.

Résultats

Effet d'apprentissage :

Pour tester l'effet d'apprentissage, nous avons étudié l'évolution des performances lors des trois premières sessions (trois sessions de J-3) avec une ANOVA à mesures répétées en prenant en compte le facteur session à trois modalités. Le tableau 1 résume les indices de distribution (moyennes et erreurs standards) des latences et des erreurs des différents types de saccades en fonction de chacune des sessions, ainsi que les scores d'efficacité inverse (IES). L'analyse des latences en AS révèle un effet principal tendanciel de la session ($F(2,46) = 2.47 ; p = .09$). Les analyses, après correction par un test de Bonferroni, mettent en évidence une diminution tendancielle des latences à la deuxième session (246.82 ± 14.26 ms) par rapport à la première session (267.44 ± 13.10 ms) ($F(1,23) = 9.38 ; p = .10$).

Un sujet a été exclu de l'analyse des taux d'**erreurs en AS** car il présentait des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne). L'analyse ne montre pas d'effet principal de la session ($F(2,44) < 1$). Nous avons calculé un score de performance globale, appelé **score d'efficacité inverse**, regroupant les latences et le taux d'erreurs selon la formule suivante : $IES = \text{latences correctes en ms} / \text{taux d'essais réussis}$. Un sujet est exclu de l'analyse de l'IES et les résultats montrent un effet principal significatif de la session ($F(2,44) = 4.63 ; p = .02$). L'analyse post-hoc avec un test de Bonferroni met en évidence une amélioration des performances entre la session 2 (284.3 ± 21 ms) et la session 1 (317.3 ± 18 ms), ($F(1,22) = 10.3 ; p < .01$).

Nous avons réalisé une analyse subsidiaire sur les latences en PS et les erreurs en NS. Concernant **les latences en PS**, l'analyse menée sur les 24 sujets ne met pas en évidence d'effet principal de la session ($F(2,46) < 1$). Enfin, concernant le taux d'**erreurs en NS**, la condition de normalité n'étant pas respectée, nous avons réalisé un test non paramétrique, une ANOVA de Friedman, qui ne montre pas de différence entre les quatre sessions ($Chi-2 = 2.17 ; p = .34$).

Tableau 1 : Récapitulatif des moyennes et erreurs standards des latences et des erreurs en fonction du type de saccade et des sessions.

	Session 1	Session 2	Session 3
Latences en AS (ms)	267.4 ± 13.1	246.8 ± 14.3	260.1 ± 18.7
Erreurs en AS (%)	15.2 ± 0.02	13.7 ± 0.02	14.5 ± 0.02
IES en AS (ms)	317.3 ± 16.6	284.3 ± 14.9	295 ± 17.3
Erreurs en NS (%)	5.4 ± 0.02	2.7 ± 0.02	2.8 ± 0.01
Latences en PS (ms)	174.5 ± 12.7	180.1 ± 15	180.8 ± 15.3

En résumé, il y a bien, comme attendu, un effet d'apprentissage entre la première et la deuxième session sur les AS, avec une diminution des latences et du score d'efficacité inverse. Notons que nous n'avons pas observé d'effet de la position de l'indice (à gauche ou à droite du point de fixation), de la valence émotionnelle du visage (joyeux ou triste), que ce soit sur les latences en AS, sur les erreurs en AS ou sur les latences en PS ($F < 1$ quelles que soient les variables).

Effet du type de neurostimulation

Pour analyser l'effet de chaque protocole de neurostimulation du CPFDL, nous n'avons pas réalisé d'analyse globale car le nombre de variables rapporté au nombre d'observations induit une trop grande limite de la puissance statistique. Nous avons donc réalisé des tests t de Student comparant les sessions post-30 et post-stimulation à la session pré-stimulation.

Pour rappel, nous nous attendions ici à observer une dégradation des performances en AS reflétée par une augmentation des latences et du taux d'erreurs en AS, et donc du score d'efficacité inverse. Nous pensions également observer une augmentation des erreurs en NS. Le tableau 2 résume les indices de distribution (moyennes et erreurs standards) des latences et des erreurs des différents types de saccades en fonction de chacune des sessions, ainsi que le score d'efficacité inverse.

