



**HAL**  
open science

# L'oculométrie et l'excitabilité corticale comme outils d'étude de la cure rTMS dans la dépression sévère pharmaco-résistante.

Jennifer Malsert

► **To cite this version:**

Jennifer Malsert. L'oculométrie et l'excitabilité corticale comme outils d'étude de la cure rTMS dans la dépression sévère pharmaco-résistante.. Neurosciences. Université de Grenoble, 2010. Français. NNT: . tel-00795719

**HAL Id: tel-00795719**

**<https://theses.hal.science/tel-00795719>**

Submitted on 28 Feb 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Laboratoire de Psychologie & NeuroCognition – CNRS UMR 5105  
Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement

## THÈSE

Présentée par Jennifer MALSERT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : Sciences cognitives, Psychologie et Neurocognition

Arrêté ministériel : 7 août 2006

# L'oculométrie et l'excitabilité corticale comme outils d'étude de la cure rTMS dans la dépression sévère pharmaco-résistante.

Sous la direction des Professeurs Christian Marendaz et Thierry Bougerol.

Thèse soutenue publiquement le 29 octobre 2010, devant le jury composé de :

M. Démonet Jean-François	DR INSERM, Toulouse	Président du jury
M. Haffen Emmanuel	PU-PH, Besançon	Rapporteur du jury
M. Müri René	PU-PH, Berne, Suisse	Rapporteur du jury
M. Valéro-Cabre Antoni	CR CRICM, Paris	Membre du jury
M. Bougerol Thierry	PU-PH, Grenoble	Membre du jury
M. Marendaz Christian	Professeur, Grenoble	Membre du jury





# RÉSUMÉ

---

Ce travail de thèse a pour objectif d'aider à la compréhension neuropathophysiologique des troubles de l'humeur. Les nombreuses études s'intéressant à ce type de pathologie font face à un manque d'outil objectif de catégorisation de la maladie et donc à des difficultés dans le diagnostic différentiel. Les modifications neurofonctionnelles sont majoritairement basées sur deux modèles : le modèle de l'hypofrontalité, qui explique l'état dépressif par une diminution de l'activité des zones corticales frontales et une augmentation de celle des régions sous-corticales ; et le modèle de l'asymétrie interhémisphérique, intégré aux théories sur la latéralisation des émotions, qui fait du déséquilibre fonctionnel interhémisphérique (hémisphère droit plus actif que le gauche) le corrélât neurologique aux troubles de l'humeur. Malgré tous les efforts d'élimination de biais méthodologiques les chercheurs ne trouvent pas de consensus. Le but de cette recherche est de trouver des indicateurs objectifs du trouble dépressif par des techniques psychophysiques (oculométrie) et neurophysiologiques (excitabilité corticale). Nous avons donc suivi des patients recevant des traitements pharmacologiques ou des cures de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) afin d'observer les effets de ces derniers et de voir si des déséquilibres, qu'ils soient intra- ou inter-hémisphériques, peuvent être mis en évidence et alors aider dans le choix du traitement. Nos résultats mettent en évidence la variabilité interindividuelle qui suppose que chaque patient peut présenter une pathophysiologie différente. Par ailleurs, le suivi de patients bipolaires dans les différentes phases thymiques suggère une inversion des déficits entre les phases maniaques et dépressives. Plusieurs corrélats pourraient donc engendrer une humeur dépressive et le choix d'une cure rTMS latéralisée pourrait être guidée par les modifications observées.

## **ABSTRACT**

This doctoral thesis aims at understanding the neuropathophysiologic correlates in mood disorders. Several studies working on these pathologies face the lack of objective tools in disease classification and therefore difficulties in differential diagnosis. Neurofunctional changes are mainly based on two models: the frontal hypometabolism, explaining depressive state by a decrease activity in frontal cortical areas and an enhancement in subcortical areas; and an interhemispheric asymmetry model dependent on lateralized emotion theories where interhemispheric imbalance (right hemisphere more active than left) should be the mood disorder correlate. Despite all attempts to eliminate methodological bias, researchers did not find consensus. The aim of this research is to find objective tools about mood disorder with psychophysical (oculometry) and neurophysiological (cortical excitability) techniques. Therefore, we followed patients who received pharmacological medication or transcranial magnetic stimulation (TMS) therapies to observe the effects and to see if intra- or inter-hemispheric unbalances could be demonstrated and then to guide in therapeutic choice. Our results showed the interindividual variability and supposed that each patient could present a specific pathophysiology. In addition, the follow-up for bipolar patients in the different mood states suggests an impairment inversion between maniac and depressive phases. Several deficiencies could engender depressive mood and the choice of target in rTMS therapy could be guided by an objective observation of these deficits.



# TABLE DES MATIÈRES

---

LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES TABLEAUX .....	xiv
INDEX DES ABREVIATIONS .....	xv
INTRODUCTION .....	1
PROBLEMATIQUE .....	4
<b>CHAPITRE 1. LA DEPRESSION.....</b>	<b>5</b>
1.1. La maladie .....	5
1.2. Les hypothèses neurophysiologiques .....	6
1.2.1. Les neurotransmetteurs .....	6
1.2.2. Neuropathophysiologie .....	8
1.2.3. Cortex préfrontal dorsolatéral et dépression.....	11
1.2.4. L'asymétrie interhémisphérique .....	13
1.2.5. Le déficit interhémisphérique .....	14
1.3. Le diagnostic et les traitements.....	15
1.3.1. Le problème de subjectivité du diagnostic.....	15
1.3.2. Choix du traitement et efficacité.....	16
<b>CHAPITRE 2. LA TMS ET LES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DANS LA DEPRESSION.....</b>	<b>18</b>
2.1. Les différentes alternatives thérapeutiques.....	18
2.2. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) .....	19
2.2.1. Principe .....	19
2.2.2. Paramètres de stimulation dans la dépression .....	20
2.2.2.1. Site de stimulation.....	21
2.2.2.2. Intensité.....	22
2.2.2.3. Fréquence.....	22
2.2.2.4. Autres paramètres.....	22
2.2.3. Efficacité de la rTMS dans la dépression .....	23
EXPERIMENTATIONS.....	27
<b>CHAPITRE 1. RECHERCHE D'OUTILS DIAGNOSTIQUES .....</b>	<b>28</b>
1.1. Objectifs de la thèse.....	28
1.2. L'oculométrie .....	29

1.3.	Excitabilité corticale .....	30
<b>CHAPITRE 2.</b>	<b>OCULOMETRIE.....</b>	<b>32</b>
2.1.	Revue de questions.....	32
2.2.	Hypothèses.....	34
2.3.	Expérimentations.....	35
2.3.1.	Méthodologie générale en oculométrie.....	35
2.3.2.	Etudes 1 : Effet de la consigne d'identification en oculométrie .....	37
2.3.2.1.	Etude 1A : Effet de l'instruction en PS, AS et PS volontaires. ....	37
2.3.2.2.	Etude 1B : Effet d'identification chez un patient agnosique et alexique. ....	45
2.3.2.3.	Discussion générale de l'effet d'identification .....	50
2.3.3.	Etude 2 : Paradigme mixte chez les patients déprimés en cure rTMS.....	51
2.3.3.1.	Hypothèses opérationnelles.....	51
2.3.3.2.	Méthodologie du paradigme mixte.....	52
2.3.3.3.	Résultats : effet de la cure rTMS .....	56
2.3.3.4.	Discussion .....	60
2.3.4.	Etude 3 : Suivi de l'effet de la cure rTMS dans le cadre d'un PHRC .....	63
2.3.4.1.	Hypothèses .....	63
2.3.4.2.	Méthodes.....	63
2.3.4.3.	Résultats .....	72
2.3.4.4.	Pouvons-nous prédire la réponse à la cure ? .....	91
2.3.4.5.	Discussion .....	95
2.3.5.	Etude 4 : Test de l'apport de la consigne mixte .....	97
2.3.5.1.	Hypothèses opérationnelles.....	97
2.3.5.2.	Méthode .....	97
2.3.5.3.	Résultats .....	99
2.3.5.4.	Discussion .....	105
2.4.	Discussion des paradigmes d'oculométrie .....	107
<b>CHAPITRE 3.</b>	<b>EXCITABILITE CORTICALE.....</b>	<b>110</b>
3.1.	Revue de questions.....	110
3.1.1.	Les différentes mesures.....	110
3.1.1.1.	Le seuil moteur (Motor Threshold, MT) .....	112
3.1.1.2.	Niveau de référence des PEMs (Baseline).....	112
3.1.1.3.	Période de silence cortical (CSP) .....	113
3.1.1.4.	Doubles stimulations : facilitation et inhibition corticales.....	115

3.1.2.	Effet de cure rTMS sur l'excitabilité corticale.....	118
3.1.2.1.	Effet de la rTMS à basse fréquence (1 Hz) .....	118
3.1.2.2.	Effet de la rTMS haute fréquence (supérieure à 1 Hz).....	119
3.1.3.	Modification de l'excitabilité corticale dans la dépression .....	120
3.2.	Hypothèses opérationnelles .....	122
3.3.	Expérimentations en Excitabilité Corticale .....	122
3.3.1.	Méthodologie générale en excitabilité corticale.....	122
3.3.1.1.	Matériel .....	122
3.3.1.2.	Technique .....	123
3.3.1.3.	Les différentes mesures .....	124
3.3.1.4.	Variables expérimentales .....	126
3.3.2.	Etude 1 : Effet de la dépression sur l'excitabilité corticale .....	128
3.3.2.1.	Hypothèses opérationnelles.....	128
3.3.2.2.	Sujets .....	128
3.3.2.3.	Analyses et résultats : Effet de la dépression.....	128
3.3.2.4.	Discussion .....	131
3.3.3.	Etude 2 : Etude longitudinale de patients traités par cure rTMS.....	132
3.3.3.1.	Hypothèses opérationnelles.....	132
3.3.3.2.	Sujets .....	132
3.3.3.3.	Analyses et résultats.....	133
3.3.3.4.	Discussion .....	145
3.3.4.	Etude 3 : évaluation longitudinale chez des patients bipolaires.....	146
3.3.4.1.	Hypothèses opérationnelles.....	146
3.3.4.2.	Sujets .....	147
3.3.4.3.	Analyses et résultats.....	147
3.3.4.4.	Discussion sur l'excitabilité corticale chez les patients bipolaires .....	157
3.4.	Discussion des études d'excitabilité corticale .....	158
	DISCUSSION GENERALE.....	160
	<b>1. RESUMES ET INTERPRETATIONS DES PRINCIPAUX RESULTATS.....</b>	<b>161</b>
1.1.	Oculométrie .....	161
1.2.	Excitabilité corticale .....	163
	<b>2. LIEN ENTRE EXCITABILITE CORTICALE ET PERFORMANCES EN OCULOMETRIE.....</b>	<b>166</b>
2.1.	Intérêt d'une interprétation commune des 2 mesures .....	166
2.2.	Patients et résultats .....	167



2.2.1. Patients bipolaires .....	167
- Patient MV.....	167
- Patient BT .....	168
2.2.2. Patient PHRC : JMC .....	170
2.3. Discussion des liens entre les outils de mesure et les troubles de l'humeur .....	171
<b>3. DISCUSSION GENERALE DES DIFFERENTS RESULTATS .....</b>	<b>172</b>
<b>4. PERSPECTIVES .....</b>	<b>175</b>
4.1. Poursuite des suivis de patients.....	175
4.2. Couplage EEG et oculométrie .....	175
4.3. Couplage TMS et oculométrie .....	176
4.4. Couplage TMS et EEG associé l'oculométrie.....	176
4.5. Intérêts et objectifs des couplages .....	177
CONCLUSION .....	181
REFERENCES.....	185
ANNEXES .....	215
Annexe I : Marendaz, C., Guyader, N., Malsert, J. (2007). « Ce que l'œil nous dit du cerveau » Fonctions exécutives, saccades oculaires & Neuropsychologie-Neuropsychiatrie. <i>Revue de Neuropsychologie</i> , 17(1), 1-35.....	216
Annexe II : Guyader, N., Malsert, J., Marendaz, C. (2010). Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades. <i>Psychological Research</i> , 74, 12-20.....	251
Annexe III : Guyader, N., Malsert, J., Peyrin, C., Charnallet, A., Marendaz, C. (Soumis) Identifying targets reduces saccades latencies even for an agnostic/alexia patient. ....	260
Annexe IV : Synthèse des études utilisant les tâches d'antisaccades dans différentes pathologies. Le nombre de sujets contrôles et leurs classes d'âge sont indiqués. Les taux d'erreurs des patients (colonne de droite) peuvent être comparés aux taux des sujets contrôles. <i>D'après Everling et Fischer, 1998.</i> .....	282
Annexe V : Informations complémentaires sur les patients inclus dans les différentes études. ....	283
Annexe VI : Publications.....	287

# LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Diagramme des interactions neuronales hypothétiques dans le cortex préfrontal médial et rôle du GABA dans une théorie neurochimique de la dépression. <i>D'après Petty, 1995.</i> .....	8
Figure 2 : Modèle de modifications pathophysiologiques dans la dépression et les troubles bipolaires. <i>D'après Savitz &amp; Drevets, 2009.</i> .....	10
Figure 3 : Modèle de Mayberg de dérégulation cortico-limbique (dorsal-ventral). <i>D'après Seminowicz et al, 2004.</i> .....	12
Figure 4: Diagramme des voies neuronales en fonction des traitements. <i>D'après Seminowicz et al, 2004.</i> .....	17
Figure 5: schématisation du déroulement temporel des stimulations en rTMS hautes et basses fréquences. ....	23
Figure 6 : Stimuli utilisés dans les tâches Identification-Localisation .....	35
Figure 7: Représentation schématique des paradigmes de PS et d'AS .....	39
Figure 8 : Latences (SRTs) en fonction de l'instruction de la tâche (Id/Loc), de la condition Gap (Gap/Overlap) et du type de saccade (PS/AS).....	40
Figure 9 : Paradigme de PS volontaires (PSV) ici présenté dans pour la condition Gap et en identification. ....	42
Figure 10 : Latences moyennes et erreurs standard en fonction de l'instruction de la tâche (Id/Loc) et de la condition Gap (Gap/Overlap) dans la tâche de PSV. ....	43
Figure 11: Paradigme de PS.....	46
Figure 12: Latences moyennes (SRT) et erreurs standard des sujets contrôles et du patient JPM en fonction de l'instruction de la tâche (Identification/Localisation) et du champ visuel de présentation de la cible (Gauche/Droit) dans la première session. ....	48
Figure 13: Latences moyennes (SRT) et erreurs standard du patient JPM en fonction de l'instruction de la tâche (Identification/Localisation) et du champ visuel de présentation de la cible (Gauche/Droit) dans la 2 <sup>nd</sup> e session. ....	48
Figure 14 : Implication des zones frontales (CPFDL et FEF) lors de la réalisation d'une AS (ici lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel gauche) .....	52
Figure 15 : Représentation schématique du paradigme mixte.....	54
Figure 16 : Exemple de résultats pour 2 patients : Erreurs en AS.....	59
Figure 17 : Schéma de la boucle neuronale impliquée dans la réalisation d'antisaccade. ....	60
Figure 18: Erreurs d'inhibition et saccades incorrectes en AS. Exemple de 2 types de résultats. ....	62
Figure 19 : Schéma du PHRC multicentrique en bras parallèles. ....	64
Figure 20: Principales structures cérébrales impliquées dans les mouvements oculaires. <i>d'après Munoz &amp; Everling, 2004.</i> .....	68
Figure 21 : Paradigme d'AS en identification du PHRC (Ici en condition Gap).....	70
Figure 22 : Paradigme de PSV identification du PHRC (Ici en condition Overlap).....	70
Figure 23 : Evolution des latences en AS en fonction du champ visuel de présentation du premier stimulus (CV) chez le patient CD. ....	74

Figure 24 : Evolution des erreurs en AS en fonction du champ visuel de présentation du premier stimulus (CV) chez le patient CD. ....	74
Figure 25 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du premier stimulus chez la patiente CC. ....	75
Figure 26 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du premier stimulus chez la patiente CC. ....	76
Figure 27 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez la patiente AP. ....	77
Figure 28 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez la patiente AP. ....	78
Figure 29 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez la patiente ND. ....	79
Figure 30 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez la patiente ND. ....	80
Figure 31 : Evolution des latences et des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez la patiente BB. ....	81
Figure 32 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez le patient AM. ....	82
Figure 33 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez le patient AM. ....	83
Figure 34 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez le patient JMC. ....	84
Figure 35 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez le patient JMC. ....	84
Figure 36 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1 <sup>er</sup> stimulus chez la patiente AMR. ....	85
Figure 37 : Latences des sujets contrôles en AS en fonction du champ visuel de présentation du Cue et au cours des 4 passations. ....	86
Figure 38 : Taux d'erreurs des sujets contrôles en AS en fonction du champ visuel de présentation du Cue et au cours des 4 passations. ....	87
Figure 39 : Latences en PSV en fonction du CV chez les patients inclus dans le PHRC. ....	88
Figure 40 : Erreurs moyennes de production de PSV chez les patients du PHRC en fonction du CV d'exécution de la saccade. ....	89
Figure 41 : Corrélation entre les scores aux échelles de dépression (HDRS, MADRS et Beck) et les latences, les erreurs d'inhibition ou les AS incorrectes chez les patients du PHRC. ....	91
Figure 42 : Latences en AS en fonction de la rémission ou non des patients au cours de la phase aiguë. ....	91
Figure 43 : Pourcentages d'erreurs en AS en fonction de la rémission ou non des patients au cours de la phase aiguë. ....	92
Figure 44 : Pourcentages d'erreurs d'inhibition en AS chez les patients répondeurs et non répondeurs en fonction du champ visuel de présentation du Cue. ....	93

Figure 45 : Evolution des latences dans chaque champ visuel et des asymétries pour les patients non répondeurs et répondeurs.....	94
Figure 46 : Evolution des pourcentages d'erreurs en AS dans chaque champ visuel et des asymétries pour les patients non répondeurs et répondeurs.....	95
Figure 47 : Schéma du paradigme mixte par indiçage couleur en identification.....	98
Figure 48: Latences et erreurs des patients déprimés dans le paradigme mixte.....	99
Figure 49: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez le patient CD.....	100
Figure 50: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez la patiente CC.....	101
Figure 51: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez la patiente ND.....	101
Figure 52: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez la patiente AP.....	102
Figure 53: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez le patient AM.....	102
Figure 54: Latences en AS et PS du paradigme mixte chez des patients BP dans les différentes phases thymiques.....	104
Figure 55: Taux d'erreurs d'inhibition en AS, NS et PS dans le paradigme mixte chez des patients BP dans les différentes phases thymiques.....	104
Figure 56 : Enregistrement myographique d'une période de silence.....	114
Figure 57 : Facilitation et inhibition corticale par TMS double-pulse en fonction de l'ISI. <i>D'après Kujirai et al, 1993.</i> .....	115
Figure 58 : TMS Mag Pro X100 et enregistrement des PEM avec Nemus.....	123
Figure 59 : Présentation des seuils moteurs (RMT) et des amplitudes moyennes de PEMs pour une stimulation à 120% RMT (Baseline) par groupe avec erreur standard (ES).....	129
Figure 60 : Modifications de l'amplitude des PEMs de base et erreur standard (ES) en double stimulation impliquant les mécanismes d'inhibition et de facilitation intracorticales pour des ISI de 2, 4, 10 et 15 ms.....	129
Figure 61 : Durée en millisecondes de la période de silence (CSP) et ES, par groupe et pour chaque hémisphère, induite par une stimulation lors d'une contraction volontaire.....	130
Figure 62 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient AM au cours de la cure et chez les contrôles.....	134
Figure 63 : Amplitude (en $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) chez le patient AM au cours de la cure et les contrôles.....	135
Figure 64 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) en double stimulation chez le patient AM au cours de la cure et les contrôles.....	135
Figure 65 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient JMC au cours de la cure et chez les contrôles.....	137
Figure 66 : Amplitude (en $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120 % du RMT) chez le patient JMC au cours de la cure et les contrôles.....	138
Figure 67 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) en double stimulation chez le patient JMC au cours de la cure et les contrôles.....	139
Figure 68 : Durée de la période de silence (CSP) après stimulation à 120 et 140% du RMT chez le patient JMC au cours de la cure et les contrôles.....	139