1. Latences en **AS**

Trois sujets ont été exclus car ils présentaient des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne).

- Effet de la cTBS : Les résultats ne révèlent aucune différence significative entre la session post-cTBS et la session pré-cTBS ($t(20) = -1.38$; $p = .18$), ni entre la session post-30 cTBS et la session pré-cTBS ($t(20) = -0.98$; $p = .34$).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Les latences ne diffèrent pas non plus entre la session post-rTMS et la session pré-rTMS ($t(20) = 0.42$; $p = .68$), ni entre la session post-30 rTMS et la session pré ($t(20) = 1.56$; $p = .14$) (cf. tableau 2 pour les latences spécifiques à chaque session).

2. Erreurs en AS

Deux sujets ont été exclus de l'analyse car ils présentaient des données aberrantes (s'écartant de plus de deux écart-type de la moyenne).

- Effet de la cTBS : Les résultats montrent significativement plus d'erreurs en session post-cTBS (14.1 ± 0.03 %) qu'en session pré-cTBS (11.1 ± 0.02 %) ($t(21) = -2.78$; $p = .01$), et plus d'erreurs en session post-30 cTBS ($13.9 \pm .03$ %) qu'en session pré-cTBS ($t(21) = 2.13$; $p = .04$) (Figure 21).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Aucune différence significative n'est observée pour les sessions post-rTMS et post-30 rTMS par rapport à la session pré-rTMS ($t(21) = 0.57$; $p = .57$; $t(21) = 0.12$; $p = .90$) (Figure 21).

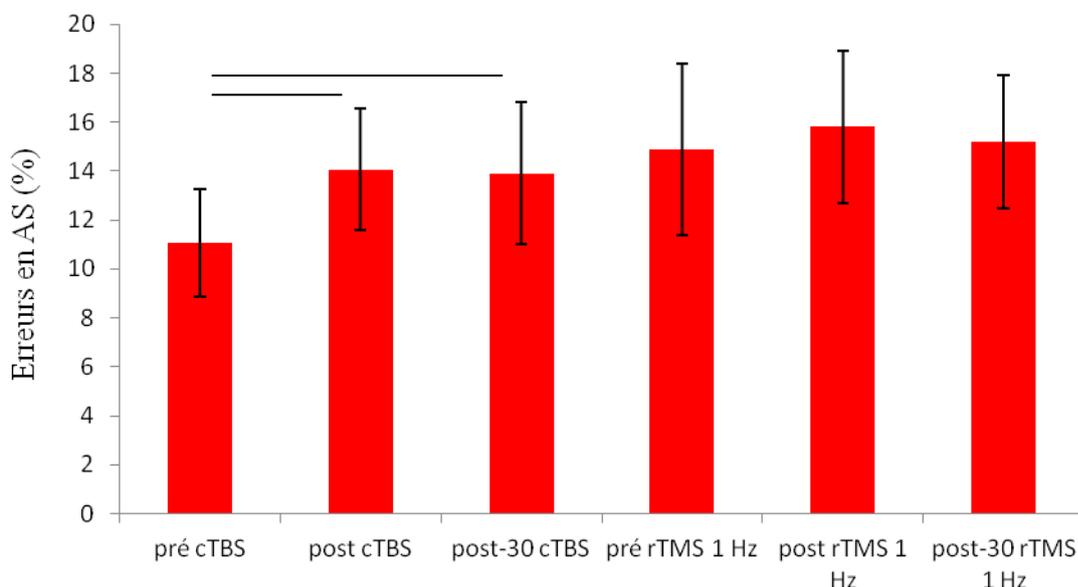


Figure 21 : Pourcentage d'erreurs en AS en fonction de la session (pré, post et post-30) et du type de stimulation (cTBS et rTMS 1 Hz). Les barres d'erreurs représentent l'erreur standard.

3. Score d'efficacité inverse en AS

Trois sujets ont été exclus pour des données s'écartant de plus de deux écarts-type de la moyenne.

- Effet de la cTBS : Les résultats des tests t montrent une différence tendancielle pour la session post-cTBS (253.9 ± 10.7 ms) par rapport à la session pré-cTBS (236.2 ± 7.9 ms) ($t(20) = -1.8$; $p = .08$). Nous n'avons pas trouvé de différence entre la session post-30 cTBS (249.2 ± 6.9 ms) et la session pré-cTBS ($t(20) = -1.6$; $p = .12$).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Les résultats ne montrent pas de différence entre la session post-rTMS (254.1 ± 16.2 ms), la session post-30 rTMS (240.7 ± 10.8 ms) par rapport à la session pré (251.4 ± 10.5 ms) (respectivement, $t(20) = -0.29$; $p = .77$, $t(20) = 1.37$; $p = .18$).

4. Latences en PS

- Effet de la cTBS : L'analyse n'a pas mis en évidence de différence entre les sessions post-cTBS, post30-cTBS par rapport à la session pré-cTBS (respectivement, $t(22) = -0.65$; $p = .52$, $t(22) = 0.10$; $p = .91$).

- Effet de la rTMS 1 Hz : Les résultats ne montrent pas de différences entre la session post-rTMS, la session post30-rTMS par rapport à la session pré-rTMS (respectivement, $t(22) = -0.14$; $p = .88$, $t(22) = -0.16$; $p = .87$).

5. Erreurs en NS

Enfin, contrairement à notre hypothèse de départ, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence sur le taux d'erreurs en NS que ce soit pour la cTBS ou la rTMS 1 Hz.

Tableau 2 : Récapitulatif des moyennes et erreurs standards des latences et des erreurs pour les différents types de saccades, en fonction des sessions et du type de stimulation.

	Stimulation rTMS 1 Hz			Stimulation cTBS		
	Session Pré	Session Post	Session Post30	Session Pré	Session Post	Session Post30
Latences en AS (ms)	206.3 ± 9.3	204.2 ± 8.6	199.8 ± 8.8	205.4 ± 8.2	214.3 ± 9.6	211.2 ± 7.4
Erreurs en AS (%)	14.9 ± 3.5	15.8 ± 3.1	15.2 ± 2.7	11.06 ± 2.2	14.07 ± 2.5	13.9 ± 2.9
IES en AS (ms)	251.4 ± 10.5	254.1 ± 16.2	240.7 ± 10.8	236.2 ± 7.9	253.9 ± 10.7	249.2 ± 6.9
Latences en PS (ms)	164.1 ± 16.7	166.4 ± 18.3	166.4 ± 20.4	166 ± 15.7	170.3 ± 16	165.4 ± 17.1
Erreurs en NS (%)	3.5 ± 1.8	3.4 ± 1.8	3.1 ± 1.9	1.8 ± 0.7	2.8 ± 1.5	2.1 ± 0.9

Par ailleurs, durant les passations, nous avons constaté que les participants faisaient, de façon inattendue, davantage d'erreurs en PS après les neurostimulations. Nous avons donc analysé les taux d'**erreurs en PS**.

-Effets de la cTBS : Les participants font effectivement significativement plus d'erreurs en PS en session post-cTBS (28.3 ± 3.5 %) qu'en session pré-cTBS (21.5 ± 2.8 %) ($t(23) = -2.3$; $p = .03$) ; on retrouve également l'augmentation à la session post30-cTBS (28.8 ± 3.7 %) par rapport à la session pré-cTBS ($t(23) = -2.35$; $p = .03$).

-Effets de la rTMS 1 Hz : les résultats ne montrent pas d'augmentation du taux d'erreurs entre la session post-rTMS (27.8 ± 2.8 %) et la session pré-rTMS (22.8 ± 3.4 %) ($t(23) = -1.59$; $p = .12$), mais une augmentation tendancielle entre la session post30-rTMS (29.1 ± 3.5) et la session pré-rTMS ($t(23) = -1.88$; $p = .07$) (Figure 22).