Figure 69 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez la patiente CC au cours de la cure et chez les contrôles. ....	142
Figure 70 : Amplitude (en $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) chez la patiente CC au cours de la cure et les contrôles. ....	142
Figure 71 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) en double stimulation chez la patiente CC au cours de la cure et les contrôles. ....	143
Figure 72 : Durée de la période de silence (CSP) après stimulation à 120 et 140% du RMT chez la patiente CC au cours de la cure et les contrôles. ....	144
Figure 73 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient MV dans les différentes phases thymiques. ....	148
Figure 74 : Amplitude (en $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) et ES chez le patient MV dans les différentes phases thymiques. ....	149
Figure 75 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) et ES en double stimulation chez le patient MV dans les différentes phases thymiques. ....	150
Figure 76 : Durée en millisecondes de la période de silence (CSP) induite par une stimulation lors d'une contraction volontaire du patient MV lors des différentes phases thymiques. ....	151
Figure 77 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient BT dans les différentes phases thymiques. ....	153
Figure 78 : Amplitude (en $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) et ES chez le patient BT dans les différentes phases thymiques. ....	154
Figure 79 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) et ES en double stimulation chez le patient BT dans les différentes phases thymiques. ....	154
Figure 80 : Durée en millisecondes de la période de silence (CSP) induite par une stimulation lors d'une contraction volontaire du patient BT lors des différentes phases thymiques. ....	155
Figure 81 : Schéma d'intégration neuronale résultant d'afférences excitatrices et inhibitrices. ....	163
Figure 82 : Rappel des données de MV en oculométrie et excitabilité corticale. ....	168
Figure 83 : Rappel des données de BT en oculométrie et excitabilité corticale. ....	169
Figure 84 : Rappel des données de JMC en oculométrie et excitabilité corticale. ....	170
Figure 85 : Circuiterie neuronale du contrôle des mouvements oculaires. <i>D'après Munoz &amp; Everling, 2004.</i> ....	173
Figure 86 : (a) Illustration topographique des modifications moyennes absolues (post rTMS-pré rTMS) dans l'activité $\gamma$ pendant tâche de mémoire de travail après rTMS active ou placebo. (b) <i>Modification moyenne des activités dans les électrodes frontales vs postérieures dans la tâche de rappel après rTMS active et placebo. D'après Barr et al, 2009.</i> ....	178
Figure 87 : Différentes modalités de stimulation théta burst (TBS). <i>D'après Cardenas-Morales et al, 2010.</i> ....	179

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Nombre (et pourcentage) de premières saccades correctes en fonction de l’instruction de la tâche (Identification/Localisation) et du champ visuel de présentation de la cible (Gauche/Droit) pour le patient JPM lors de la seconde session .....	49
Tableau 2 : Erreurs d’inhibition en AS et latences en AS et PS chez les sujets contrôles et les patients hors cure rTMS. ....	57
Tableau 3 : Latences des saccades correctes en PS et AS chez les sujets contrôles et les patients en cure rTMS. ....	58
Tableau 4 : Erreurs d’inhibition AS chez les sujets contrôles et les patients en cure rTMS. ....	59
Tableau 5 : Fréquences des évaluations pour les patients inclus dans le PHRC. ....	64
Tableau 6 : Effet des traitements sur les performances en AS entre J0 et rémission (ou absence de rémission à J42). ....	72
Tableau 7 : Caractéristiques techniques de la TMS MagPro X100.....	123
Tableau 8 : Valeurs moyennes pour les différentes mesures d’excitabilité des contrôles et du patient AM au cours de la cure. ....	133
Tableau 9 : Valeurs moyennes pour les différentes mesures d’excitabilité des contrôles et du patient JMC au cours de la cure. ....	137
Tableau 10 : Valeurs moyennes pour les différentes mesures d’excitabilité des contrôles et de la patiente CC au cours de la cure. ....	141
Tableau 11 : Valeurs moyennes des mesures d’excitabilité des sujets contrôles et du patient MV dans les différentes phases thymiques. ....	147
Tableau 12 : Valeurs moyennes des mesures d’excitabilité des contrôles et du patient BT dans les différentes phases thymiques. ....	152

# INDEX DES ABRÉVIATIONS

---

**5-HIAA** : 5-hydroxy-indole acetic acid

**5-HT** : Sérotonine

**AMT** : Seuil moteur en activité

**AS** : Antisaccade

**BDI** : Echelle de Beck (Beck depression inventory)

**BDNF** : Brain Derived Neurotrophic Factor

**BF** : Basse fréquence

**BOLD** : Blood oxygen level-dependent

**BP** : Bipolaire

**CCA** : Cortex cingulaire antérieur

**CEF** : Champ oculomoteur cingulaire (Cingular Eye Field)

**CPFDL/DLPFC** : Cortex préfrontal dorso-latéral

**CPF/PFC** : Cortex préfrontal

**CREB** : Protéine de transport (Cyclic-AMP response-element-binding protein)

**CS/SC** : Colliculus supérieur

**CSP** : Période de silence corticale

**CV** : Champ visuel

**CVG/CVD** : Champ visuel gauche/droit

**DA** : Dopamine

**DBS** : Stimulation cérébrale profonde (Deep Brain Stimulation)

**DSM-IV** : Manuel de diagnostic (Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4)

**ECT** : Electro-convulsivo-thérapie

**EDM** : Episode dépressif majeur

**EEG** : Electro-encéphalographie

**FDA** : Food and Drug Administration

**FEF** : Champ oculomoteur frontal (Frontal Eye Field)

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**GLU** : Glutamate

**HAM** : Echelle de Hamilton

**HD/HG** : Hémisphère droit / gauche

**HDRS** : Echelle de dépression de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale)

**HF** : Haute fréquence

**HPA** : Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

**ICF** : Facilitation intracorticale

**ICI** : Inhibition intracorticale

**IMAO** : Inhibiteur de la monoamine oxydase

**IRMf** : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

**ISI** : Intervalle inter-stimulus

**ISRS** : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

**ITI** : Intervalle inter-train

**LICI** : Inhibition intracorticale tardive (Long IntraCortical Inhibition)

**LIP** : Aire intrapariétale latérale

**LTD** : Dépression à long terme

**LTP** : Potentialisation à long terme

**MADRS** : Echelle de depression de Montgomery-Asberg

**MB** : Matière blanche

**MDD** : Trouble dépressif majeur (Major Depressive Disorder)

**MEG** : Magnéto-encéphalographie

**MG** : Matière grise

**MT** : Seuil moteur (Motor Threshold)

**NA** : Noradrénaline

**NS** : Non-saccade

**NT** : Neurotransmetteur

**OMS** : Organisation mondiale pour la santé

**PCC/CCP** : Cortex cingulaire postérieur

**PEM** : Potentiel évoqué moteur

**PET/TEP** : Tomographie à émission de positons

**Phase D, E et M** : Dépressive, Euthymique et Maniaque

**PHRC** : Programme hospitalier de recherche clinique

**PPSE** : potentiel post synaptique excitateur

**PPSI** : Potentiel post synaptique inhibiteur

**SEF** : Champ oculomoteur supplémentaire (Supplementary Eye Field)

**PS** : Prosaccade

**PSV** : Prosaccade volontaire

**RMT** : Seuil moteur au repos

**rTMS** : Stimulation magnétique transcrânienne répétée

**SC** : Stimulus conditionnant

**SEP** : Sclérose en plaque

**SICI** : Inhibition intracorticale précoce (Short IntraCortical Inhibition)

**SNpr** : Substance noire pars reticulata

**SRT** : Temps de réaction saccadique

**ST** : Stimulus test

**STN** : Noyau subthalamique

**tDCS** : stimulation électrique transcrânienne directe (transcranial Direct Current Stimulation)

**TES** : Stimulation électrique transcrânienne

**TMS** : Stimulation magnétique transcrânienne

**TOC** : Trouble obsessionnel compulsif

**VNS** : Stimulation du nerf vague



*LES YEUX SONT LES FENÊTRES DE L'ÂME.*  
*Georges Rodenbach.*

---

# INTRODUCTION

---

*Les yeux sont les fenêtres de l'âme. Georges Rodenbach*

Ce travail de thèse est prospectif et novateur si l'on considère les rares données de littérature relatives au sujet que nous allons aborder. Les objectifs peuvent être classés en deux catégories : les objectifs fondamentaux et les objectifs applicatifs.

Les objectifs fondamentaux reposent sur le développement de l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans les laboratoires de recherche et en neuropsychologie / neuroscience clinique. Malgré l'effervescence autour de ce nouvel outil, les mécanismes impliqués et les effets engendrés ne sont pas clairement identifiés. L'objectif fondamental de la thèse est de trouver des outils permettant de mesurer et d'objectiver les effets d'une stimulation cérébrale lorsqu'elle est massivement répétée, au cours de la séance et à moyen ou long terme. Pour des raisons éthiques, cette problématique est difficile à étudier chez le sujet sain, mais le patient psychiatrique bénéficiant de séances quotidiennes de rTMS dans un but thérapeutique peut en permettre l'étude. Le patient est alors entendu comme le moyen d'étude de la recherche fondamentale. Mais comme dit précédemment, il est également le sujet de la recherche applicative clinique. L'objectif clinique est d'essayer de déterminer objectivement les effets d'une cure rTMS chez des patients présentant des déficits neurophysiologiques de base, en fonction de leur réponse ou non à la cure. L'hypothèse est que le suivi des effets par les techniques que nous mettons en place pourrait aider à la détermination du protocole de stimulation spécifique à une population ou à un patient, ainsi qu'à celui de la consolidation thérapeutique actuellement très empirique.

Pour répondre à ces objectifs nous avons élaboré des outils psychophysiques et neurophysiologiques et mené des études de faisabilité parallèlement à la mise en place de la rTMS dans le service de psychiatrie du CHU de Grenoble. La rTMS est proposée comme alternative thérapeutique potentielle dans le traitement des dépressions pharmaco-résistantes.

L'utilisation de la rTMS dans le traitement des syndromes dépressifs découle de la mise en évidence de déficits préfrontaux chez les patients, qui sembleraient se situer plus précisément au niveau du cortex préfrontal gauche. Les principaux protocoles de stimulation rTMS permettent une stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) excitatrice sur

l'hémisphère gauche, ou inhibitrice sur l'hémisphère droit. Le but est alors de rééquilibrer la balance interhémisphérique qui semble être en défaveur de l'hémisphère gauche chez ces patients. Le cortex préfrontal dorsolatéral est connu pour être impliqué dans de nombreuses tâches cognitives, est plus spécifiquement dans des tâches précises d'oculométrie. Les mouvements oculaires ont de plus l'avantage d'être totalement écologiques et objectifs, leurs caractéristiques principales ne pouvant guère être modifiées consciemment. Nous avons donc suggéré que l'utilisation d'une tâche psychophysique oculométrique permettrait de suivre les capacités d'activation de cette zone préfrontale impliquée dans les troubles de l'humeur et stimulée directement par la rTMS. De plus, l'effet latéralisé de la cure pourrait être évalué grâce à l'utilisation d'une variable 'hémichamp visuel' dans ce type de tâche.

Un second outil de mesure pouvait être envisagé. Il s'agissait cette fois d'une mesure neurophysiologique, utilisant également la TMS mais dans un but exploratoire des circuitries cérébrales, l'excitabilité corticale. Cette technique permet d'observer les capacités d'activation de différents réseaux neuronaux et peut être appliquée sur le cortex moteur afin de mesurer une réponse musculaire objective.

Ces deux outils, similaires dans leur dimension objective et leur lien avec des déficits observés précédemment dans les troubles de l'humeur, semblaient alors totalement appropriés pour répondre à nos questions.

Nous avons manipulé différents paradigmes afin d'adapter les variables testées aux mesures d'intérêt dans ce type de trouble. Nous avons travaillé sur l'élaboration d'un paradigme d'oculométrie permettant la mise en évidence des déficits liés à la dépression et sur le choix de mesures d'excitabilité pouvant présenter des modifications au cours d'une cure rTMS.

Nous présenterons l'état de l'art des recherches concernant les troubles de l'humeur, principalement la dépression, ainsi que le principe de l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne. Ces bases de littérature nous guideront dans l'interprétation des résultats et permettront de nous aider à répondre à nos questions.

# PROBLÉMATIQUE

---

La première partie de cette thèse propose une présentation non exhaustive de différents modèles de la dépression dans la littérature suivie d'un état de l'art des mécanismes et de l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne.

## **Chapitre 1. La dépression**

### **1.1. La maladie**

La dépression est un trouble de l'humeur pouvant résulter de l'interaction d'un ensemble de facteurs neurophysiologiques, biologiques, psychologiques ou sociaux. Cette dimension de la pathologie expose déjà les problèmes que l'on rencontrera dans le diagnostic et la compréhension de la maladie. La dépression est considérée comme « le mal du siècle ». L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à plus de 340 millions le nombre de personnes qui seraient atteintes de cette maladie dans le monde et on considère en France que 6 à 10 % des hommes, et 12 à 20 % des femmes seraient concernés au cours de leur vie. La chronicité potentielle de cette pathologie, son caractère invalidant et le nombre de suicides engendrés font de cette maladie un problème majeur de santé publique. D'ici 2020, la dépression deviendra la deuxième cause d'invalidité à travers le monde, après les troubles cardiovasculaires<sup>i</sup>. Les symptômes caractéristiques de la dépression correspondent principalement à une altération pathologique de l'humeur (tristesse, démoralisation), une diminution de la notion de plaisir (anhédonie), une irritabilité fréquente, des troubles du sommeil et de l'appétit ainsi qu'une perte d'énergie et de motivation. Le diagnostic clinique de cette maladie est validé par l'utilisation de critères diagnostiques selon une classification internationale qui prend en compte des critères symptomatiques, temporels, et de sévérité. Le DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Text Revision) définit ainsi différents types de troubles dépressifs.

Tout en considérant l'importance des facteurs sociaux, environnementaux, ou certains aspects biologiques tels que la génétique, nous allons nous intéresser principalement aux bases neurophysiologiques de la dépression.

---

<sup>i</sup> Source de l'OMS.

## 1.2. Les hypothèses neurophysiologiques

La compréhension des bases étiologiques des maladies affectives est un objectif scientifique qui fait l'objet de nombreux travaux au plan international. Aujourd'hui, les corrélats biologiques de la dépression ne sont pas clairement identifiés mais sont activement étudiés pour répondre à cet objectif et évaluer l'efficacité des traitements. Les perturbations neurophysiologiques accompagnant les troubles de l'humeur sont étudiés aux niveaux moléculaires, cellulaires et organiques. Nous présenterons ici les principales hypothèses.

### 1.2.1. Les neurotransmetteurs

L'hypothèse monoaminergique<sup>ii</sup> de la dépression s'appuie sur les premières observations cliniques (Berton & Nestler, 2006 ; Pittenger & Duman, 2008) suite à l'utilisation de certains composés dans le traitement de troubles non psychiatriques. Ainsi, l'iproniazide, utilisée pour le traitement de la tuberculose, s'est révélée avoir des effets antidépresseurs attribués à une augmentation de la transmission sérotoninergique et noradrénergique. A l'inverse, la réserpine, utilisée comme hypotenseur, induisait des syndromes dépressifs en diminuant les concentrations en monoamine.

Aujourd'hui, le mécanisme d'action des antidépresseurs intervient en augmentant la transmission monoaminergique, soit par inhibition de la recapture neuronale (cas des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine, ISRS), soit en inhibant leur dégradation par la monoamine oxydase (cas des Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase, IMAO). Cependant, les mécanismes de la dépression ne peuvent pas être réduits à un simple déficit en monoamines qui serait comblé par un antidépresseur. Si tel était le cas, l'amélioration thymique serait instantanée du fait de l'augmentation immédiate de la transmission monoaminergique, or celle-ci ne s'observe qu'après 15 jours de traitement en moyenne. De plus, la réduction de la concentration en monoamine telle qu'obtenue par exemple par l'administration d'un régime pauvre en tryptophane, si elle entraîne une dégradation de l'humeur chez le patient déprimé, n'a pas d'effet sur un sujet contrôle (Ruhé, Mason, & Schene, 2007). Ceci démontre l'implication d'un réseau fonctionnel plus complexe, agissant

---

<sup>ii</sup> Les monoamines comprennent entre autres les neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et le GABA.

en cascade dans le trouble dépressif, qu'il faudrait réactiver pour rétablir l'équilibre thymique.

Actuellement, il est suggéré que l'augmentation des monoamines synaptiques provoquée par les antidépresseurs produirait secondairement un changement au niveau de la plasticité neuronale. Ce mécanisme pourrait expliquer le délai nécessaire à l'observation d'une amélioration clinique car elle impliquerait des modifications aux niveaux transcriptionnel et traductionnel (Nestler et al, 2002 ; Pittenger & Duman, 2008). L'administration d'antidépresseurs a ainsi un effet sur certains facteurs neurotrophiques. Administré de façon chronique, le traitement régule positivement le CREB (Cyclic-AMP response-element-binding protein), facteur de transcription impliqué dans les mécanismes de potentialisation à long terme (LTP). D'autres facteurs neurotrophiques tels que le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) vont également être stimulés par les traitements. L'activation de ces facteurs permet une augmentation du nombre de récepteurs post-synaptiques, amplifiant la transmission chimique. Cependant ces résultats restent très controversés et ces mécanismes d'action seraient en fait limités à certaines régions cérébrales et à certains types de dépressions.

A l'heure actuelle, le principal neurotransmetteur (NT) ciblé dans le traitement de la dépression est la sérotonine. Que ce soit en termes de concentration, de fonctionnalité de ses différents récepteurs ou encore sur le plan génétique, les traitements antidépresseurs visent à augmenter et prolonger l'effet du NT. La sérotonine est fortement impliquée dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) ou axe du stress, qui serait lui-même hyperactivé chez les patients déprimés. L'implication de cet axe semble importante dans les dépressions qualifiées comme exogènes, survenant après des événements traumatisants, qui le sur-activeraient. Une hypersensibilité génétique ou des stress chroniques pourraient engendrer un déficit de contrôle de cet axe et des altérations métaboliques, notamment au niveau des récepteurs sérotoninergiques.

La noradrénaline, étroitement liée au système sérotoninergique, est également l'un des principaux NT en cause dans l'apparition des symptômes dépressifs. Les recherches s'intéressent actuellement à l'implication de la dopamine, précurseur de la noradrénaline connue pour diriger le circuit de la récompense, ainsi qu'à celle du GABA, NT inhibiteur qui régule la libération de NT excitateurs. En plus de leurs rôles dans le contrôle de l'état d'alerte et de récompense, les différents NT monoaminergiques modulent la saillance d'un stimulus



émotionnel. De nombreuses régions interconnectées du système limbique, centre de régulation des émotions, sont impliquées dans la dépression et peuvent être la cible d'une action antidépressive. Ces réseaux étant modulés par des projections afférentes monoaminergiques, les différents dysfonctionnements ne peuvent donc pas être dissociés. Il faut alors prendre en compte un trouble diffus des réseaux neuronaux qui ne correspond plus à un déficit chimique unique. Ceci permettrait de comprendre pourquoi certains patients vont répondre à certains traitements antidépresseurs plus qu'à d'autres.

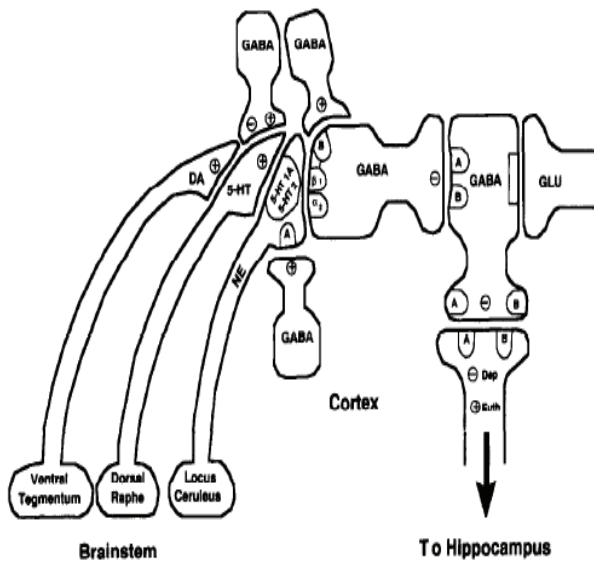


Figure 1: Diagramme des interactions neuronales hypothétiques dans le cortex préfrontal médial et rôle du GABA dans une théorie neurochimique de la dépression. D'après Petty, 1995.

*La Dopamine (DA) est activée par le stress qui augmente la libération de sérotonine (5-HT), engendrant d'éventuelles dépression et déplétion en 5-HT. Un système sérotoninergique intact est nécessaire pour la régulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques post-synaptiques. Le GABA facilite les fonctions noradrénergiques pré et post synaptiques et il est nécessaire pour les effets antidépresseurs des tricycliques. L'activation du glutamate (GLU) induit la dépression alors que le GABA la prévient. Un effet net du déficit en 5-HT et/ou Noradrénaline (NA) maintenu est la dépression. Les neurones GABA participent à la préservation et la restauration du système à sa normale en euthymie.*

L'apparition d'un trouble de l'humeur serait donc basée sur un déséquilibre ou une dérégulation de l'ensemble de ces circuits, interagissant entre eux (Fig. 1). L'action du traitement médicamenteux, en ciblant initialement un neurotransmetteur, pourrait permettre indirectement un retour à l'équilibre de ces réseaux. C'est pourquoi certains patients vont répondre à un certain nombre de traitements antidépresseurs mais plus efficacement à un ou deux types de traitement en particulier.

### 1.2.2. Neuropathologie

De nombreuses anomalies neurophysiologiques ont été mises en évidence dans les pathologies de l'humeur, principalement grâce au développement et à l'utilisation des techniques d'imagerie telles que l'IRMf, le PET scan, ou d'outils électrophysiologiques comme l'EEG ou la MEG. Diverses régions corticales et sous-corticales semblent concernées,

telles que les régions frontales et cingulaires ainsi que les structures sous-corticales, l'amygdale, le striatum, le thalamus, et l'axe hippocampique. Certaines anomalies semblent demeurer après rémission des symptômes et des modifications histologiques ont été observées post-mortem chez certains patients, alors que d'autres restent des marqueurs d'état et retrouvent leur fonctionnalité après amélioration thymique. Ces anomalies vont toucher des réseaux neuronaux interconnectés dans lesquels des patterns pathologiques de neurotransmission peuvent entraîner des manifestations émotionnelles, motivationnelles, cognitives et comportementales (Drevets, 2000).

Les données actuelles dans la pathophysiologie des dépressions majeures mais également des troubles bipolaires, impliquent un circuit clé de « régulation des émotions » qui correspondrait à un réseau comprenant le cortex préfrontal et des connexions réciproques vers l'amygdale, l'hippocampe, le striatum ventral, l'hypothalamus et le tronc cérébral (Öngür & Price, 2000). Ces structures seraient touchées dans leurs dimensions fonctionnelles mais également anatomiques, des réductions volumétriques ayant été observées post-mortem (Bezchlibnyk et al, 2007 ; Berretta et al, 2007).

L'implication de vastes réseaux neuronaux interconnectés dans la régulation de l'affect expliquerait comment la perturbation d'un circuit dans le réseau cortico-striato-limbique (Fig.2) pourrait être la cause principale de troubles de l'humeur (Savitz et Drevets, 2009) mais la littérature reste cependant en désaccord sur les modifications structurales et fonctionnelles observées au cours des dépressions. De nombreuses études ont mis en évidence une diminution de volume de la matière grise (MG) chez les patients euthymiques et déprimés (Von Gunten, 2000 ; Hickie et al, 2007 ; Tang et al, 2007 ; Keller et al, 2008) mais plusieurs auteurs n'ont pas retrouvé ces résultats (Sheline et al, 1998 ; Frodl et al, 2007 ; Macmaster et al, 2008). Toutefois, l'amygdale, de par son rôle dans l'évaluation émotionnelle (Phillips et al, 2003), serait une structure centrale pouvant être fortement impliquée dans les troubles de l'humeur.

D'un point de vue fonctionnel, les données d'imagerie au repos de patients souffrant de dépression majeure suggèrent un hypermétabolisme de l'amygdale, qui serait corrélé avec la difficulté qu'ont les patients à contrôler leurs émotions. Chez les patients bipolaires (BP), l'activité de base de l'amygdale serait augmentée (Ketter et al, 2001 ; Sheline et al, 2001 ; Drevets et al, 2002 ; Bauer et al, 2005 ; Mah et al, 2007) et serait corrélé positivement avec le degré de sévérité de la dépression. L'hippocampe, structure clé dans l'encodage des

données émotionnelles, serait également impliqué de par son interaction inhibitrice avec l'amygdale et influencé par l'axe HPA. Une diminution du volume hippocampique est souvent rapportée dans les dépressions majeures et la perte de MG dans cette structure serait caractéristique de la dépression (méta-analyse de Campbell et al, 2004). Cependant, ces études semblent être réalisées avec des sujets plutôt âgés ou des malades chroniques et d'autres études avec d'autres sous-types de patients (dont des patients bipolaires) ne retrouvent pas cette atrophie.

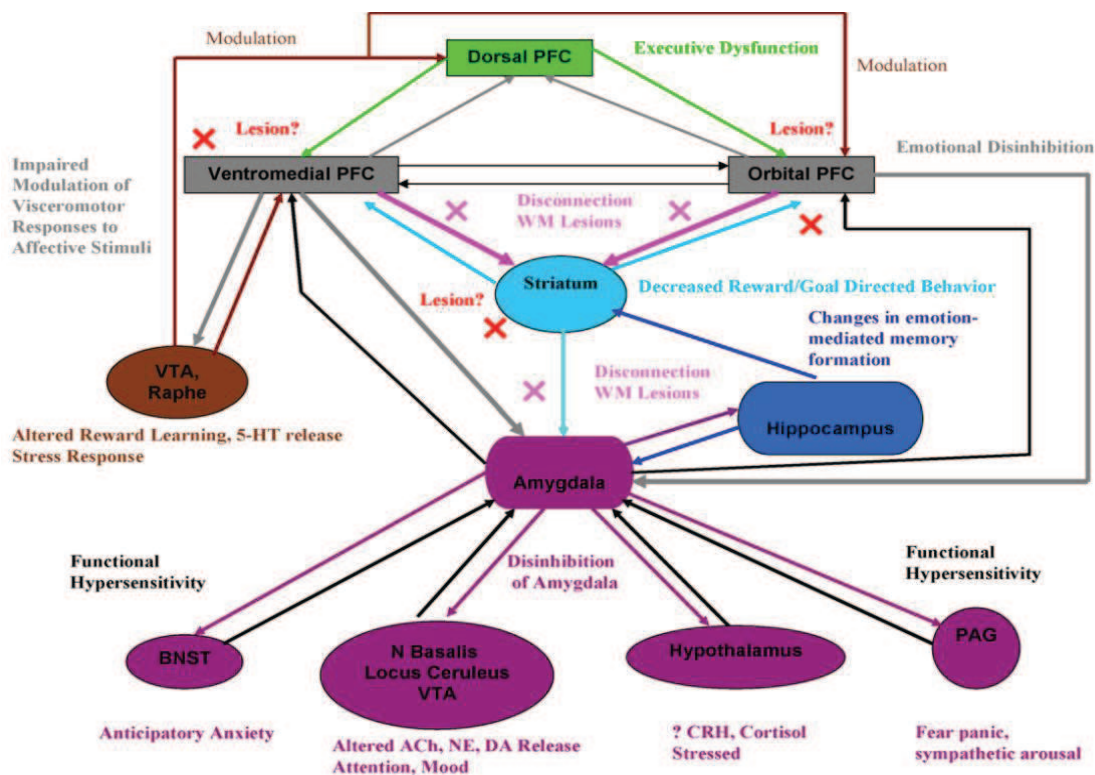
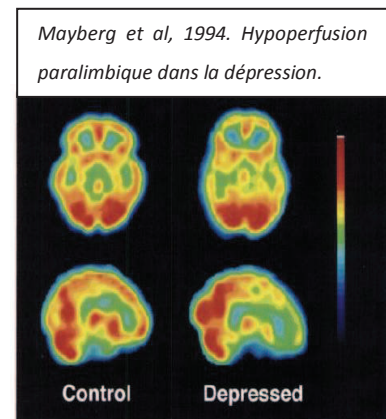


Figure 2 : Modèle de modifications pathophysiologiques dans la dépression et les troubles bipolaires. D'après Savitz & Drevets, 2009. Les lésions sur le CPF ventromédial, orbital ou les ganglions de la base peuvent détruire le contrôle top-down sur l'amygdale et les structures limbiques plus profondes (lignes grises et violettes). Un effet similaire de déconnexion CPF-limbique peut résulter d'une pathologie de la matière blanche (croix rose). De plus, une hypersensibilité fonctionnelle des structures limbiques profondes et/ou de l'amygdale peut interrompre la régulation émotionnelle préfrontale (lignes noires).

D'autres structures que nous ne détaillerons pas présentent des modifications anatomiques, comme les ganglions de la base ou encore le cortex orbito-frontal, et des anomalies ventriculaires ont également été observées. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux structures corticales impliquées en raison de leur accessibilité « expérimentale ».

### 1.2.3. Cortex préfrontal dorsolatéral et dépression

Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL), de par ses nombreuses efférences vers d'autres structures corticales ou sous-corticales, permet qu'une stimulation émotionnelle brute issue du système limbique soit analysée afin d'élaborer une réponse adaptée (comportement dirigé vers un but). Il peut être décrit comme médiateur de « mémoire de travail affective » et la distinction entre émotion et cognition dans le CPF DL est de plus en plus étroite (Davidson & Irwin, 1999).



Cette région polyvalente du cortex préfrontal (CPF) suscite beaucoup d'intérêt dans le cas de la dépression. D'une manière générale, le CPF supervise d'autres structures grâce à un contrôle top-down et sa partie dorsale est activée par les processus exécutifs comme la sélection de la réponse, l'inhibition, et la détection des erreurs afin de mener à la réussite. De nombreuses études ont rapporté un fonctionnement anormal du cortex préfrontal dans la dépression mais la localisation et la justification de ces anomalies restent discutées. Il est tout de même admis qu'un déficit dans le contrôle top-down inhibiteur du CPF dorsolatéral sur l'amygdale et les tissus limbiques peut engendrer une activation chronique sous-corticale et des émotions négatives persistantes (Davidson, 2002). Savitz et Drevets (2009) suggèrent alors que la notion d'affect positif pourrait être dans un premier temps une conséquence de la suppression d'émotion négative. Le modèle de Mayberg (Mayberg et al, 1999) suppose l'existence d'une hypofrontalité liée à une suractivation limbique et paralimbique (cortex cingulaire subgénéral, Cg25) et à une hypoactivité métabolique du cortex cingulaire dorsal, supragénéral antérieur (Cg24) et postérieur dans la tristesse. L'état d'activation du CPF DL est corrélé négativement avec l'intensité de la tristesse alors que celui du Cg25 est corrélé positivement. Ces deux régions seraient alors directement reliées entre elles par des connexions inhibitrices et les antidépresseurs inverseraient ces états d'activation chez les sujets répondeurs. Cette même équipe a poursuivi ses recherches en étudiant le réseau fronto-limbique et a mis en évidence l'interaction de voies spécifiques cortico-corticale, cortico-limbique, et limbique-sous-corticale au sein d'un nouveau modèle de dépression (Fig. 3) qui permettrait de distinguer des sous-groupes de patients selon la voie atteinte, en fonction du traitement efficace (Seminowicz et al, 2004).

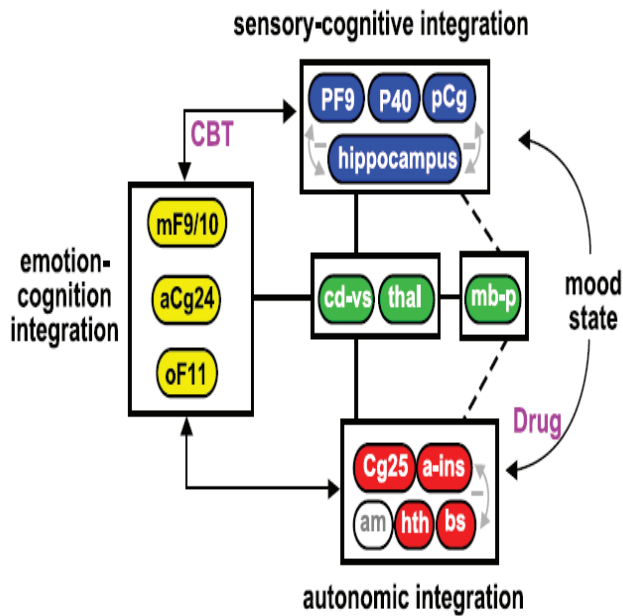


Figure 3 : Modèle de Mayberg de dérégulation cortico- limbique (dorsal-ventral). D'après Seminowicz et al, 2004.

Connexions réciproques entre les différentes régions cérébrales. Tristesse et troubles dépressifs sont associés à une diminution d'activation dans les régions dorsales néocorticales (sensory-cognitive) et une augmentation dans les aires limbiques et paralimbiques (automatiques). Ce modèle propose que la rémission à lieu lorsque la modulation, dont l'effet dépend du type de traitement et des interactions cortico- limbique (flèches grises), est appropriée.

mF = medial prefrontal; aCg = rostral anterior cingulate; oF = orbital frontal; cd-vs = caudate-ventral striatum; thal = thalamus; mb-p = midbrain-pons; Cg25 = subgenual cingulate; a-ins = anterior insula; am = amygdala, hth = hypothalamus; bs = brainstem; PF = dorsolateral prefrontal; p = parietal; pCg = posterior cingulate. Nombres : aires de Brodmann.

L'hypométabolisme préfrontal pourrait être lié à une atrophie de la matière grise et à une modification histologique du CPFDL avec une diminution de la quantité de neurones de large densité en faveur de neurones de petite taille entraînant la réduction de volume (Rajkowska et al, 1999). Par ailleurs, les suicides ont été associés à une microgliose au niveau du CPFDL dans une étude post mortem chez des patients atteints de dépression majeure (Steiner et al, 2008), ce qui témoignerait d'un processus de perte neuronale. Fountoulakis et collaborateurs (2008) présentent une revue de littérature qui semble également privilégier l'hypothèse hypométabolique du trouble de l'humeur, qu'il soit unipolaire ou bipolaire.

Nous pouvons penser que si une dysfonction dans une région particulière de ce circuit suffit à entraîner des dysfonctionnements dans les régions interconnectées du réseau, la détermination de ce mécanisme initial permettrait alors de sélectionner le traitement optimal à chacun.

Toutefois, ces résultats présentent une hypothèse qui ne tient pas compte d'une éventuelle latéralisation du trouble. Depuis un certain nombre d'années pourtant, de nombreuses études cherchent à mettre en évidence une asymétrie interhémisphérique dans la dépression.

#### 1.2.4. L'asymétrie interhémisphérique

La question de l'asymétrie interhémisphérique dans les troubles de l'humeur est basée sur les hypothèses de latéralisation des émotions. Les premières observations dans ce domaine étaient souvent liées à des modifications de perception affective chez des sujets ayant eu des lésions cérébrales latéralisées.

Deux hypothèses principales de latéralisation des émotions sont proposées mais ne trouvent pas de consensus. La première est 'l'hypothèse de l'hémisphère droit' (HD). Elle suggère que l'HD est dominant par rapport au gauche pour toutes les formes de perception et d'expression émotionnelles (Sackheim, Gur & Saucy, 1978). La seconde est 'l'hypothèse de valence émotionnelle'. Elle présente la latéralisation hémisphérique en fonction de la valence du stimulus émotionnel, c'est-à-dire de l'affect positif ou négatif. Dans ce cas, les émotions négatives seraient contrôlées par l'hémisphère droit et les émotions positives par l'hémisphère gauche (Davidson et al, 1979, Silberman & Weingartner, 1986). Les arguments les plus convaincants en faveur de cette dernière hypothèse sont justement l'observation d'états dépressifs suite à des lésions de l'hémisphère gauche, données confortées par des explorations électrophysiologiques lors de réalisation de tâches émotionnelles (Davidson, 1992 ; Fox, 1991). En effet, la majorité des études constate un hypométabolisme ainsi qu'une diminution du volume de matière grise au niveau du CPFDL gauche (Baxter et al, 1989 ; Martinot et al, 1990). Des résultats congruents ont été trouvés en IRMf, où le signal BOLD est altéré dans le CPFDL gauche pendant la réalisation de tâche cognitive chez des patients souffrant de dépression majeure (Harvey et al, 2005 ; Matsuo et al 2007 ; Siegle et al, 2007).

Malgré l'existence d'au moins 9 études présentant un hypofonctionnement gauche ou une diminution de volume de la MG chez les patients déprimés, il faut noter qu'une hypoactivation droite a été également mise en évidence chez des patients MDD répondeurs à une thérapie par privation de sommeil (Clark et al, 2006). Beauregard et ses collaborateurs (2006) présentent aussi des résultats contre-intuitifs dans une étude où des difficultés à inhiber des pensées tristes sont reliées à une plus grande activation du CPF médial gauche. Par ailleurs, l'équipe de Grimm (2008) a mis en évidence une modification bilatérale avec une hypoactivité de l'hémisphère gauche parallèle à une hyperactivité droite dans les MDD.

Enfin, une diminution de l'activation du CPFDL droit a été présentée par Hurwitz et collaborateurs (1990) mais cette observation reste rarissime et les critiques rappellent que les patients concernés étaient sevrés des benzodiazépines seulement un jour avant l'étude, ce qui limite les conclusions et pourrait également masquer d'éventuelles hyperactivations. Les études sur la dépression cherchent donc à mettre en évidence un éventuel déséquilibre dans la balance émotionnelle par le biais d'une asymétrie interhémisphérique au niveau du CPF. Dans leur revue sur les mécanismes neurophysiologiques de la dépression, Savitz et Drevets (2009) abordent le fait que, basées sur les hypothèses de latéralisation des émotions, ces études pourraient alors être biaisées par un effet d'attente pour des données en faveur d'une hypoactivation gauche, masquant d'éventuels résultats contradictoires. De la même manière, la latéralisation hypothétique pourrait expliquer la minorité d'études détaillant une hyperactivation du CPFDL dans les MDD (Brody et al, 2001 ; Holthoff et al, 2004), observation qui aurait pu être délaissée par les équipes de recherche. Toutes ces études pourraient finalement mettre en évidence une grande variabilité interindividuelle dans les troubles de l'humeur. Tout comme l'équipe de Mayberg suggère un modèle neurochimique de la dépression catégorisé par la voie atteinte (Seminowicz et al, 2004), nous pourrions supposer que l'asymétrie interhémisphérique serait représentative de sous-type de dépression. Mais quelle que soit la latéralisation du trouble, un déséquilibre de la balance entre les 2 hémisphères pourrait être dû à un déficit de contrôle réciproque, c'est-à-dire à un déficit dans les connexions interhémisphériques.

#### 1.2.5. Le déficit interhémisphérique

Tous les mécanismes latéralisés nécessitent une diffusion de l'information dans l'hémisphère controlatéral. L'hypothèse de latéralisation des émotions et l'observation d'asymétries dans les troubles de l'humeur pourraient donc être liées à un déséquilibre dans la communication interhémisphérique. Des déficits de connectivité interhémisphérique ont été présentés dans les troubles de l'humeur et la compréhension de tels mécanismes pourrait permettre une interprétation des résultats présentés précédemment. En effet, un trouble dans la communication entre les 2 hémisphères pourrait expliquer pourquoi la balance interhémisphérique se déséquilibre, la perturbation du contrôle d'une région sur une autre pouvant engendrer une cascade de dysfonctionnements.

Cette communication interhémisphérique est assurée par le corps calleux, grand faisceau de fibres blanches qui va relier les zones homologues ou non de chaque hémisphère entre elles. Une diminution du volume de ce faisceau, qui pourrait être causée par une démyélinisation des fibres, a été observée dans les dépressions majeures (Lyo et al, 2002) ainsi que dans les troubles BP (Coffman et al, 1990 ; Brambilla et al, 2003b ; Atmaca et al, 2007 ; Arnone et al, 2008). Une étude en imagerie par tenseur de diffusion (DTI) menée par Yurgelun-Todd et collaborateurs (2007) chez les patients BP précise que la modification volumétrique de la matière blanche se focaliserait au niveau du genou du corps calleux.

Les conséquences fonctionnelles directes d'une anomalie au niveau de la matière blanche calleuse restent floues. Brambilla et son équipe (2004) suggèrent qu'une interruption dans la transmission interhémisphérique pourrait provoquer des déficits cognitifs et émotionnels chez les personnes atteintes de troubles de l'humeur. Ces lésions du corps calleux pourraient être secondaires aux anomalies observées au niveau de la matière grise environnante mais le rapport entre les déficits émotionnels et cognitifs et une démyélinisation des fibres blanches reste à étudier. En effet, même si l'altération transcalleuse est une conséquence d'autres dysfonctionnements, le rétablissement d'un équilibre nécessitera la récupération fonctionnelle du transfert interhémisphérique.

### 1.3. Le diagnostic et les traitements

#### 1.3.1. Le problème de subjectivité du diagnostic

Les troubles de l'humeur ont longtemps été considérés comme des faiblesses des sujets atteints, et non comme une maladie proprement dite. Aujourd'hui encore, malgré la reconnaissance de la maladie, la symptomatologie ne permet qu'un diagnostic subjectif. Une personne peut présenter quelques symptômes dépressifs suite à un événement douloureux mais pourra rapidement reconnaître et apprécier les événements positifs. A l'inverse, un patient déprimé ne pourra pas recouvrer une humeur positive.

Pour aider à un diagnostic plus objectif des critères ont été proposés, les plus utilisés étant ceux du DSM-IV qui permet de définir différents sous-types de dépressions. Malgré tout, même si certaines caractéristiques du diagnostic comme la durée du trouble sont objectives, d'autres restent plus subjectives et la difficulté dans le diagnostic différentiel au sein même des troubles de l'humeur demeure. De nombreuses caractéristiques semblent importantes



pour la compréhension du trouble de chaque individu. Par exemple, les facteurs environnementaux peuvent permettre de mettre en évidence un caractère exogène ou réactionnel de la maladie, alors que les antécédents familiaux supportent l'idée d'une fragilité génétique. La considération de ces éléments dans les recherches pourrait permettre une catégorisation pathophysiologique en sous-types de dépression et éclairerait sur le choix de traitements adaptés à chacun. Dans ce but de conceptualisation, l'utilisation d'outils de mesure objectifs est fréquemment énoncée comme un manque.

### 1.3.2. Choix du traitement et efficacité

Dans leurs recherches rapportées plus haut, l'équipe de Mayberg a présenté un modèle de dépression prenant en compte l'efficacité des différents traitements (Seminowicz et al, 2004). Malgré le dérèglement d'un réseau très complexe, le déficit de base proviendrait d'une région précise et la détermination du traitement en fonction de cette perturbation initiale pourrait être une condition importante pour arriver à la rémission. Les traitements médicamenteux sont nombreux, plus ou moins proches dans leur mode d'action et plus ou moins spécifiques. Les principaux antidépresseurs sont les tricycliques, les ISRS et les IMAO et ont pour objectif d'augmenter la concentration de NT dans la fente synaptique. S'appuyant sur le modèle précédent, Seminowicz et collaborateurs (2004) modélisent différents types de dépressions établis en fonction de la réponse ou non aux traitements médicamenteux ou à une thérapie cognitivo-comportementale (Fig. 4). Certains sous-types de dépression pourraient donc répondre préférentiellement à un type précis de traitement. En pratique, environ 40% des patients souffrant de dépression unipolaire ne présenteront pas de rémission suite à la stratégie pharmacologique initiale. Dans ces échecs thérapeutiques, il faut être attentif à ce qui pourrait se révéler être des « pseudo-résistances », causées par une médication inadaptée (posologie ou durée de traitement insuffisante, mauvaise observance), une pharmacocinétique inhabituelle, un masquage des effets, ou encore une erreur du diagnostic psychiatrique initial. Une fois cette éventualité écartée, les cliniciens disposent de quatre stratégies médicamenteuses qui sont l'optimisation, la substitution, l'association et la potentialisation des médicaments (Iskandar, 2003 ; Nierenberg et al, 2007).