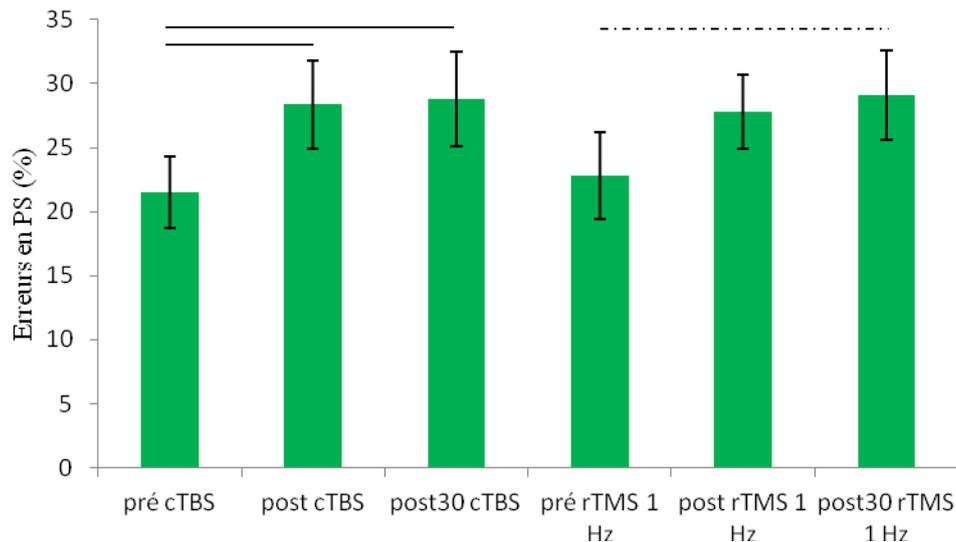


Figure 22 : Pourcentage d’erreurs en PS en fonction du type de stimulation (cTBS et rTMS 1 Hz) et de la session (pré, post et post30). Les barres d’erreurs représentent l’erreur standard.

Concernant l’humeur, l’analyse des données obtenues aux échelles de Lickert n’a pas mis en évidence de changement d’état thymique entre après et avant la séance de neurostimulation.

En résumé : La stimulation cTBS provoque une dégradation des performances reflétée par une augmentation du taux d’erreurs en AS ainsi qu’en PS. Cette augmentation est présente juste après la stimulation et perdue à la session réalisée trente minutes après la stimulation. La stimulation rTMS provoque une augmentation tendancielle du taux d’erreurs en PS trente minutes après la stimulation.

Discussion :

Cette expérience prospective a montré une augmentation du taux d’erreurs en AS après la stimulation cTBS qui semble perdurer jusqu’à trente minutes après la stimulation. Ce résultat, bien qu’en accord avec les résultats de Nyffeler et al. (2006) et ceux d’Huang et al. (2005) est à considérer avec précaution. Nous aborderons cinq points de discussion

1. Biais de performance lors de la session pré-cTBS

Le taux d’erreurs lors de la session pré-cTBS est de 11 % alors que pour les autres sessions (trois premières sessions de J-3 ou session pré-rTMS), le taux d’erreurs moyen est d’environ 14 % (cf. tableau 1 et 2). Nous pourrions penser que cette performance pourrait être due à un

effet d'apprentissage, mais l'ordre des stimulations entre la cTBS et la rTMS était contrebalancé entre les sujets.