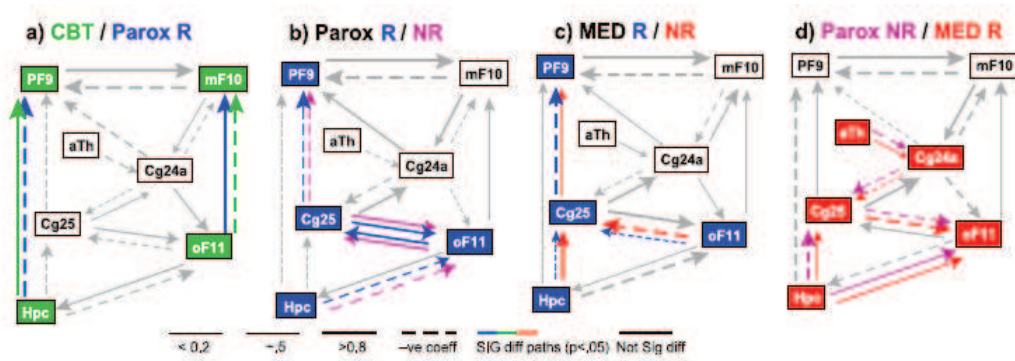


Figure 4: Diagramme des voies neuronales en fonction des traitements. D'après Seminowicz et al, 2004.

(a) Thérapie Cognitivo-comportementale de 15 semaines (CBT) vs. Paroxétine pendant 6 semaines (Parox) (n=27); (b) Répondeurs vs. Non répondeurs à la Paroxétine (n=69); (c) Répondeurs vs. Non répondeurs à une médication antidépressive (MED) (n=36); (d) Non répondeurs à MED vs. Non répondeurs à Parox (n=32). L'importance approximative des voies est démontrée par l'épaisseur des lignes, les flèches pleines présentant les voies à coefficients positifs et les pointillés les voies à coefficients négatifs. Les lignes colorées indiquent les voies significativement différentes entre les différents groupes.

Une dépression sera qualifiée de résistante lorsque le patient n'aura pas répondu à deux antidépresseurs différents malgré une posologie adaptée sur une durée de traitement suffisante. Il faut différencier ici le terme de « réponse » à un traitement qui correspond à une diminution de plus de 50 % du score à une échelle d'évaluation de la dépression (HDRS<sup>iii</sup> et MADRS<sup>iv</sup>) et celui de « rémission », qui indique une disparition presque complète des symptômes dépressifs assimilable à un retour à l'état antérieur généralement définie par un score seuil aux échelles (inférieur à 8 à la HDRS-17 et à la MADRS). Certaines dépressions, plus particulièrement résistantes, ne répondent pas à plusieurs tentatives thérapeutiques bien conduites et constituent des pathologies particulièrement invalidantes.

Pour pallier à ces échecs thérapeutiques, de nombreuses recherches se tournent vers différentes alternatives non médicamenteuses telles que les stimulations cérébrales dans le but de « relancer » l'activation neuronale des régions présentées précédemment. Malgré tout, la précision et la justesse du diagnostic différentiel sont les éléments de base à la prescription d'un bon traitement pour chaque type et sous-type de trouble.

<sup>iii</sup> Hamilton Depression Rating Scale

<sup>iv</sup> Montgomery Asberg Depression Rating Scale

## Chapitre 2. La TMS comme alternative thérapeutique dans la dépression

### 2.1. Les différentes alternatives thérapeutiques

Nous allons présenter très succinctement les différentes techniques de stimulations testées ou utilisées dans les troubles de l'humeur afin de voir les liens entre anatomo-pathophysiologie, neurophysiologie, troubles psychiatriques et traitement de ces troubles.

Nous avons présenté dans la première partie différents niveaux de dérégulations dans la maladie dépressive. A partir d'observations symptomatiques et comportementales, et grâce aux nombreuses techniques de recherche, nous pouvons mesurer les impacts de la maladie aux niveaux systémique, histologique, neuronal et moléculaire. C'est sur ces différents niveaux également que des traitements tels que les stimulations cérébrales peuvent être envisagés. Le principe des techniques de stimulation cérébrale est qu'elles vont permettre de réactiver ou inhiber certaines zones plus ou moins focales afin de relancer les réseaux déficitaires. Parmi ces techniques, certaines vont être invasives et nécessiter l'implantation d'électrodes, telles que la stimulation cérébrale profonde (DBS : Deep Brain Stimulation) ou la stimulation du nerf vague (VNS : Vagus nerve stimulation). Les autres seront des stimulations transcrâniennes non invasives grâce à l'utilisation de champs électriques ou magnétiques. La plus connue est la sismothérapie (ECT : ElectroConvulsivoTherapy) qui va provoquer une crise convulsive et stimuler la totalité du cerveau. Cette technique a depuis des décennies démontré son efficacité mais elle reste très mal perçue par les familles et les patients du fait de la survenue d'une crise convulsive généralisée nécessitant que le patient soit anesthésié, et des effets secondaires tels que les problèmes mnésiques qu'elle engendre. L'utilisation d'un courant électrique est actuellement testée de manière beaucoup plus focale avec la stimulation électrique transcrânienne (TES ou tDCS : transcranial direct current stimulation). Cette technique non convulsive ne nécessitant pas d'anesthésie utilise des électrodes permettant de stimuler uniquement le cortex préfrontal.

L'application d'un champ magnétique permet également de produire un champ électrique sous le scalp qui pourra alors dépolariser les différents réseaux neuronaux (MST, Magnetic Seizure Therapy et TMS, Transcranial Magnetic Stimulation). Le champ magnétique aurait pour avantage une meilleure diffusion à travers le scalp, ce qui permet une stimulation plus efficace et indolore.

## 2.2. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

### 2.2.1. Principe

L'introduction de la technique de stimulation magnétique en neurologie date de 1985, quand Barker et ses collaborateurs l'utilisent dans le but d'étudier la connectivité et l'excitabilité du cortex moteur, suite à la démonstration par Merton et Morton (1980) qu'une stimulation corticale provoquait une réponse musculaire.

Le principe de cette technique est basé sur les travaux de Faraday qui, en 1831, démontre qu'un courant électrique traversant une bobine induit un champ magnétique (principe d'induction mutuelle) qui à son tour génère un courant secondaire dans tout conducteur à sa portée. Le scalp et le crâne, n'atténuant que très peu le signal induit par la bobine, vont permettre au champ magnétique de provoquer une dépolarisation des neurones corticaux de façon focale, non invasive et indolore. Les nombreuses connexions des zones corticales stimulées vont permettre l'obtention d'effets localisés distants sur les réseaux reliés au site de stimulation (Lisanby & Belmaker, 2000). Les neurones stimulés directement par de faibles intensités seront plus précisément les neurones parallèles à la bobine, il s'agit des interneurones corticaux reliés aux cellules pyramidales (pour revue, Maeda & Pascual-Leone, 2003). L'utilisation de différentes intensités et l'orientation de la bobine peuvent tout de même permettre de stimuler les fibres radiales (voie pyramidale directe) en plus des fibres horizontales (voie transynaptiques). La stimulation produit des séries de volées sur les cellules pyramidales. La première est une volée directe appelée D-wave, et la suivante, provenant de l'activation transynaptique (interneurones) est nommée I-wave (volées indirectes). Contrairement à la TMS qui active les réseaux transynaptiques du fait de l'orientation particulière du champ de stimulation, une stimulation électrique (TES ou tDCS) stimulera directement les neurones cortico-spinaux. Cette différence, qui va se révéler importante dans le choix de l'utilisation de la TMS, peut être observée par l'obtention de potentiels évoqués moteurs aux latences plus longues avec la TMS par rapport à la tDCS (ou TES). Il faut noter que ces latences obtenues en TMS vont également dépendre de l'orientation de la bobine car différents interneurones peuvent être mis en jeu.

Sur un plan thérapeutique, l'efficacité de la TMS est liée à la dépolarisation neuronale focale induite par le champ magnétique. Du point de vue de la récupération fonctionnelle, le mécanisme de plasticité neuronale est primordial. Il comprend divers phénomènes comme

la pousse dendritique ou la neurogenèse et dépend de différents mécanismes d'induction. Lorsque la stimulation est répétée (rTMS), l'effet engendré au niveau cortical sera dépendant de la fréquence des pulsations. La potentialisation à long terme (LTP), dépendante de l'activité synaptique, réfère à un renforcement durable des synapses et serait fortement impliquée dans l'efficacité de la rTMS à haute fréquence (> 5 Hz). A l'inverse, la rTMS basse fréquence ( $\leq 1$  Hz) impliquerait des mécanismes de dépression à long terme (LTD) (Fitzgerald, Fountain & Daskalakis, 2006) qui correspondent à un affaiblissement de l'intensité synaptique caractérisée par le potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) (Post et al, 1999 ; Wang, Wang & Scheich, 1996).

La TMS correspond donc à un outil facilement manipulable, qui permet de cibler une zone corticale et de provoquer une activation ou une inhibition. Elle pourrait permettre de corriger des hypo- ou hyper-métabolismes corticaux, d'où son intérêt dans le cadre de la dépression. De plus, cette technique a pour avantages son caractère non invasif et une stimulation quasi indolore ne nécessitant pas d'anesthésie contrairement aux ECT. Son excellente tolérance pourrait donc en faire un outil de traitement de la dépression mieux perçu que les sismothérapies, et qui de plus, n'engendre pas de déficit cognitif (Loo et al, 2001). Il est encore nécessaire de mieux comprendre les mécanismes induits par la TMS afin de sélectionner les nombreux paramètres de stimulation. L'optimisation de l'utilisation d'un outil dont le mécanisme n'est pas encore clairement défini rend les recherches encore plus délicates et nécessite de nombreux protocoles de recherches testant l'effet de chaque paramètre.

### 2.2.2. Paramètres de stimulation dans la dépression

L'utilisation d'une telle technique nécessite la détermination d'un certain nombre de paramètres afin d'optimiser les bénéfices thérapeutiques. Ces paramètres sont le site de stimulation, l'intensité, la fréquence, l'intervalle inter-stimuli (ISI), le nombre de stimulation par train (ou la durée du train), le nombre de stimuli total par séance, le nombre de séances ainsi que leurs fréquences et la durée totale de la cure. Toutes ces variables présentent la difficulté à obtenir des études permettant de déterminer précisément quel serait le protocole optimal, s'il en est un général pour tous les patients déprimés.

### 2.2.2.1. Site de stimulation

Comme nous l'avons présenté dans le premier chapitre, le développement des techniques d'imagerie cérébrale a largement contribué au renouvellement des conceptions physiopathologiques de la dépression. Il est actuellement admis qu'un vaste réseau neuronal est impliqué dans les troubles de l'humeur (Aouizerate et al, 2005 ; Mayberg et al, 2005). Au sein de ses structures, un déficit d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral principalement gauche est souvent retrouvé lors des phases dépressives, et la rémission des symptômes s'accompagnerait d'une normalisation métabolique de cette zone.

Sur la base de ces études, les praticiens ont sélectionné le cortex préfrontal dorsolatéral comme site de stimulation, le but étant de réactiver ou inhiber la zone afin de rééquilibrer la balance interhémisphérique (Pascual-Leone et al, 1996 ; pour revue Brunelin et al, 2007). Basé sur l'hypothèse hypométabolique préfrontale gauche dans la dépression, deux types de protocole de stimulation ont intéressé les chercheurs : la majorité ont utilisé dans un premier temps une stimulation activatrice (haute fréquence) sur le CPFDL gauche (Pascual-Leone et al, 1994 ; George et al, 2000) et furent suivi par d'autres équipes qui décidaient de tester une stimulation inhibitrice du CPFDL droit (Klein et al, 1999 ; Fitzgerald et al, 2003 ; Hoppner et al, 2003). Aujourd'hui encore, la latéralisation du site de stimulation n'est pas consensuelle du fait de résultats contradictoires, ce qui pourrait interroger sur la nécessité d'adapter la latéralisation et le type de stimulation à chaque type de patient.

Quelques nouveaux protocoles étudient les stimulations bilatérales pour l'optimisation de l'efficacité de la rTMS. Pour cela, des études ont été menées avec des stimulations haute fréquence sur le CPFDL gauche couplées alternativement à des stimulations basse fréquence CPFDL droit (Hausman et al, 2004 ; Fitzgerald et al, 2006b) ou des stimulations haute fréquence bilatérales (Loo et al, 2003). Le choix du site, aussi bien que sa détermination précise, reste donc des éléments importants pour l'amélioration des protocoles de TMS.

Pour cibler le CPFDL, et à défaut de neuronavigateur avec une IRM anatomique de chaque patient, les praticiens utilisent la règle des 5 cm (George et al, 1995) qui consiste à positionner empiriquement la bobine sur un point situé 5 cm en avant du repère C3 du système 10/20. Cette approche a pour principal inconvénient de ne pas tenir compte de la variabilité anatomique interindividuelle qui peut entraîner une stimulation sur le cortex prémoteur plutôt que préfrontal.

#### 2.2.2.2. Intensité

Le choix de l'intensité de stimulation est variable selon les études mais toujours dépendant du seuil moteur du patient. Dans un premier temps, le clinicien doit effectuer une mesure du seuil grâce à une stimulation sur le cortex moteur. Les études utilisent en général le muscle abducteur du pouce ou le premier interosseux. Le seuil moteur (motor threshold : MT) correspond alors à l'intensité minimale permettant d'obtenir au moins 5 potentiels évoqués moteurs (PEMs) supérieurs ou égaux à 50  $\mu$ V. Cette valeur est exprimée en pourcentage de l'intensité maximale de la machine et un certain pourcentage de ce seuil sera utilisé pour la cure. Ce paramètre est variable dans la littérature, les recherches utilisent des intensités comprises entre 80 et 120 % du MT. Même si la majorité des études utilisent des intensités supérieures ou égales à 100 % et donc supraliminaire, il faut noter que l'utilisation d'intensités subliminaires peut avoir des effets importants sur l'efficacité de la stimulation.

#### 2.2.2.3. Fréquence

Comme nous l'avons noté précédemment, la fréquence va déterminer l'effet excitateur ou inhibiteur de la stimulation. Délivrée à une fréquence inférieure ou égale à 1 Hz, la rTMS aura un effet inhibiteur, alors qu'à haute fréquence (supérieure à 5 Hz) elle excitera la zone stimulée. Généralement, le choix entre basse ou haute fréquence suit le choix de la latéralisation. Basée sur la littérature mettant majoritairement en évidence une asymétrie préfrontale en défaveur de l'hémisphère gauche, une stimulation directe de cet hémisphère aura pour but une réactivation de la zone, donc l'utilisation de fréquences hautes, alors qu'une stimulation droite aura pour objectif de rééquilibrer la balance interhémisphérique par inhibition de la zone cible.

#### 2.2.2.4. Autres paramètres

Parmi les autres paramètres de stimulation, nous pouvons noter l'importance du nombre de stimulations par séance rTMS (allant de 120 à 2000 stimulations). Pour la TMS répétitive, on détermine la fréquence de stimulations dans un train et l'intervalle entre les trains de stimulation (ITI).

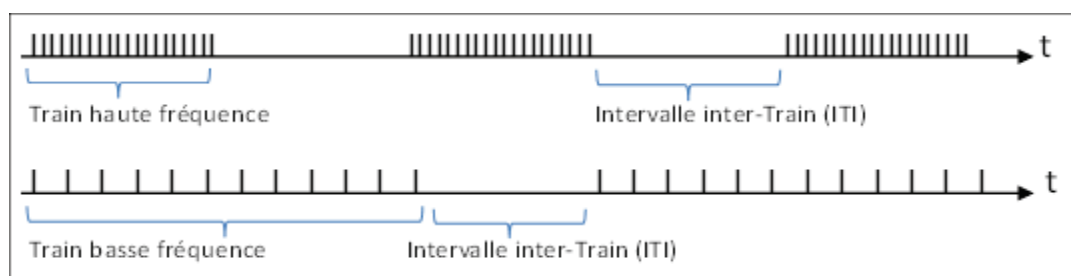


Figure 5: schématisation du déroulé temporel des stimulations en rTMS hautes et basses fréquences.

Enfin, pour éviter toute rechute et entretenir au maximum l'effet de la cure rTMS, la détermination de la durée du traitement semble primordiale et l'utilité d'une phase de consolidation reste à confirmer.

### 2.2.3. Efficacité de la rTMS dans la dépression

Malgré la reconnaissance d'un effet thérapeutique des cures rTMS dans la dépression (validées par la FDA en Octobre 2008), cette technique reste discutée car les études montrent des améliorations significatives mais modérées, et certains aspects comme les paramètres de stimulation n'ont pas trouvé de consensus.

Depuis 1993 (Höflich et al, 1993), de nombreuses études s'intéressent aux potentialités thérapeutiques de la rTMS dans le vaste cadre de la psychiatrie (pour revue, George, Lisanby & Sackeim, 1999). Aujourd'hui, son intérêt semble démontré dans certaines pathologies telles que la dépression, les troubles bipolaires, la schizophrénie (Poulet et al, 2005) ou encore les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Greenberg et al, 1997 ; Sachdev et al, 2001 ; Alonso et al, 2001).

Les études sur l'effet de la rTMS menées chez l'animal ont montré des modifications neurochimiques et comportementales notamment lors du test de la nage forcée (Fleischmann et al, 1995 ; Zyss et al, 1997 ; Keck et al, 2000a ; Sachdev et al, 2002). La rTMS semble agir à tous les niveaux sur les dysfonctionnements observés dans la dépression, ses effets sont proches de ceux observés suite à des ECT. Ils vont de la modification de la transmission monoaminergique à des modifications au niveau du facteur de croissance BDNF, ou encore à la modification d'expression des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (Ben Shachar et al, 1997 ; Belmaker & Grisar, 1998). Une augmentation de libération de la dopamine a été observée chez le rat, aussi bien après stimulations rTMS à haute fréquence



(Keck et al, 2000b ; Keck et al, 2002), qu'après stimulations à basse fréquence (Zangen & Hyodo, 2002). Cette augmentation de concentration en dopamine avait déjà été observé dans le cas de traitement par ECT (McGarvey et al, 1993 ; Yoshida et al, 1998) au niveau du cortex frontal et du striatum. Par contre, la stimulation magnétique n'affecterait pas la neurotransmission noradrénergique hippocampique (Keck et al, 2000b ; Ben Shachar, et al, 1997) comme cela a été observé après ECT (Thomas, Nutt, & Holman, 1992), ni l'acide homovanillique (HVA) extracellulaire ou l'acétylcholine dans le noyau accumbens (Zangen & Hyodo, 2002). La neurotransmission sérotoninergique serait également modifiée. Une augmentation du précurseur de la sérotonine 5-HIAA (5-hydroxy-indole acetic acid) apparaît dans le noyau accumbens et perdure pendant 60 minutes après stimulation frontale ou caudale à basse fréquence (Zangen & Hyodo, 2002). De plus, une régulation des récepteurs sérotoninergiques va être engendrée par la stimulation (Ben Shachar et al, 1997) et les autorécepteurs vont se désensibiliser (Gur et al, 2000).

Chez l'homme, les méta-analyses sur l'efficacité de la rTMS dans le cadre des troubles de l'humeur (Holtzheimer, Russo & Avery, 2001 ; McNamara et al, 2001 ; Burt, Lisanby & Sackeim, 2002 ; Martin et al, 2003 ; Couturier, 2005 ; Herrmann & Ebmeier, 2006), ont globalement mis en avant la grande hétérogénéité des résultats mais aussi une efficacité significative même si elle reste modérée des cures rTMS sur l'état clinique des patients (Kozel & George, 2002 ; Loo & Mitchell, 2005). La comparaison rTMS active versus placebo a été également controversée mais la majorité des études montrent la supériorité de la TMS active dans le traitement de la dépression, y compris les dépressions résistantes aux thérapies médicamenteuses (Pascual-Leone et al, 1996 ; George et al, 1997 ; Kimbrell et al, 1999 ; Klein et al, 1999b ; Nahas et al, 1999 ; George et al, 2000). La difficulté principale rencontrée dans les méta-analyses est due à la variabilité des protocoles de stimulation. Les nombreux paramètres impliquent des biais confondus, il est alors nécessaire d'étudier chacun de ces paramètres individuellement. L'équipe de Fitzgerald (Fitzgerald et al, 2003) fut la première à comparer les protocoles hautes fréquences gauche versus basses fréquences droite dans une même étude. Les deux groupes ayant eu un traitement TMS actif, gauche ou droit, présentent une amélioration clinique supérieure au groupe TMS placebo après 2 semaines, mais n'exposent pas de différence significative entre eux. De plus, les auteurs mettent en évidence l'augmentation du bénéfice thérapeutique en prolongeant la cure sur 3 et 4 semaines. Les récentes revues de littérature recommandent cette augmentation de la

durée de traitement afin d'améliorer les effets thérapeutiques (Gershon et al, 2003 ; Loo & Mitchell, 2005 ; Rachid & Bertschy, 2006 ; Brunelin et al, 2007). Certaines études présentent en plus une variabilité importante dans la population de patients, incluant par exemple des patients bipolaires et n'analysant pas distinctement les résultats. Pourtant, la pathophysiologie des troubles bipolaires semble différente et des cas de virages en phase maniaque ont été rapportés suite au traitement rTMS chez ces patients (Ella et al, 2002). L'utilisation de la rTMS dans les troubles bipolaires doit alors prendre en compte ce facteur de risque en adaptant les protocoles de stimulation. Conformément aux résultats de Fitzgerald (2003), d'autres études cherchant à comparer les stimulations HF gauche et BF droite ont montré une efficacité thérapeutique significative de la rTMS pour ces deux types de protocole, sans différence significative entre elles (Hoppner et al, 2003). Malgré tout, à bénéfices thérapeutiques identiques, la stimulation basse fréquence présente une meilleure tolérance et une diminution des risques convulsifs (Fitzgerald et al, 2003 ; Hoppner et al, 2003 ; Isenberg et al, 2005) ce qui justifie le choix de ce protocole dans une majorité d'études récentes.

Récemment, des recherches ont été menées sur des stimulations bilatérales. Elles n'ont généralement pas montré d'amélioration du bénéfice thérapeutique par rapport à une stimulation unilatérale (Hausman et al, 2004 ; Loo et al, 2003) mais les stimulations étaient séquentielles et non simultanées, ce qui pourrait empêcher l'effet synergique attendu. Une étude de Fitzgerald et collaborateurs (2006b) montre par exemple que l'utilisation couplée de BF Droite et HF gauche a un effet supérieur à la stimulation placebo mais les auteurs ne comparent pas ces résultats à une stimulation unilatérale. Par ailleurs, dans cette recherche de nouveaux protocoles pour l'amélioration des bénéfices thérapeutiques, cette même équipe ouvre une nouvelle voie en présentant un effet bénéfique d'amorçage subliminal à 6 Hz par rapport à une amorce placebo avant rTMS à 1Hz sur le CPFDL droit (Fitzgerald et al, 2008). L'élaboration d'un protocole de ce type est basée sur une précédente étude de l'équipe de Wassermann (Iyer, Schleper & Wassermann, 2003) mettant en évidence une augmentation de l'effet d'une stimulation basse fréquence grâce à un amorçage. En effet, des études in-vitro ont démontré que le phénomène de LTD était augmenté par un prétraitement synaptique à haute fréquence. L'étude de Fitzgerald utilise donc une amorce à haute fréquence (6 Hz) précédant la stimulation droite à basse fréquence. Les auteurs observent une augmentation significative de l'amélioration thymique chez les patients ayant

reçu l'amorce active (vs. placebo). Cette nouvelle approche de préparation neuronale avant stimulation ouvre de nouvelles perspectives aux cures rTMS dans le but d'en augmenter son efficacité.

Actuellement, les protocoles utilisés fournissent donc un bénéfice thérapeutique même s'il reste modéré. L'utilisation de la TMS nécessite une standardisation des protocoles et une limitation maximale des variabilités interindividuelles afin de déterminer quels seraient les paramètres optimaux. Pour cela, une meilleure compréhension de la pathophysiologie de chaque patient est nécessaire. L'observation directe ou non des effets d'un protocole de stimulation permettrait alors d'adapter la cure et de l'optimiser.

## EXPÉRIMENTATIONS

---

## Chapitre 1. Recherche d’outils diagnostiques

### 1.1. Objectifs de la thèse

Trouver un indicateur objectif du trouble dépressif et de l’effet d’un traitement tel que la rTMS devient primordial. Les échelles de dépressions utilisées par les psychiatres dépendent d’une vision subjective du patient et ne renseignent pas sur le trouble neurofonctionnel lié. Ce manque d’outil objectif est souvent signalé dans la littérature car il pourrait permettre un meilleur diagnostic différentiel et une meilleure adaptation des traitements (Rosenberg, 2000 ; Martin et al, 2003). Pour s’approcher de cet objectif, nous nous sommes intéressés à la recherche d’un outil pratique permettant d’observer indirectement une modification fonctionnelle chez chaque patient.

Comme nous l’avons vu jusqu’alors, le manque de consensus est déjà présent au niveau de la compréhension des mécanismes neurophysiologiques de la maladie, et donc également au niveau de l’interprétation de l’effet des traitements. La grande difficulté dans cette pathologie est la présence de nombreux sous-types, la grande variabilité interindividuelle rend alors difficile les recherches d’un traitement optimal. Les études sur les troubles de l’humeur sont menées sur des populations de patients dont les variables pouvant causer des biais ne sont pas toujours prises en compte. De ce fait, malgré la cohérence de certains résultats, d’autres études vont être contradictoires et complexifier l’analyse pathophysiologique.

Les revues de littérature portant sur la dépression insistent généralement sur des caractéristiques telles que l’âge, la précocité d’apparition de la maladie, le sexe (avec l’importance du cycle menstruel chez la femme), la présence d’antécédents familiaux et la présence ou non d’un évènement déclencheur de la maladie (endogénicité). Ces caractéristiques individuelles peuvent être liées à la diversité des modifications neurophysiologiques observées. Ainsi, la présence d’une asymétrie interhémisphérique dans la dépression, retrouvée dans certaines études mais contredite par d’autres, pourrait être favorisée dans les cas de maladies « familiales ». L’implication d’une sensibilité génétique pourrait donc intensifier les déficits fonctionnels. La considération de toutes ces variables lors des études est difficilement envisageable du fait des populations de patients déjà réduites. La plupart des anomalies fonctionnelles présentées dans la littérature comme étant liées aux troubles de l’humeur pourraient être évaluées individuellement par imagerie

fonctionnelle, mais le coût financier et temporel de ces techniques ne le permet pas. Il faut donc pouvoir les observer indirectement, par des mesures neuropsychophysiques dont les bases neurofonctionnelles impliquées sont connues.

Cet objectif nous amène à proposer deux types de mesure. L’une comportementale, l’oculométrie, l’autre plus directe car neurophysiologique, l’excitabilité corticale.

## 1.2. L’oculométrie

### *Pourquoi choisir l’oculométrie ?*

Les courants de pensée utilisent souvent l’expression disant que les yeux sont le miroir de l’âme. Cette image prend aujourd’hui tout son sens. Suite aux travaux originaux de Lettvin et collaborateurs en 1959, « what the frog’s eyes tells the frog’s brain », l’organisation du système visuel a été vivement étudiée. Aujourd’hui ce système permet de comprendre des mécanismes perceptifs mais également des fonctions motrices. Les mouvements oculaires sont une source d’informations précieuses pour interpréter les fonctions cognitives telles que les fonctions exécutives. De plus, malgré sa complexité, le système de contrôle des saccades est aujourd’hui l’un des systèmes cérébraux le mieux connu.

Les yeux sont en constants mouvements. Ces mouvements, ou saccades oculaires, nous permettent de placer un objet d’intérêt ou surprenant dans la fovéa, et ainsi permettre une analyse fine et précise. Mais du fait de la présence d’une infinité de stimuli, tout un contrôle est nécessaire en parallèle pour savoir quand et où produire une saccade. Ces mécanismes correspondent aux bases des mouvements oculaires, ils comprennent des fonctions réflexes ou volontaires (élément surprenant ou choisi), ainsi que des systèmes inhibiteurs et libérateurs pour le déclenchement d’une saccade. Ce sont ces mécanismes principaux qui vont nous intéresser. Des réseaux neuronaux très précis sont impliqués dans chacun d’eux et les techniques d’imagerie ont permis une meilleure compréhension de ce système complexe. L’oculométrie va alors permettre de sélectionner des tâches écologiques spécifiques dont les bases neurophysiologiques sont connues afin d’observer les capacités d’activation de certains réseaux.

### 1.3. Excitabilité corticale

L’excitabilité corticale correspond à la propriété du cortex à produire une activité neuronale à partir de son exposition à une stimulation. Sa mesure consiste à étudier la réactivité neuronale à une impulsion magnétique ou à une décharge électrique.

L’utilisation de la TMS va nous permettre d’étudier cette caractéristique pour les zones les plus superficielles du cortex (2 cm de la bobine). Afin d’obtenir une mesure précise de la réponse à la stimulation, l’évaluation de l’excitabilité du cortex moteur est idéale car elle permet l’enregistrement de potentiels évoqués moteurs dont l’amplitude sera dépendante de l’intensité de la réponse. Le choix de ce site cortical est donc lié à la facilité d’évaluation de l’effet, mais cette évaluation peut être appliquée à d’autres zones corticales si l’on trouve une mesure d’activité adéquate. L’un des paramètres pouvant être un inconvénient en utilisant le cortex moteur est la confusion de la réponse corticale avec l’excitabilité spinale. Pour cela, différents types de mesures sont utilisés afin de différencier l’excitabilité cortico-corticale et l’excitabilité cortico-spinale.

La mesure d’excitabilité corticale va donc permettre d’évaluer l’activité fonctionnelle cérébrale mais aussi, comme nous le développerons par la suite, ses propriétés neurochimiques. Cette technique fournit des éléments proches de ceux obtenus en neuroimagerie ainsi que des éléments neurophysiologiques allant jusqu’à l’observation éventuelle de troubles au niveau de neurotransmetteurs. Les caractéristiques, ainsi que l’aspect pratique de la mesure, relativement rapide et indolore, font de l’excitabilité corticale une technique complémentaire qui devrait se révéler importante dans la compréhension de la neurotransmission. Les différents paramètres mesurés vont refléter les propriétés d’activation du cortex, aussi bien ses propriétés excitatrices qu’inhibitrices. Les chercheurs ont supposé que ces variables étaient dépendantes de l’état psychologique du sujet. Ils ont alors effectué les mesures dans différentes situations, comme dans les troubles psychiatriques ou lors de tâches cognitives, comportementales et perceptives.

L’hypothèse de départ est que l’excitabilité pourrait correspondre à un endophénotype, c’est-à-dire qu’elle serait la résultante de propriétés génétiques et comportementales, car liée à l’expression protéique corticale par le biais de la synthèse de neurotransmetteurs. L’existence de nombreux facteurs internes et externes entraîne une grande variabilité intraindividuelle qui rend délicate l’interprétation de l’excitabilité comme phénotype. La

neuroexcitabilité corticale serait donc plutôt un marqueur d’état biologique (Moore, 2000), d’où l’intérêt d’effectuer ces mesures dans les populations psychiatriques et l’observation des variations intraindividuelles. Dans le cas d’études cliniques psychiatriques, il faudra tenir compte du fait que de nombreux traitements médicamenteux modifient l’excitabilité corticale et donc contrôler les prises de psychotropes associées. Par ailleurs, sur la base d’un traitement stable, cette technique nous permettrait donc d’observer l’impact thérapeutique d’une cure rTMS.

Dans ce travail de thèse, nous aborderons ces 2 techniques, la première psychophysique, visant à observer les performances cognitives contrôlées par le CPFDL (cible de la cure rTMS) grâce à l’utilisation de différents paradigmes d’oculométrie ; et la seconde neurophysiologique, afin d’explorer les niveaux d’excitabilité de différents réseaux neuronaux.



## Chapitre 2. Oculométrie

### 2.1. Revue de questions

*Marendaz, C., Guyader, N., & Malsert, J. (2007). Ce que l'œil nous dit du cerveau : fonctions exécutives, saccades oculaires & Neuropsychologie – Neuropsychiatrie. Revue de Neuropsychologie, 17, 1-35. Annexe I.*

Les mouvements oculaires sont sous le contrôle de différentes boucles neuronales interactives complexes. Les tâches principalement utilisées en oculométrie sont la réalisation de prosaccades (PS), qui consistent à regarder un stimulus (volontaires ou réflexes) et les antisaccades (AS), consistant à inhiber un premier mouvement réflexe vers un stimulus et exécuter volontairement une saccade dans la position miroir. Elles permettent d'impliquer des réseaux neuronaux relativement bien connus et de façon ciblée.

L'information rétinienne véhiculée par le nerf optique se propage sur 2 voies : la voie rétino-géniculaire (90%) projetant sur le cortex visuel primaire et la voie sous-corticale rétino-tectale (10%) projetant sur le colliculus supérieur (CS). Le CS remplit des fonctions centrales primordiales dans le contrôle et l'exécution saccadique. En plus de la rétine, il reçoit de nombreuses afférences corticales que ce soit du cortex visuel primaire, du cortex pariétal postérieur (aire intra-pariétale), du cortex frontal (champ oculaire frontal FEF, champ oculaire supplémentaire SEF, cortex préfrontal dorsolatéral) ainsi que des afférences inhibitrices provenant des ganglions de la base. Le CS projette lui-même sur le thalamus, le tronc cérébral et la formation réticulée innervant les motoneurones (Munoz et al, 2000 ; Sparks, 2002). Le contrôle de ces mouvements va donc être mené par les structures afférentes, grâce à des modulations descendantes (top-down) et ascendantes (bottom-up). Des fonctions modulatrices importantes vont être dirigées par les cortex préfrontaux dorsolatéraux (CPFDL) et cingulaires antérieurs (CCA). Ce contrôle cortical top-down sur le CS dans les mouvements oculaires est altéré dans de nombreuses maladies psychiatriques. Les investigations dans ces populations psychiatriques ont débuté avec les travaux de Diefendorf et Dodge (1908) grâce à une caméra permettant d'enregistrer les mouvements oculaires et ont mis en évidence des difficultés de compréhension, d'exécution et d'endurance lors de la réalisation de ces tâches chez les patients.

Après quelques décennies d'investigation ayant permis de développer des outils de mesure plus fins, de nombreuses études se sont intéressées aux mouvements oculaires. Les recherches dans les populations psychiatriques ont mis en évidence une augmentation significative des latences et des erreurs lors de tâches d'antisaccades chez les patients schizophrènes (Fukushima et al, 1988 ; Fukushima et al, 1990 ; Crawford et al, 2002), caractéristiques considérées comme un trait de la maladie. Des modifications de ce type ont également été retrouvées chez des patients présentant des troubles hyperactifs (Munoz et al, 2003 ; Feifel et al, 2004) et des patients bipolaires (Tien et al, 1996).

Dans les tâches utilisées en oculométrie, la plus populaire reste la tâche d'antisaccade, qui nécessite la suppression d'une réponse automatique suivie de la programmation et l'exécution d'une saccade volontaire à l'opposé (Munoz & Everling, 2004). Elle permet, chez des patients souffrant de déficits frontaux et dans certaines maladies psychiatriques, d'observer un déficit d'inhibition (Everling & Fisher, 1998). Les patients présentant des lésions du CPFDL feraient alors plus d'erreurs en AS (Pierrot-Deseilligny et al, 1991 ; Pierrot-Deseilligny et al, 2003a ; Pierrot-Deseilligny et al, 2003b ; McDowell et al, 2008). L'activation du CPFDL serait selon certaines études d'imagerie, exclusive à la réalisation d'AS (Sweeney et al, 1996 ; Muri et al, 1998 ; McDowell et al, 2002 et 2005 ; DeSouza et al, 2003 ; Matsuda et al, 2004 ; Ettinger et al, 2008) et précéderait la production d'AS correctes (Matthews, Flohr, & Everling, 2002 ; DeSouza et al, 2003 ; Ford et al, 2005 ; McDowell et al, 2005).

Les études d'imagerie ont permis d'observer qu'un réseau distribué fronto-striatal serait plus actif lors de la réalisation d'antisaccades que de prosaccades (McDowell et al, 2008). De plus, les études d'électrophysiologie chez le primate permettent d'observer très précisément les neurones stimulés lors de ces tâches. Elles ont permis à Johnston et Everling (2006a ; 2006b ; 2008) de démontrer une activation supérieure des neurones cortico-tectaux du CPFDL lors de la préparation à une AS par rapport à une PS. De plus, cette réponse serait reliée à la présentation d'un stimulus dans le champ visuel controlatéral (Johnston & Everling, 2006a). Les neurones du CPFDL constitueraient une voie excitatrice vers des interneurons inhibiteurs projetant sur le CS (Kaneda et al, 2008), ce qui supprimerait l'activité des neurones saccadiques.

Une étude de microstimulation électrique menée chez le primate par l'équipe d'Everling a démontrée qu'une stimulation du CPFDL augmentait les latences et diminuait les performances en AS lorsque le stimulus était controlatéral à la stimulation (Wegener,

Johnston & Everling, 2007). Effectuée pendant une PS, la stimulation augmente les latences lorsque le stimulus est ipsilatéral. Cette étude est particulièrement intéressante car la microstimulation va correspondre à l'effet provoqué par une simple stimulation avec la TMS, c'est-à-dire qu'elle va agir en interrompant le réseau et reflète donc la nécessité d'activation du CPFDL controlatéral pour l'exécution d'une AS. De façon générale, les patients psychiatriques présenteraient alors de nombreuses modifications dans les performances saccadiques avec des variations caractéristiques en termes de latences ou d'erreurs (Gooding, 2008).

La cible de la cure rTMS étant le CPFDL, fortement impliqué dans la réalisation de mouvements oculaires, et la possibilité d'observer des performances latéralisées en fonction du champ visuel de présentation du stimulus, démontrent l'intérêt que pourrait avoir ce type de mesure. L'oculométrie pourrait être utilisée dans un rôle diagnostique pour localiser les dommages et dysfonctionnements de différents réseaux, observer d'éventuelles asymétries, suivre l'effet de cure rTMS, et éventuellement guider dans la sélection du site à stimuler.

## 2.2. Hypothèses

Sur la base de ces données de littérature, nous suggérons que l'utilisation de tâches oculométriques pourrait permettre d'observer une diminution des performances chez les patients présentant un déficit préfrontal. De plus, si les patients déprimés présentent un hypométabolisme latéralisé, nous pourrions observer indirectement cette asymétrie dans les performances en fonction du champ visuel impliqué dans la tâche saccadique.

Les paradigmes principalement utilisés en oculométrie sont donc les prosaccades (PS), les antisaccades (AS) et les saccades mémorisées. Nous allons nous intéresser principalement aux PS et AS et voir comment développer un paradigme optimal pour mesurer les déficits dans les pathologies psychiatriques que constituent les troubles de l'humeur. En effet, de nombreuses caractéristiques de la tâche peuvent modifier les réseaux impliqués. Nous voulons contrôler ses caractéristiques et observer quelles modalités utiliser pour sensibiliser la mesure dans le cas précis de dépressions ou de troubles bipolaires. Dans le cas des études sur les patients déprimés, nous testerons les hypothèses de modifications des performances de base des patients par rapport à des sujets contrôles, d'éventuelles asymétries dans les performances en fonction du champ visuel de présentation des cibles, ainsi que de

modifications de performances associées aux effets des traitements et dépendantes du type de traitement.

De plus, l'observation de performance dans ces populations pourra aider la compréhension des boucles neuronales impliquées lors d'études post-hoc, c'est-à-dire suivre les activations intra- et inter-hémisphériques. Pour cela, nous allons mener différentes études afin de mieux comprendre les réseaux impliqués dans différents paradigmes d'oculométrie et voir comment adapter la tâche pour une meilleure visibilité des déficits dans la pathologie des troubles de l'humeur.

## 2.3. Expérimentations

### 2.3.1. Méthodologie générale en oculométrie.

La majorité des conditions expérimentales a été conservée pour les différentes études d'oculométrie. Nous allons donc présenter la méthodologie générale afin de n'aborder par la suite que les caractéristiques spécifiques à chaque étude.

#### - Conditions expérimentales

Toutes les passations ont été réalisées dans des pièces obscurcies. Les sujets étaient installés sur un siège, la tête maintenue à 57 cm de l'écran par une mentonnière. Les stimuli étaient présentés sur un écran gris moyen de 21'' ayant une résolution de 1024x768 pixels et un taux de rafraîchissement de 85 Hz. A cette distance, 1 degré angulaire correspond à 1 cm.

Les stimuli étaient des nombres (0, 6 ou 9) de 0,6° dans un cercle de 1,2°. Présentés généralement à 10° angulaire en périphérie, la taille des stimuli ne permettait pas l'identification sans mouvement oculaire sur la cible. Le choix des chiffres 6 et 9 repose sur la volonté de conserver la même luminance (48 Cd.m<sup>-2</sup>) et primitives visuelles et donc la même saillance.

Figure 6 : Stimuli utilisés dans les tâches Identification-Localisation



- Oculomètres :

Au cours de cette thèse, plusieurs appareils d'enregistrement des mouvements oculaires ont été utilisés.



o Eye tracker EyeLink I

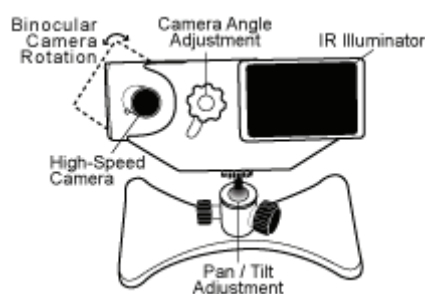
L'EyeLink I de SR research est un casque équipé de caméras d'une résolution temporelle de 250 Hz (4 ms) et d'une précision de 0.5°. Il permet l'enregistrement binoculaire de tous les mouvements et considère comme saccade tout mouvement ayant une vitesse supérieure à 30°/sec, une accélération supérieure à 9500°/sec<sup>2</sup> et une amplitude minimale de 0.25°.

o Eye tracker EyeLink II

Cet oculomètre correspond à une version plus récente de l'EyeLink I. Les caméras ont une résolution temporelle de 500 Hz et une résolution spatiale allant jusqu'à 0.01°. Les saccades enregistrées comprennent également tout mouvement dont la vitesse est supérieure à 30°/sec, dont l'accélération dépasse 9500/ sec<sup>2</sup> et l'amplitude minimale de 0.25°.

o Eye tracker EyeLink 1000

Cette dernière version d'eye-tracker a pour avantage principal l'absence de casque. La caméra est placée devant l'écran et offre une résolution spatiale est de 0.01° lorsque la tête est stabilisée ainsi qu'une résolution temporelle allant de 1000 Hz en binoculaire à 2000 Hz en monoculaire. L'absence de casque facilite l'installation et la calibration et est également beaucoup plus confortable pour le sujet.