2. Taux d'erreurs en PS

Nous avons mis en évidence une augmentation du taux d'erreurs en PS obtenues juste après la stimulation cTBS et perdurant trente minutes après la stimulation cTBS, de même une augmentation tendancielle de ce taux trente minutes après la stimulation rTMS. De prime abord cet effet peut paraître surprenant car, comme nous l'avons vu, la réalisation de PS réflexe ne repose pas sur l'activation du CPFDL mais du FEF. Dans les expériences que nous avons réalisées précédemment, les participants faisaient très peu d'erreurs en PS (environ 4 %), alors que dans cette étude le taux d'erreurs est d'environ 20 % avant même la stimulation du CPFDL. La différence entre cette étude et nos études précédentes réside dans la proportion de PS. En effet, alors qu'habituellement nous utilisons une répartition identique des PS et des AS, nous avons ici modifié ces proportions (25 % de PS vs. 62.5 % d'AS). Nous avons choisi d'augmenter la proportion d'AS afin d'optimiser cette mesure pour tester au mieux à notre hypothèse selon laquelle la réalisation d'AS serait perturbée par la stimulation inhibitrice du CPFDL. Mais il semble que cette modification de probabilité d'apparition de PS et d'AS ait modifié les processus en jeu dans la réalisation d'une PS correcte, qui demande alors un contrôle exécutif plus important, les PS devenant un élément statistiquement rare à prendre en compte (Casey et al., 2001). Cette hypothèse pourrait expliquer (i) le taux d'erreurs en PS plus important dans cette étude que dans nos études précédentes et (ii) l'augmentation des erreurs en PS après la stimulation inhibitrice du CPFDL.

3. Interaction entre hémisphère stimulé et position de l'indice sur l'écran

Nous nous attendions à trouver une interaction entre l'hémisphère stimulé et la position de l'indice, comme observé dans l'étude Dep-Bip, ce qui n'est pas le cas. Ici, une seule session de stimulation était réalisée, alors que dans l'étude Dep-Bip nous avons moyenné les performances de toutes les premières sessions. Il est donc possible que nous ayons manqué de la puissance statistique nécessaire pour pouvoir observer un effet latéralisé de la stimulation du CPFDL en fonction de la position de l'indice.

4. Manque d'une stimulation placebo

Une des critiques principales de cette étude est que nous n'avions pas de stimulation placebo. En effet, des problèmes d'ordre technique ont fait que nous ne disposions pas de la bobine placebo au moment de l'expérience. Nous allons poursuivre cette étude en ajoutant une condition placebo, afin de tester si l'augmentation des erreurs est réellement due à la stimulation et non, par exemple, à un effet de fatigue.

5. Ajustement de l'intensité en fonction de la distance scalp/cortex propre à chaque sujet

Dans cette étude, une des nouveautés par rapport aux études neurocognitives réalisées sur des sujets sains et par rapport aux études cliniques utilisant la rTMS comme traitement de la dépression, est la prise en compte de la distance scalp/cortex propre à chaque sujet. Cet ajustement permet de réaliser des intensités de stimulations théoriquement identiques d'un sujet à l'autre. D'une façon générale, cet ajustement a conduit à diminuer les intensités de neurostimulation, et donc à stimuler à une intensité moindre que la majorité des études.

Nous allons donc poursuivre cette étude en utilisant un plan inter-sujet qui nous permettra (i) de conserver les résultats des 24 sujets ayant déjà réalisé l'expérience en considérant uniquement leurs performances à la première session de stimulation, et (ii) d'ajouter la condition placebo qui nous permettra de conclure sur la supériorité ou non de la stimulation cTBS par rapport à la stimulation rTMS 1 Hz lorsque le CPFDL est ciblé.

IV. Conclusion Générale sur les performances saccadiques

En conclusion de ce chapitre, nous avons pu mettre en évidence que les performances saccadiques, notamment en AS, sont un outil pertinent (i) pour différencier les performances de patients bipolaires de celles de sujets sains, (ii) pour objectiver les améliorations thymiques de patients en dépression, et (iii) semble-t-il, pour objectiver l'efficacité de protocoles de stimulation rTMS ciblant le CPFDL.

Nous avons proposé que l'excitabilité corticale, via notamment les mesures d'inhibition/facilitation intracorticale et de période de silence cortical, puissent également constituer un biomarqueur de la dépression, compte tenu que ces mesures sont un reflet de la neurotransmission GABA/glutamate également impliquée dans la dépression. Cette hypothèse est discutée et testée dans la partie suivante.