## 2.3.2. Etudes 1 : Effet de la consigne d’identification en oculométrie

### 2.3.2.1. Etude 1A : Effet de l’instruction en PS, AS et PS volontaires.

*Guyader, N., Malsert, J., Marendaz, C. (2010). Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades. Psychological Research, 74(1), 12-20. Annexe II.*

Dans les tâches classiques de prosaccades, l’extinction du point de fixation avant l’apparition d’une cible permet d’obtenir une diminution importante des latences. Cet effet est appelé effet Gap (Saslow, 1967), il s’oppose à la condition Overlap qui maintient le point de fixation durant la présentation de la cible, et à la condition Step, qui correspond à l’enchaînement direct entre le point de fixation et la cible. Cet effet gap est maximal pour une extinction ayant lieu 200 ms avant l’apparition de la cible et diminue jusqu’à être disparaître à 800 ms (Fischer & Weber, 1993 ; Mayfrank et al, 1986). Au niveau cérébral, la réduction des latences est attribuée à une inhibition des neurones « pauseurs » du colliculus supérieur (CS), permettant ainsi une désinhibition des neurones saccadiques. Cette interprétation est confortée par une disparition de l’effet voire une augmentation des latences après ablation du CS (Schiller, True & Conway, 1980). De plus, Dorris et Munoz (1995) ont démontré chez les primates que les cellules du pôle rostral du CS présentaient un minimum du taux de décharge après 200-300 ms de gap, et une augmentation d’activation lors de l’apparition de la cible. Les saccades dans cette condition gap peuvent être diminuées de 40 ms, elles sont appelées saccades express et pourraient alors être liées à un processus bottom-up.

Plus récemment, Trottier et Pratt (2005) ont cherché à mettre en évidence d’autres mécanismes pouvant réduire les latences. Ils démontrent dans un article publié en 2005, que l’instruction de la tâche pouvait influencer les performances saccadiques. Pour cela, les auteurs utilisent une tâche de prosaccades dans 2 conditions ; l’une étant une situation de localisation simple, et l’autre demandant une identification de la cible. Leurs résultats montrent que la demande cognitive d’identification de cible entraînait une diminution des latences. Ils suggèrent l’implication d’un contrôle top-down facilitant le déclenchement de la saccade. Nous avons voulu reproduire ces travaux princeps et voir si l’effet de consigne était également retrouvé dans une tâche d’AS. La tâche d’AS est une tâche parfois difficilement compréhensible pour les patients car non écologique. La consigne d’identification peut rendre la tâche plus intelligible et attractive grâce à l’apport d’un « but ». La question est de

savoir si les performances en AS seraient modifiées par cette consigne et quels seraient alors les réseaux impliqués.

#### 2.3.2.1.1. Hypothèses opérationnelles

Le choix de la tâche oculométrique peut être primordial pour l’observation de certains déficits. Si l’instruction de la tâche modifie la circuiterie impliquée, elle pourrait masquer certains dysfonctionnements. Le but de notre étude est dans un premier temps de répliquer les résultats obtenus par Trottier et Pratt avec une autre tâche de PS, et de voir si cet effet d’identification existe aussi lors d’une tâche d’AS. Les AS sont connues pour impliquer fortement les fonctions exécutives grâce à un contrôle top-down du cortex préfrontal. Si la réduction de latence observée dans l’étude citée est dépendante d’un contrôle top-down facilitateur de la saccade, elle pourrait être observée en AS mais provoquer un taux d’erreurs plus important comme le fait la condition Gap par désinhibition de la fixation.

#### 2.3.2.1.2. Méthode expérience 1 : Effet d’instruction en PS et AS

##### - Sujets

Seize sujets contrôles d’âge moyen 27,75 ( $\pm$  5,51) ont participé à l’étude. Tous les sujets avaient une vision normale ou corrigée, et n’étaient pas renseignés sur le but de l’expérience.

##### - Procédure

Une camera eye-tracker Eyelink II (SR research) a été utilisée pour l’enregistrement des saccades oculaires. Les participants ont passé l’expérience individuellement sur 2 jours. L’ordre de passation des tâches de PS et AS en condition Localisation et Identification était contrebalancée. Les différentes tâches étaient réalisées par bloc (PS-Identif, AS-Identif, PS-localisation, AS-localisation) comprenant chacune 8 essais d’apprentissage (Fig. 7).

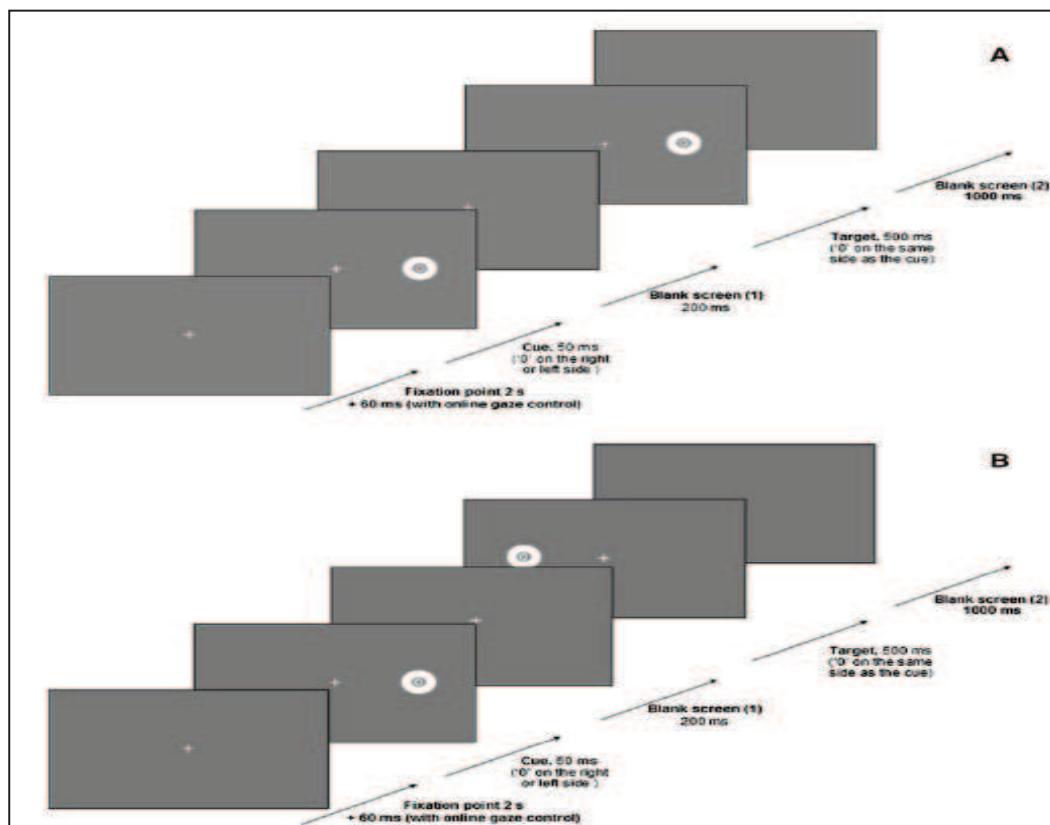
Chaque essai débute par une croix de fixation centrale présentée pendant 2 secondes, durée à partir de laquelle un indice est présenté en condition gap ou overlap, si et seulement si le sujet fixe le point de fixation pendant 60 ms. Ce pilotage par l’œil permet de s’assurer que le sujet n’anticipe pas sa saccade et fixe bien le centre de l’écran lors de la présentation du

stimulus. Le premier stimulus, contenant un 0, est présenté 50 ms à 10° sur l'axe horizontal, il correspond à l'indice permettant d'exécuter la saccade. La consigne était de regarder directement et le plus rapidement possible vers l'indice (Cue) durant les blocs de PS, et de regarder directement et le plus rapidement possible dans la position miroir lors des tâches d'AS. Une cible est ensuite affichée du côté où la saccade devait être réalisée, de façon à pouvoir corriger les erreurs. Cette cible permet également la réalisation des tâches en condition d'identification grâce à la présentation d'un chiffre (6 ou 9).

Dans la condition de localisation, le sujet devait effectuer la saccade sur une cible comportant toujours un 0, et répondre en pressant un bouton pour l'une des positions (Gauche ou Droite, contrebalancé) de cette cible. En Identification, la cible comportait un chiffre à identifier et le sujet devait également répondre sur le clavier soit lors de la présentation du 6 soit du 9. Lorsque la réponse clavier était incorrecte, un signal sonore retentissait. Les conditions gap-overlap, gauche-droite, et 6-9 (en identification), étaient réparties équitablement (40 essais de chaque) et distribuée de façon aléatoire.

Nous avons contrôlé l'exactitude des réponses clavier, et recueilli les latences des premières saccades, ainsi que leurs directions (correctes vs incorrectes).

Figure 7: Représentation schématique des paradigmes de PS (en haut) et d'AS (ici Overlap-Localisation)





## 2.3.2.1.3. Résultats de l’expérience 1

Les données des 16 participants ont été analysées. Nous avons recueillis les latences des premières saccades correctes, c'est-à-dire lorsque la saccade arrivait dans une zone de  $\pm 2^\circ$  angulaires autour de la cible. Parmi les saccades incorrectes nous relevons 2 types d’erreurs : le premier, observé en PS et en AS, correspond aux saccades dirigées dans la bonne direction mais trop éloignées de la cible. Il s’agit généralement d’hyposaccades liées à une mauvaise programmation spatiale. Le second type d’erreur est lié à la production d’AS. Il correspond aux erreurs d’inhibition, c’est-à-dire à une saccade dirigée vers l’indice, étant ici un distracteur, dans cette tâche où la saccade devait être programmée à l’opposé.

Nous avons perdu certaines données saccadiques (< 2 %) à cause de clignement des yeux, et nous avons dû éliminer les saccades présentant des latences inférieures à 70 ms qui correspondent à des saccades dont la programmation a été anticipée. De la même façon, les saccades présentant des latences supérieures à 500 ms pour les PS, ou supérieures à 700 ms en AS (< à 1 % des données).

L’analyse ANOVA à mesure répétée ‘Type saccade (PS/AS)’ \* ‘Instruction (Localisation/ Identification)’ \* ‘Condition Gap (Gap/Overlap)’ sur les 16 sujets démontre 5 sources significatives. Un effet principal est retrouvé pour les trois facteurs expérimentaux : le type de saccade, l’instruction de la tâche et la condition Gap, avec une interaction entre le type de saccade et l’instruction de la tâche ainsi qu’entre l’instruction de la tâche et la condition Gap (Fig. 8). Comme nous l’attendions, les latences sont plus courtes en PS qu’en AS (199 vs 354 ms,  $F_{1,14}=165$  ;  $p < .00001$ ) ainsi que dans la condition Gap que Overlap (246 vs 308 ms,  $F_{1,14}=89$  ;  $p < .00001$ ).

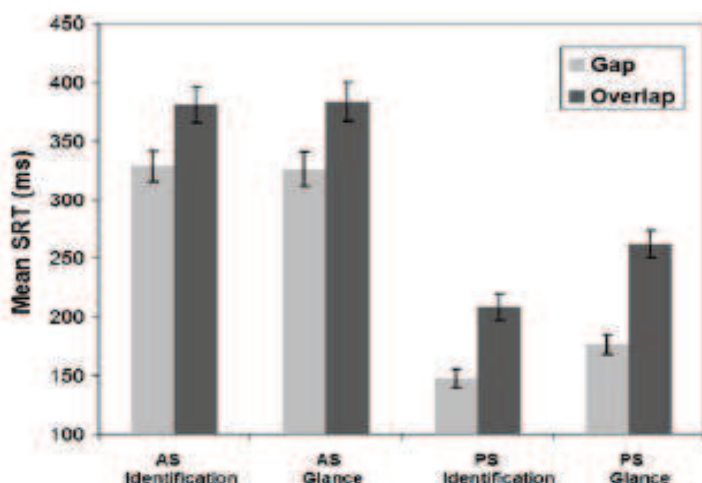


Figure 8 : Latences (SRTs) en fonction de l’instruction de la tâche (Id/Loc), de la condition Gap (Gap/Overlap) et du type de saccade (PS/AS).

*Les barres d’erreurs représentent l’erreur standard.*

Nous retrouvons les effets classiques observés dans les études oculométriques tels qu'une augmentation des erreurs et des latences en AS par rapport aux PS, dues à la difficulté d'inhiber le premier mouvement réflexe et produire une saccade volontaire à l'opposé. Comme nous l'attendions suite à l'étude de Trottier et Pratt (2005), nous observons également des latences plus courtes dans les tâches d'identification que de localisation (268 vs 287 ms,  $F_{1,14}=5.35$  ;  $p < .05$ ). Nous observons de plus une interaction entre le type de saccade et l'instruction de la tâche. La réduction des latences par la consigne d'identification n'est présente que dans les PS, elle n'est pas retrouvée dans les AS (40 vs 0 ms,  $F_{1,14}=16.29$  ;  $p < .01$ ). Nous observons également une interaction entre l'instruction de la tâche et la condition Gap. Le gain temporel dû à la consigne d'identification est plus important dans la condition Overlap que dans la condition Gap (28 vs 10 ms,  $F_{1,14}=10$  ;  $p < .01$ ).

Notre tâche de PS nous permet donc de retrouver l'effet gap, connu dans la littérature, ainsi que l'effet d'instruction que nous voulions répliquer. Nos résultats sont donc congruents avec les données de la littérature, ce qui valide le paradigme développé et nous permet de poursuivre l'analyse sur les AS.

L'analyse des latences en AS nous permet de retrouver l'effet Gap aussi bien dans la consigne de localisation (58 ms,  $F_{1,14}=42.08$  ;  $p < .0001$ ) que dans l'épreuve d'identification (52 ms,  $F_{1,14}=31.64$  ;  $p < .0001$ ). Par contre, contrairement aux résultats obtenus avec les PS, l'instruction de la tâche ne modifie pas les latences ( $F_{1,14}=0.13$  ; n.s.).

L'analyse des erreurs d'inhibition en AS nous permet également d'observer l'effet gap, qui, par la désinhibition des neurones saccadiques, est connu pour rendre plus coûteuse l'inhibition du mouvement réflexe vers un distracteur. Le taux d'erreur est significativement supérieur dans la condition Gap que dans la condition Overlap (18 vs 7%,  $F_{1,14}=11$  ;  $p < .005$ ). Par contre, identiquement aux latences, le taux d'erreur en AS n'est pas influencé par l'instruction de la tâche ( $F_{1,14}=1.7$  ; ns).

#### 2.3.2.1.4. Méthode d'étude de l'effet d'instruction en PS volontaires

##### - Sujets

Huit sujets contrôles d'âge moyen 24.8 ans ( $\pm 3.6$ ) ont participé à cette étude. Comme pour la première étude, les sujets doivent avoir une vision normale ou corrigée normale et ils n'étaient pas informés du but de l'expérience.

- Stimuli

Les stimuli utilisés respectaient les caractéristiques de taille et de luminance de ceux utilisés dans la première expérience. La programmation volontaire de la saccade était engendrée par la présentation d'une flèche centrale (Fig.9).

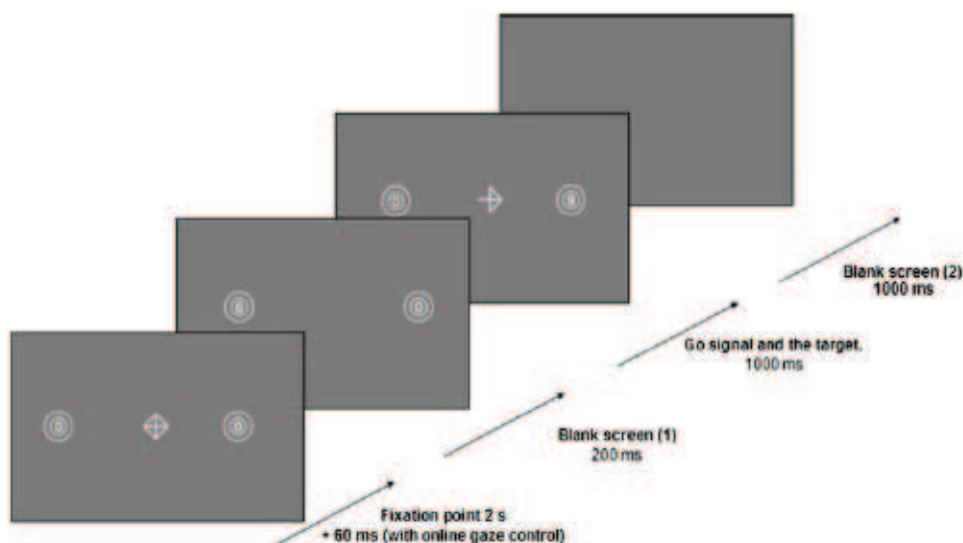
- Enregistrement des mouvements oculaires

Le même appareil Eyelink II a été utilisé pour l'enregistrement des saccades.

- Procédure

Les sujets passaient l'expérience individuellement dans une salle sombre. Les conditions localisation et identification étaient séparées en bloc et l'ordre de passage était contrebalancé (PSV-Id ; PSV-Loc). L'essai commence par la présentation d'un point de fixation pendant 2 s (Fig. 9). Des cercles vides rappellent durant l'essai les 2 positions possibles de la cible ( $10^\circ$  à gauche ou à droite). Le contrôle du regard sur le point de fixation avant déclenchement de l'indice respecte les mêmes conditions que dans l'expérience précédente. Après vérification de la fixation, une flèche centrale va indiquer au sujet la saccade à effectuer. La consigne est d'orienter le regard le plus rapidement possible vers le cercle suivant direction de la flèche. Un gap de 200 ms est également ajouté aléatoirement dans la moitié des essais entre la disparition du point de fixation et l'apparition de l'indice central.

Figure 9 : Paradigme de PS volontaires (PSV) ici présenté dans pour la condition Gap et en identification.



La consigne pour le bloc de localisation était de regarder le plus rapidement possible puis de répondre sur le clavier pour l’une des positions (gauche ou droite contrebalancé entre les sujets), et pour l’identification, le sujet devait aller identifier le plus rapidement possible le chiffre présenté dans la cible (6 ou 9) puis répondre en Go-NoGo également pour l’un des chiffres. La procédure et le nombre d’essais par session étaient identiques à la première expérience. Nous avons vérifié l’exactitude des réponses clavier et des premières saccades afin de récupérer les latences. Notre protocole expérimental comporte 4 conditions : Localisation-Gap, Localisation-Overlap, Identification-Gap et Identification-Overlap.

### 2.3.2.1.5. Résultats PSV

Les données des 16 participants ont été analysées avec les mêmes caractéristiques que dans la première expérience. Les latences et l’erreur standard des premières saccades correctes (85% des essais) sont présentées sur la figure 10.

Une ANOVA à mesures répétées ‘Instruction de la tâche (Id/Loc)’\*‘Condition Gap (Gap/Overlap)’ a été effectuée sur les latences moyennes. Cette analyse démontre un effet principal des 2 facteurs sans interactions entre eux ( $F_{1,7}=1.02$  ; n.s.). Nous retrouvons l’effet du Gap réduisant les latences en comparaison à la condition Overlap (246 vs 308 ms,  $F_{1,7}=124$  ;  $p<.00001$ ) et également l’effet de l’instruction de la tâche. La consigne d’identification réduit les latences par rapport à la localisation (270 vs 283ms,  $F_{1,7}=7.43$  ;  $p<.03$ ).

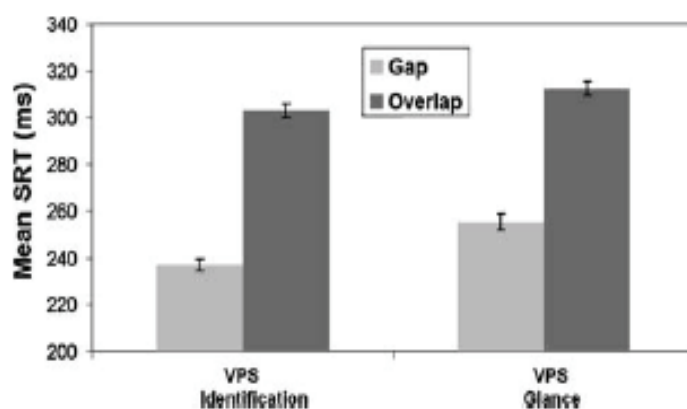


Figure 10 : Latences moyennes et erreurs standard en fonction de l’instruction de la tâche (Id/Loc) et de la condition Gap (Gap/Overlap) dans la tâche de PSV.

Par rapport à la première expérience, l’effet Gap est de la même amplitude en PSV (61ms) qu’en PS reflexe (72ms), par contre, l’effet d’instruction est diminué en PSV (13ms vs 42ms).

#### 2.3.2.1.6. Discussion sur l'effet de la consigne

Dans leur étude de 2005, Trottier et Pratt démontraient que l'effet d'instruction pouvait réduire les latences d'une tâche de PS reflexes. Nous avons pu répliquer ces résultats avec un paradigme d'identification de chiffre et nous avons observé que cette diminution de latence est retrouvée aussi bien en condition Gap que Overlap.

Lors de tâches impliquant plus fortement les fonctions exécutives comme en PSV ou en AS, cet effet d'instruction diminue (PSV) voire disparaît totalement (AS) ce qui n'est pas le cas de l'effet Gap. Ces 2 effets seraient donc indépendants et impliqueraient différents mécanismes ou différentes structures cérébrales. La diminution de l'effet d'instruction dans les tâches cognitives plus complexes suggère l'implication de phénomènes de haut niveau. Comme proposé par Trottier et Pratt, l'instruction de la tâche pourrait activer un processus top-down depuis le cortex frontal et préfrontal vers le CS. Cette circuiterie descendante est justement connue pour son rôle de contrôle dans les fonctions exécutives. Les études en électrophysiologie et neuroimagerie ont démontrées une importante activité neuronale du cortex frontal et préfrontal, notamment du CPFDL et du FEF pendant la réalisation de tâches saccadiques contraignantes (Munoz & Everling, 2004 ; Pierrot-Deseilligny et al, 2004). Il se pourrait donc qu'une même circuiterie soit activée pour le contrôle des mouvements oculaires complexes et pour l'instruction d'identification ce qui provoquerait des interférences lors de la réalisation de tâche impliquant simultanément ces processus. Un mécanisme de compétition dans laquelle la première tâche primerait sur la seconde pourrait expliquer nos observations. En effet, si une compétition est générée par cette double activation, l'amplitude de l'effet d'instruction serait dépendante des ressources nécessaires à la réalisation de la tâche saccadique. Nos résultats sur les tâches de PS reflexes, PS volontaires et AS, nous donnant respectivement un fort effet, peu d'effet et aucun effet d'instruction concordent donc avec cette hypothèse.

L'instruction de la tâche est un phénomène robuste en PS reflexe qui n'altère pas les performances en AS. D'un point de vue expérimental, cette consigne d'identification rend l'expérience plus intelligible, elle peut donc être utilisée en AS sans risquer de modifier la circuiterie impliquée.

### 2.3.2.2. Etude 1B : Effet d’identification chez un patient agnosique et alexique

*Marendaz, C., Guyader, N., Malsert, J., Peyrin, C. & Charnallet, A. (soumis). Having to identify a target reduces saccades latencies, even in the case of alexia. Annexe III.*

#### 2.3.2.2.1. Hypothèses opérationnelles

Comme nous venons de le voir, l’effet d’instruction de la tâche peut avoir une incidence significative et robuste sur les latences en PS. L’ajout d’une consigne d’identification de cible permet une diminution importante des latences par rapport à une simple épreuve de localisation. Cette étude est une approche neuropsychologique sur l’importance de la capacité cognitive à réaliser une identification de cible et cet effet d’instruction. La question qui se pose ici est de savoir si la réduction des latences est due et dépendante de la capacité d’identification. Pour répondre à cette question, nous avons étudié cet effet chez un patient agnosique et alexique qui ne pourra donc pas identifier la cible présentée, donc sans obtention de la récompense « identification ».

#### 2.3.2.2.2. Méthode

##### - Participants

Le patient JPM est un homme âgé de 58 ans ayant subi une crise cardiaque en 2005 provoquant une anoxie cérébrale. Ces examens neurologiques par imagerie sont normaux mais l’évaluation neuropsychologique démontre des légers troubles mnésiques, une apraxie constructive, une alexie complète, une agnosie visuelle massive et un syndrome frontal (Charnallet et al, 2007). Quatre sujets sains d’âge moyen 58 ans ( $\pm 2$ ) ayant une vision normale ou corrigée normale ont participé à l’expérience.

##### - Stimuli

La passation d’identification utilisait les cibles classiques présentant un 6 ou un 9. Lors de la seconde passation du patient JPM, cette tâche a été modifiée pour éviter un effet d’apprentissage, les chiffres ont été remplacés par des cercles gris foncés ou gris clairs.

### - Procédure

Une caméra eye-tracker Eyelink I (SR research) a été utilisée pour enregistrer les mouvements oculaires. Après installation du casque et calibration des caméras, l'expérience débutait par une série d'apprentissage de 8 essais. Le déroulement de l'essai était dépendant de la fixation du sujet sur la croix centrale, après quoi la cible était présentée à 10° en périphérie (distribution aléatoire gauche ou droite) pendant 550 ms. Un écran de transition vide était présenté pendant 1 seconde entre chaque essai (Fig. 11).

Une session comportait 80 essais, partagés et contrebalancés pour le champ visuel de présentation (Gauche vs Droit), la condition Gap dans la première passation (Gap vs Overlap), et la cible à identifier pour les sessions d'identification (6 vs 9 ou Clair vs Foncé).

Figure 11: Paradigme de PS

*Ici dans la condition Overlap pour la session d'identification. Dans la condition Gap, le point de fixation disparaît 200 ms avant l'apparition de la cible. Dans la session localisation, la cible comporte toujours un 0.*



Lors de la seconde passation du patient, nous n'avons utilisé que des essais en condition Overlap pour maximiser le nombre d'essai par condition. Les instructions pour les sessions Localisation et identification étaient les mêmes que dans l'expérience précédente mais la réponse demandée était une réponse orale afin de simplifier la passation pour le patient.

#### 2.3.2.2.3. Résultats

Comme dans les expériences précédentes, nous avons perdu quelques essais du fait de clignement des yeux, et nous avons supprimé les saccades anticipées (<70 ms). Pour l'analyse des données, nous avons regardé la première saccade à partir de la présentation de la cible et observé les latences de ces saccades lorsqu'elles étaient correctes. Ces latences sont les principales variables d'intérêt. Une ANOVA factorielle interindividuelle (Patient vs Contrôles) et intraindividuelle (Instruction de la tâche \* Condition Gap \* Champ Visuel) par item a été effectuée pour la première passation du patient. Cette analyse autorise la

comparaison des performances entre le patient et les sujets contrôles.

Les sujets contrôles présentent un effet principal d'instruction et de la condition gap identique aux études précédentes (Trottier & Pratt, 2005 ; Guyader, Malsert & Marendaz, 2010). Les latences saccadiques (Saccadic Reaction Times : SRTs) sont réduites de près de 60 ms pour la condition Gap en comparaison à la condition Overlap (149 vs 208 ms ;  $F_{1,78}=154.7$  ;  $p<.0001$ ). L'effet d'Identification réduit les SRTs de 46 ms par rapport à la consigne de Localisation (153 vs 199 ms ;  $F_{1,78}=93.3$  ;  $p<.0001$ ). Nous n'observons pas d'interaction entre ces 2 effets ( $F_{1,78}<1$ ).

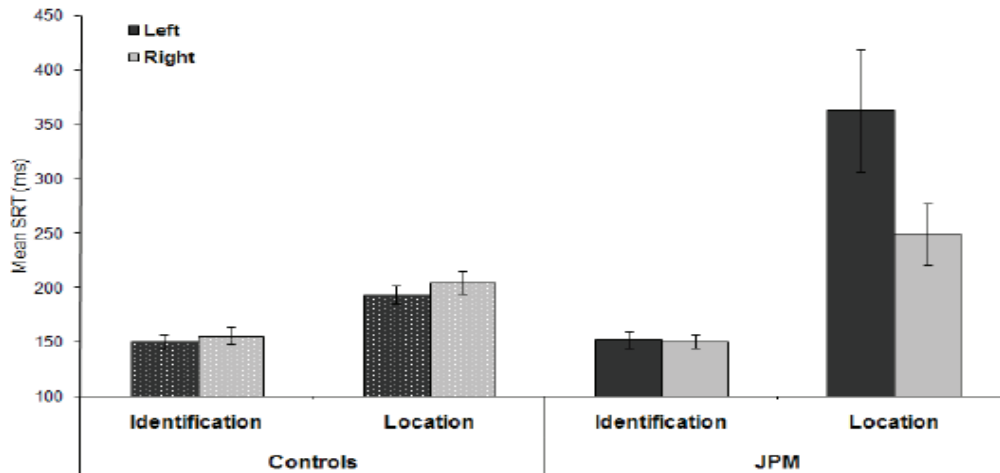
Tout comme les sujets contrôles, le patient JPM présente un fort effet d'instruction de la tâche, les latences passant de 151 ms en Identification à 311 ms en Localisation. L'effet d'instruction réduit donc les latences de 160 ms ( $F_{1,78}=26.6$  ;  $p<.0001$ ). En revanche, même si la condition gap semble réduire les SRTs par rapport à la condition Overlap (206 vs 259 ms), cet effet n'est pas significatif ( $F_{1,78}=1.9$  ;  $p=.17$ ) et n'interagit pas avec l'instruction de la tâche ( $F_{1,78}<1$ ). Ainsi, le patient agnosique JPM présente un effet d'instruction 3 fois supérieur à celui observé avec les sujets contrôle malgré son incapacité à identifier les cibles (taux de hasard, 51% de réponses correctes). L'analyse statistique met en évidence une interaction entre participant et instruction de la tâche ( $F_{1,78}=11.1$  ;  $p<.01$ ) suggérant un effet d'instruction plus important chez le patient que chez les sujets contrôles. La comparaison planifiée des SRTs démontre que cette différence est due à une augmentation significative des latences de JPM en Localisation par rapport au sujets contrôles ( $F_{1,78}=20.2$  ;  $p<.0001$ ) et non à une diminution des latences en Identification ( $F_{1,78}<1$ ).

L'ANOVA révèle également une tendance d'effet de l'hémichamp visuel différent selon l'effet d'instruction pour le patient et les sujets contrôles (Interaction Participant\*Instruction de la tâche\*Champ visuel :  $F_{1,78}=3.4$  ;  $p<.07$ ). Les comparaisons planifiées démontrent que dans la tâche de localisation, les latences sont plus longues lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel gauche que dans le champ visuel droit pour le patient JPM (342 vs 249 ms,  $F_{1,78}=6.0$  ;  $p<.05$ ) alors qu'il n'y a aucun effet de latéralisation dans la consigne d'identification. De plus nous observons une interaction significative entre les participants et l'instruction de la tâche uniquement lorsque les cibles sont présentées dans le champ visuel gauche ( $F_{1,78}=14.6$  ;  $p<.001$ ) suggérant que l'effet d'instruction est plus important chez JPM dans le champ visuel gauche (Fig. 12).



Cette première passation avec le patient agnosique et alexique nous démontre la présence du bénéfice d’instruction de la tâche malgré l’incapacité à identifier la cible. Par ailleurs, nous avons observé chez JPM un déficit d’exécution de PS vers l’hémichamp gauche dans la tâche de Localisation.

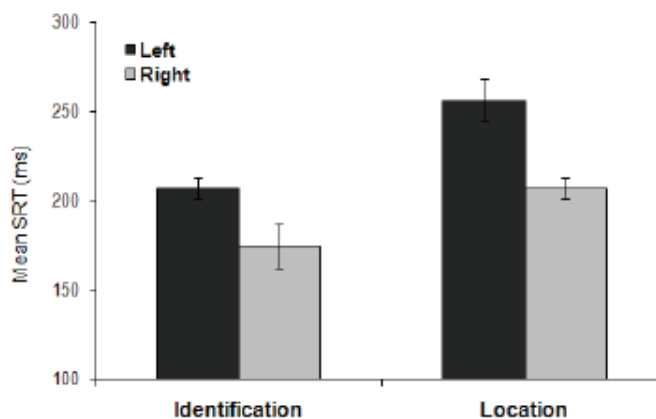
Figure 12: Latences moyennes (SRT) et erreurs standard des sujets contrôles et du patient JPM en fonction de l’instruction de la tâche (Identification/Localisation) et du champ visuel de présentation de la cible (Gauche/Droit) dans la première session.



La seconde passation du patient permettait alors de se pencher sur cette asymétrie, en limitant les variables dépendantes grâce à la conservation de la seule condition Overlap.

Les SRTs des premières saccades (Fig. 13) ont été analysées avec une ANOVA avec l’instruction de la tâche (Identification-Localisation) et l’hémichamp visuel (Gauche-Droit) comme facteurs inter-item. L’ANOVA a été effectuée avec chaque latence correcte par condition expérimentale et représente donc une analyse par item.

Figure 13: Latences moyennes (SRT) et erreurs standard du patient JPM en fonction de l’instruction de la tâche (Identification/Localisation) et du champ visuel de présentation de la cible (Gauche/Droit) dans la 2<sup>nde</sup> session.



Comme précédemment, les latences sont fortement réduites en Identification comparativement à celle obtenues dans la tâche de Localisation (189 vs 218 ms ;  $F_{1,82}=14$  ;  $p<.0001$ ). L’effet d’Identification (29 ms) est inférieur à celui observé dans la première passation car les latences en Localisation sont réduites (Exp.1 : 311 ms ; Exp.2 : 225 ms). De plus, les latences sont toujours plus courtes dans le champ visuel droit que dans le champ gauche (190 vs 219 ms ;  $F_{1,82}=14$  ;  $p<.001$ ).

Notons que lors de cette seconde passation, l’asymétrie en termes de latences saccadiques apparaît aussi bien dans la tâche d’Identification que dans celle de Localisation contrairement à la première passation pour laquelle l’asymétrie n’était retrouvée que dans la session de Localisation. Nous retrouvons cette asymétrie également en termes de nombre de saccades correctes dans la tâche de Localisation (Tableau 1). JPM n’effectue dans cette tâche que 23.5% de saccades correctes vers le champ visuel gauche contre 73% vers le champ visuel droit. Ces saccades incorrectes sont pour la plupart des saccades trop courtes, ou hyposaccades, inférieures à 2° pour une cible positionnée à 10° du point de fixation.

Hemifield	Number of first correct saccades (corresponding %)	
	Left	Right
Location	8 (23.5%)	27 (73 %)
Identification	23 (76.6 %)	28 (87.5 %)

Tableau 1: Nombre (et pourcentage) de premières saccades correctes en fonction de l’instruction de la tâche (Identification / Localisation) et du champ visuel de présentation de la cible (Gauche/Droit) pour le patient JPM lors de la seconde session.

Nous observons donc que l’effet d’Identification réduit les latences même pour un sujet ne pouvant pas réussir cette identification. Par ailleurs, nous notons également que la tâche d’Identification facilite la production de saccade dans le champ visuel gauche du patient aussi bien en termes de latences que de nombre de saccades correctes.

#### 2.3.2.2.4. Discussion

Les saccades sont des mouvements écologiques considérées comme automatiques mais les différentes recherches menées sur ce sujet démontrent que les propriétés saccadiques peuvent être influencées par les facteurs cognitifs (Hutton, 2008). Différentes consignes peuvent modifier ces caractéristiques.

Mosiman et collaborateurs (2004) ont observé une augmentation des latences lorsqu'ils donnaient la consigne de retarder le départ de la saccade.

Nous présentons ici une réduction de latence liée à l'effet de la consigne d'identification qui semble être un phénomène robuste car retrouvé avec différents paradigmes et chez un patient agnosique et alexique. Ces derniers résultats nous montrent donc que l'accélération du déclenchement de la saccade n'est pas liée à la performance cognitive d'identification. Le patient JPM était un bon lecteur avant son attaque cardiaque. Il a donc développé et conservé de bonnes performances motrices saccadiques. Par ailleurs, une autre observation importante est la libération des mouvements oculaires de JPM vers le champ visuel gauche pendant la tâche d'identification comparativement aux difficultés qu'il rencontre en Localisation. La principale différence entre ces 2 types de tâches correspond à la nécessité de produire un mouvement oculaire sur la cible pour l'identifier, alors que ce mouvement n'est pas indispensable pour la localiser, dans ce cas la vision périphérique suffirait.

Nous pouvons donc considérer que la tâche de Localisation est sous la dépendance d'un seul facteur, qui est un facteur exogène, correspondant à l'apparition de la cible provoquant un mouvement réflexe. Par contre, la tâche d'identification va avoir en plus de ce facteur commun, un facteur endogène lié à la consigne dirigée vers un but. C'est donc ce facteur endogène, mené par un processus top-down, qui libère JPM pour l'exécution de PS vers le champ visuel gauche.

#### 2.3.2.3. Discussion générale de l'effet d'identification

D'une façon générale, il semble important de faire attention dans le choix de la consigne donnée au sujet pour chaque expérience de PS. La consigne d'identification peut rendre la tâche plus attractive mais peut aussi masquer certains déficits, comme ici vers le champ visuel gauche de JPM. La contrainte cognitive pourrait activer des mécanismes top-down modifiant les performances des sujets. Comme nous l'avons vu dans la première étude, cette sensibilité expérimentale ne semble pas concerner les AS (Guyader, Malsert & Marendaz, 2010), et la consigne d'identification rendant les expérimentations plus compréhensible et 'agréable' pour les sujets, elle pourra alors être utilisée dans ce type de tâche.

### 2.3.3. Etude 2 : Paradigme mixte chez les patients déprimés en cure rTMS

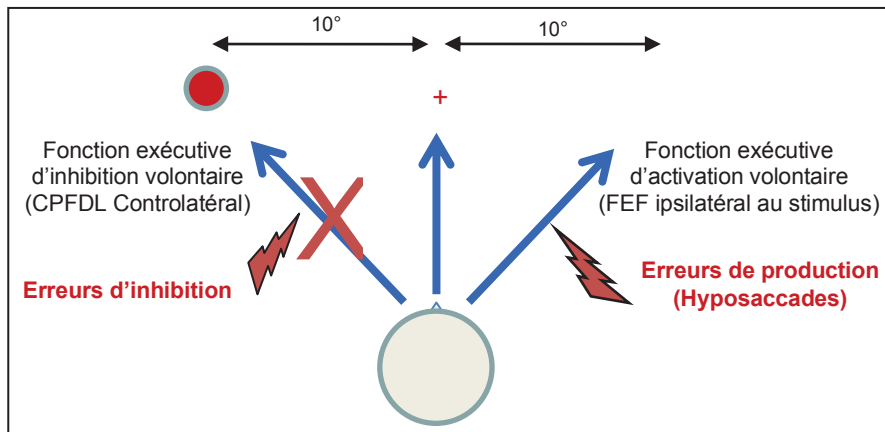
#### 2.3.3.1. Hypothèses opérationnelles

Notre objectif principal tout au long de cette thèse est la recherche d'un outil de mesure du trouble dépressif. En raison des circuits neuronaux et des structures cérébrales potentiellement impliquées dans la dépression, l'oculométrie semble idéale. Nous voulons observer à travers les performances en oculométrie l'activité frontale principalement. Comme nous l'avons présenté, les tâches oculométriques nécessitent des activations frontales précises notamment au niveau du CPFDL. De plus, comme nous l'avons vu dans l'étude précédente, l'oculométrie peut permettre d'observer des déficits latéralisés en fonction du champ visuel de présentation du stimulus. De plus en plus d'études sur les mouvements oculaires démontrent des activations de structures cérébrales dépendantes du champ visuel. Ainsi, le CPFDL et le CS, structures clés du contrôle des mouvements oculaires, seraient plus actifs lorsque le stimulus est dans le champ visuel controlatéral (Johnston & Everling, 2006a ; Wegener, Johnston & Everling, 2007 ; Johnston & Everling, 2008).

Nous émettons l'hypothèse que le suivi de ces performances chez les patients au cours d'une cure rTMS pourrait être un bon indicateur de l'excitabilité du cortex préfrontal. Nous pourrions également observer d'éventuelles asymétries relatées dans la littérature et suivre leur évolution durant la cure. Pour cela, le choix du paradigme est un facteur très important, nous avons vu que le type de tâche et la consigne donnée pouvaient modifier les structures impliquées. Les tâches d'AS sont privilégiées car elles permettent de mesurer les performances en termes de latence et d'erreurs d'inhibition, et leur réussite est fortement dépendante de l'activation du CPFDL controlatéral au stimulus. La programmation et l'exécution de la prosaccade dans la direction opposée nécessitera ensuite une communication interhémisphérique afin d'activer le FEF controlatéral au champ dans lequel le regard est porté (Fig. 14).

Du fait des données de la littérature, nous faisons le choix d'utiliser un paradigme mixte, c'est-à-dire comprenant des essais de différents types. L'utilisation de ce type de paradigme augmente l'activation du CPFDL du fait de l'implication de la mémoire de travail (Smith & Jonides, 1999). Ce paradigme comprendra donc 3 types de tâches : un type d'AS, des PS et des Non-Saccades (NS).

Figure 14 : Implication des zones frontales (CPF DL et FEF) lors de la réalisation d'une AS (ici lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel gauche)



### 2.3.3.2. Méthodologie du paradigme mixte

#### 2.3.3.2.1. Sujets

Dix-neuf patients présentant les critères diagnostiques du DSM-IV d'épisodes dépressifs majeurs (Annexe V) ont été étudiés parallèlement à 5 sujets contrôles. Chaque participant a signé un formulaire de consentement avant les expérimentations. Tous les sujets avaient une vision normale ou corrigée normale.

- Patients en cure rTMS

Douze patients âgés de 37 à 69 ans (moyenne  $53.4 \pm 10$ ) dont 4 hommes et 8 femmes ayant un score à la MADRS supérieur à 20 (moyenne  $28.3 \pm 6.3$ ) ont été inclus dans le protocole. Ces patients ne présentaient pas de contre-indication à la TMS ni de comorbidité psychiatrique. La cure de TMS durait 4 semaines au rythme de 5 séances par semaine (20 séances au total) et l'évaluation oculométrique avait lieu 3 fois : 1 fois avant la première séance, 1 fois après 10 séances, et 1 fois en fin de cure.

- Patients hors-TMS

Sept autres patients hospitalisés pour dépression sévère (âge moyen :  $41.4 \pm 17$  ; MADRS > 20) et traités par médicament antidépresseur ont été testés pour comparer l'effet de la rTMS aux

traitements pharmacologiques. Ces patients ont également passé le test oculométrique 3 fois, à un rythme d'une fois toutes les 2 semaines.

- Sujets contrôles

Cinq sujets contrôles (âge moyen :  $41.6 \pm 7.5$ ) sans antécédent psychiatrique ni traitement antidépresseur ont été évalués afin de vérifier l'effet d'apprentissage. Ils ont également passé l'épreuve 3 fois à 2 semaines d'intervalle.

#### 2.3.3.2.2. Cure rTMS

La cure rTMS était délivrée par un stimulateur Magstim équipé d'une bobine en 8 (papillon). Le traitement correspond à des séances quotidiennes (5 par semaine) durant 4 semaines, soit 20 séances de stimulation pour la totalité de la cure. Les protocoles de stimulation correspondaient à ceux préconisés dans la littérature, soit, une cure du CPFDL gauche à haute fréquence activatrice (10 Hz) ou du CPFDL droit à basse fréquence inhibitrice (1 Hz).

La recherche du site de stimulation a été effectuée selon la procédure standard décrite par George et collaborateurs (1995). Dans un premier temps, le cortex moteur du muscle abducteur du pouce controlatéral est recherché afin de déterminer le seuil moteur du patient (intensité minimale permettant d'obtenir au moins 5 réponses motrices sur 10 stimulations). Ensuite, la position de la bobine pour stimuler le CPFDL est déterminée en suivant la règle des 5 cm, c'est-à-dire en déplaçant la bobine de 5 cm antérieurement au cortex moteur du pouce.

Pour la stimulation haute fréquence excitatrice sur le CPFDL gauche, les praticiens utilisent une fréquence de 10Hz et une intensité de 110% du seuil moteur, pour 40 trains de 50 stimulations (5 secondes) et un intervalle inter-train (ITI) de 25 secondes. La stimulation basse fréquence utilisait les paramètres proposés par Klein et collaborateurs (1999) correspondant à une stimulation 1Hz à 110% du seuil moteur, pour 2 trains de 60 stimulations espacés d'un ITI de 120 secondes. Ces paramètres de stimulation sont en accord avec les directives de sécurité publiées par Wassermann (1998).

## 2.3.3.2.3. Oculométrie

Les mouvements oculaires étaient enregistrés avec un Eye-tracker Eyelink I (SR Research), dans les conditions énoncées dans la méthodologie générale.

Le paradigme mixte (Fig. 15) incluait des essais de PS, d'AS et de NS pour lesquels les cibles présentées étaient des cercles blancs de 1.2° contenant un zéro de 0.6°. Le point de fixation central était un cercle blanc de 0.8° qui se colorait après 1 seconde afin de donner la consigne de l'essai. L'indiciage couleur correspondait à la présentation d'un point vert pour les PS, rouge pour les AS et bleu pour les NS, et ce durant 3 secondes. L'apparition du stimulus était conditionnée par la fixation du sujet sur le point central pendant 60 ms minimum. Après un gap de 200 ms, ce stimulus (Cue) était présenté pendant 50 ms pour ne pas permettre au sujet de le placer en zone fovéale ce qui réduirait la latéralisation de la stimulation. Après ce premier stimulus 'Cue', la cible était alors présentée pendant 1 seconde dans l'hémichamp où le sujet devait effectuer sa saccade en fonction de la tâche.

Il est important de noter que nous appelons AS notre tâche qui ne correspond pas aux antisaccades classiques. En effet, dans une tâche d'AS classique, seul le premier stimulus est présenté et le sujet doit volontairement produire une saccade à l'opposé. Dans notre tâche, nous voulons principalement tester les capacités d'inhibition de la saccade reflexe vers le stimulus, composante qui semble être responsable de la forte implication du CPFDL.

Notre paradigme nous permettra de comparer les résultats obtenus en 'AS', PS et NS. La tâche 'AS' correspond à l'association de la capacité d'inhibition observée avec les NS et de la production de la saccade vers la cible contrôlée avec les PS. Nous pourrions donc observer le coût de l'inhibition, c'est-à-dire l'augmentation des latences entre les 'AS' et les PS.

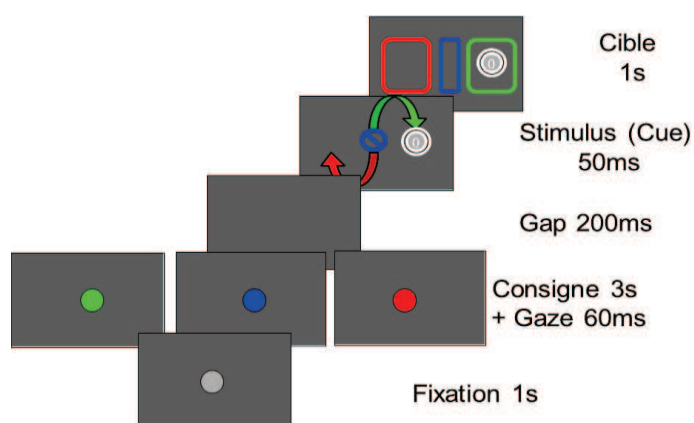


Figure 15 : Représentation schématique du paradigme mixte.

*La couleur du point de fixation donne la consigne pour chaque essai. Indice Vert : Prosaccade ; Rouge : Antisaccade ; Bleu : Non-saccade. Les formes de couleurs sur les écrans suivants correspondent aux mouvements que le sujet doit faire pour chacune des consignes.*

Les consignes étaient les suivantes :

- Lorsque le point de fixation central était vert, le sujet devait faire une PS, i.e. regarder le plus rapidement possible à l'endroit où l'indice avait été présenté et la cible était présentée au même endroit.
- Lorsque le point était rouge, le sujet devait effectuer la tâche de type 'AS', i.e. inhiber le mouvement reflexe vers l'indice et effectuer une saccade le plus rapidement possible à l'opposé, où la cible était présentée.
- Lorsque le point de fixation était bleu, il prévenait d'une tâche de NS, les sujets devaient alors inhiber tout mouvement vers les stimuli et fixer leur regard où était précédemment le point de fixation.

Chaque passation comprenait 80 essais dont 32 en PS, 32 en 'AS' et 16 en NS distribués aléatoirement, et débutait par une série de 20 essais d'entraînement. Nous avons donc 6 conditions expérimentales, AS, PS et NS avec présentation du Cue à Gauche ou à Droite, le Cue étant le premier stimulus ou l'indice.

#### 2.3.3.2.4. Analyses

Nous avons éliminé les essais (<2%) présentant des latences inférieures à 70 ms (anticipation) ainsi que les latences très longues (>1 seconde).

Les saccades sont considérées comme correctes si (1) il s'agit du premier mouvement à partir de l'apparition du Cue ; (2) elles partent du point de fixation ( $\pm 2^\circ$  sur l'axe horizontal et  $\pm 4^\circ$  sur l'axe vertical) ; et (3) elles arrivent à  $\pm 2^\circ$  de la cible. Les SRTs sont alors analysés pour chaque type d'essai. Notons qu'environ 2% des saccades en PS sont incorrectes, ces erreurs sont liées à la complexité du paradigme mixte. Nous considérons comme NS correctes celles n'entraînant pas de saccades en dehors d'une zone de  $\pm 2^\circ$  autour du point de fixation (microsaccades) ou si elles sont déclenchées plus de 1 seconde après l'apparition du stimulus. Les saccades effectuées en dehors de cette zone moins d'une seconde après l'apparition du Cue correspondent donc à des erreurs d'inhibition. Dans la condition 'AS', nous pouvons dissocier 2 types d'erreurs. Les plus fréquentes sont les erreurs d'inhibition, c'est-à-dire les saccades déclenchées en direction du premier stimulus. Les secondes sont des 'saccades incorrectes', c'est-à-dire des saccades n'étant pas dirigées correctement à proximité de la cible, il s'agit souvent d'hyposaccades. Nous avons effectué une ANOVA pour



tester l'effet d'apprentissage et l'effet du champ visuel de présentation du stimulus. Les résultats de chaque patient ont pu être comparés aux performances moyennes du groupe contrôle grâce à un test t-modifié proposé par Crawford et Garthwaite (2006). Les observations intraindividuelles ont été effectuées avec un test de Student.

### 2.3.3.3. Résultats : effet de la cure rTMS

#### 2.3.3.3.1. Analyse intra-groupe chez les sujets contrôles

Nous observons dans un premier temps les résultats obtenus avec les sujets contrôles, car la répétition de l'expérience peut engendrer un effet d'apprentissage, principalement pour les 'AS'. Les latences des saccades correctes (en AS et PS) et les pourcentages d'erreurs (en AS et NS) des sujets contrôles ont été analysées avec une ANOVA intraindividuelle pour la session de test (test 1,2 et 3) et l'hémichamp visuel (Gauche vs Droit).

Les résultats moyens des sujets contrôles sont présentés associés aux groupes patients dans les tableaux 2, 3 et 4. Nous n'observons pas d'effet d'apprentissage lié à la répétition de l'expérience sur les latences ni sur les pourcentages d'erreurs. De plus, les sujets contrôles ne présentent pas d'asymétrie significative en fonction du champ visuel de présentation du stimulus. Nous pourrions donc comparer les performances des sujets contrôles à celles des patients et voir si des modifications sont liées au traitement.

#### 2.3.3.3.2. Patients hors cure rTMS

Les latences et les erreurs de chaque passation ont donc été comparées au groupe contrôle grâce au test du t-modifié (Crawford & Garthwaite, 2006). De plus, ces performances ont été étudiées d'un point de vue longitudinal intraindividuel en fonction de la variable 'Test' et en fonction du champ visuel (variable 'CV') de présentation du stimulus (Cue).

Le tableau 2 présente les erreurs d'inhibition et les latences moyennes. Nous ne présentons pas les données brutes de saccades incorrectes afin de garder une certaine lisibilité dans les résultats. Il reste important de noter que, généralement, les erreurs saccadiques sont les erreurs d'inhibition mais quelques rares patients vont présenter des taux d'erreurs d'inhibition corrects mais des taux élevés de saccades incorrectes. Ce point sera discuté plus loin.

Tableau 2 : Erreurs d’inhibition en AS et latences en AS et PS chez les sujets contrôles et les patients hors rTMS.

Comparaisons par rapport au groupe contrôle (t modifié au seuil de 5%) et asymétries interhémisphériques (test t, seuil 5%). Bleu : asymétrie en défaveur du CV droit (HG), Orange : asymétrie en défaveur du CV gauche (HD). Effet du traitement par test t. Vert : Réduction des latences, Rouge : Augmentation des latences.

Sujets	Age	Lat	AS Erreurs Inhibition							Latences AS et PS							
			T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	Vs Ctrl	Asymétrie T1	Asymétrie T3	Effet TTT	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	Vs Ctrl	Asymétrie T1	Asymétrie T3	Effet TTT	
Contrôles		D	11,6	12,4	8,6	/	Pas asym	Pas asym	/	AS	331	322	304		Pas asym	Pas asym	Pas effet
										PS	166	158	172		Pas asym	Pas asym	Pas effet
YF	70	G	58,3	40		↑ Droite	Droite > Gauche	Droite > Gauche	n.s.	AS	256	231		n.s.	Droite>Gauche	n.s.	n.s.
										PS	153	164		n.s.	Gauche>Droite	Gauche>Droite	n.s.
JM	20	D	6,25	6,7	3	n.s.	n.s.	Droite > Gauche T2	n.s.	AS	347	307	290	n.s.	n.s.	Droite>Gauche	↓
										PS	175	138	141	n.s.	n.s.	n.s.	↓
PC	26	G	13,3	42,9		↑ Droite	Droite > Gauche	n.s.	↑ Gauche	AS	345	302		n.s.	n.s.	Gauche>Droite	↓ Droite
										PS	181	132		n.s.	n.s.	Gauche>Droite	↓
FB	51	G	26,1	45,5	25	↑ Gauche	n.s.	Droite > Gauche	↓ Gauche et ↑ Droite	AS	335	321	318	n.s.	n.s.	Gauche>Droite	n.s.
										PS	163	164	197	n.s.	n.s.	n.s.	↑ Gauche
FD	50	D	69	52	11,1	↑↑	Gauche > Droite	n.s.	↓↓	AS	215	263,5	368	n.s.	n.s.	n.s.	↑
										PS	134	132	160	n.s.	n.s.	n.s.	↑
CF	40	D	50	39		↑↑	Gauche > Droite	Gauche > Droite	n.s.	AS	243	299		n.s.	Gauche>Droite	n.s.	↑ T1-T2
										PS	147	161		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ACG	33	D	57	55	63,3	↑↑	n.s.	n.s.	n.s.	AS	333	266	232	n.s.	n.s.	n.s.	↓
										PS	132	141	108	n.s.	n.s.	Gauche>Droite (T2)	↓

Dans un premier temps (T1), nous observons une augmentation des erreurs et/ou latences chez chaque patient par rapport aux sujets contrôles. En termes d’erreurs d’inhibition, 2 patients présentent une asymétrie en défaveur du champ visuel droit, ce qui correspondrait à un déficit du CPFDL gauche, et 2 autres présentent l’asymétrie inverse. Cette variabilité rend délicate l’interprétation des résultats en fonction de la latéralisation hémisphérique, mais nous n’observons pas d’effet systématique pour un type d’asymétrie de base. De plus, les effets à T3 suggèrent généralement une amélioration globale des performances et non une amélioration latéralisée. Plus précisément, une amélioration des performances globales d’un point de vue des erreurs et/ou des latences est observée chez les patients dont l’humeur s’améliore durant le traitement médicamenteux. Nous observons une corrélation entre la réponse au traitement et l’amélioration des performances saccadiques globales.

### 2.3.3.3. Patients en cure rTMS

Nous présenterons ici les mesures d’intérêt obtenues qui sont les performances en PS et en AS. Les latences en AS et PS sont présentées dans le tableau 3. L’observation détaillée des latences en PS et en AS avant la cure nous montre qu’uniquement 2 patients présentent une augmentation significative des latences en PS lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel gauche (CVG) par rapport aux contrôles. Après la cure rTMS, les résultats obtenus

semblent plus latéralisés. La majorité des patients présentent une asymétrie avec des latences supérieures pour un stimulus à droite en AS, souvent associée à une augmentation de latence pour le stimulus gauche en PS. Cette inversion est logique avec l'implication du cortex préfrontal controlatéral pour la production de la saccade. En effet, en AS, la saccade doit être effectuée à l'opposé du Cue (donc impliquant le CPF ipsilatéral) alors qu'en PS elle est effectuée sur le Cue (CPF controlatéral). La présence d'une asymétrie inversée lors de l'observation en fonction du CV de présentation du Cue suggère donc une implication du même hémisphère.

Tableau 3: Latences des saccades correctes en PS et AS chez les sujets contrôles et les patients en cure rTMS.

*Seul les effets significatifs sont présentés ( $p < .05$ ). Droite et Gauche correspondent au champ visuel de présentation du Cue.*

Sujets	Age	Lat	Cure TMS	Réponse	Tâche	Latences (PS et AS)						
						PréTMS	10 TMS	PostTMS	SRT vs. Ctrl	Asym J0	Asym Post	Effet traitement
Contrôles		D	/	/	AS	331	322	304		pas asym	pas asym	Pas effet
					PS	166	158	172				
MJ	49	D	G 10Hz	REP	AS	362	304	315	n.s.	n.s.	Gauche > Droite	↓
					PS	225	192	232	n.s.	Droite > Gauche	n.s.	n.s.
GR	69	D	G 10Hz	REP	AS	403	314	338	n.s.	n.s.	n.s.	↓ entre Pré et 10TMS
					PS	233	210	220	↑ Gauche	Gauche > Droite	Gauche > Droite	↓ entre Pré et 10TMS
ADC	53	D	G 10Hz	NR/PART	AS	363	318	365	n.s.	n.s.	Droite > Gauche	n.s.
					PS	186	197	221	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BV	59	G	G 10Hz	NR/ PART	AS	293	270	326	n.s.	n.s.	n.s.	↑
					PS	146	141	142	n.s.	n.s.	Droite > Gauche 10TMS	n.s.
CA	49	D	G 10Hz	NR	AS	224	354	347	n.s.	n.s.	n.s.	↑
					PS	123	129	182	n.s.	n.s.	Gauche > Droite	↑
GF	56	D	G 10Hz	NR	AS	256	267	251	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
					PS	116	118	140	n.s.	n.s.	n.s.	↑ Gauche
YC	53	D	G 10Hz	NR	AS	304	269	300	n.s.	n.s.	Droite > Gauche	n.s.
					PS	152	159	150	n.s.	n.s.	Gauche > Droite	n.s.
FF	38	D	D 1 Hz	REP	AS	347	336	278	n.s.	n.s.	n.s.	↓ Droite
					PS	125	108	113	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MD	69	D	D 1 Hz	REP	AS	292	345	293	n.s.	Droite > Gauche	Droite > Gauche	↑ puis ↓
					PS	171	186	163	n.s.	n.s.	Gauche > Droite	↓ Gauche
JG	61	D	D 1 Hz	REP	AS	314	298	305	n.s.	n.s.	Droite > Gauche	n.s.
					PS	216	201	187	↑ Gauche	Gauche > Droite	Gauche > Droite	↓ consolid
ND	37	D	D 1 Hz	NR/PART	AS	344	367	Arret	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
					PS	157	185	Arret	n.s.	n.s.	n.s.	↑ Droite
GC	53	D	D 1 Hz	NR	AS	274	278	285	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
					PS	134	130	131	n.s.	n.s.	Gauche > Droite	n.s.

Les 5 patients ayant répondu à la cure rTMS présentent une amélioration significative des latences post-TMS par rapport aux latences obtenues pré-TMS alors que les patients non-répondeurs ne présentent pas de modifications significatives voire une augmentation des temps de réaction. Les temps de réaction saccadiques pourraient donc révéler les améliorations thymiques des patients.

Tableau 4 : Erreurs d’inhibition AS chez les sujets contrôles et les patients en cure rTMS. *Seul les effets significatifs sont présentés (p<.05). Droite et Gauche correspondent au champ visuel de présentation du Cue.*

Sujets	Age	Lat	Cure TMS	Réponse	AS Erreurs Inhibition						
					Pré TMS En %	10 TMS En %	Post TMS En %	Vs Ctrl (Position du Cue)	Asymétrie J0	Asymétrie PostTMS	Effet Cure
Contrôles		D	/	/	11,6	12,4	8,6	/	Pas asym	Pas asym	/
MJ	49	D	G 10Hz	REP	15,4	9,4	7	↑ Gauche	Pas asym	Gauche > Droite	↓ Droite
GR	69	D	G 10Hz	REP	15	42,9	34,6	↑ Droite	Pas asym	Pas asym	↓ à 10 TMS >> Ctrl
ADC	53	D	G 10Hz	NR/PART	52,2	46,1	26,1	↑↑	Droite >> Gauche	Inversion Gauche > Droite	↓ Droite → ↓
BV	59	G	G 10Hz	NR/ PART	16,1	37,9	46,7	n.s	Pas asym	Pas asym	↑
CA	49	D	G 10Hz	NR	66,7	61,5	55,2	↑↑	Gauche > Droite	Gauche > Droite	↓ Gauche
GF	56	D	G 10Hz	NR	69	73	65	↑↑	Droite > Gauche	Plus asym	Pas effet
YC	53	D	G 10Hz	NR	39,3	51,7	39	↑ Droite	Droite > Gauche	Droite > Gauche	Pas effet
FF	38	D	D 1 Hz	REP	70	54,8	63	↑↑	Droite > Gauche	Pas asym	↓ Droite ↑ Gauche
MD	69	D	D 1 Hz	REP	33,3	12,5	25,8	↑	Pas asym	Droite > Gauche	↓ Gauche mais pas global
JG	61	D	D 1Hz	REP	11,1	3	10	n.s.	Droite > Gauche	Inversion Gauche > Droite	↓ Droite et ↑ Gauche inversion asym
ND	37	D	D 1 Hz	NR/PART	12,5	13	/	↑ Droite	Droite > Gauche	Arrêt	↑ Arrêt à 10tms
GC	53	D	D 1 Hz	NR	15	69,2	53,8	↑ Gauche	Gauche > Droite	Plus asym	↑

L’asymétrie la plus fréquemment retrouvée pré-TMS correspond une augmentation des erreurs d’inhibition lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel droit, donc lorsque le CPFDL gauche doit être activé (cf. tableau 4 et exemples figure 16). La cure rTMS semble avoir un effet sur ces déficits latéralisés, nous observons que 4 patients répondeurs sur les 5 réduisent leurs erreurs d’inhibition vers ce champ visuel. Mais cette amélioration dans l’hémichamp droit n’est pas systématique.

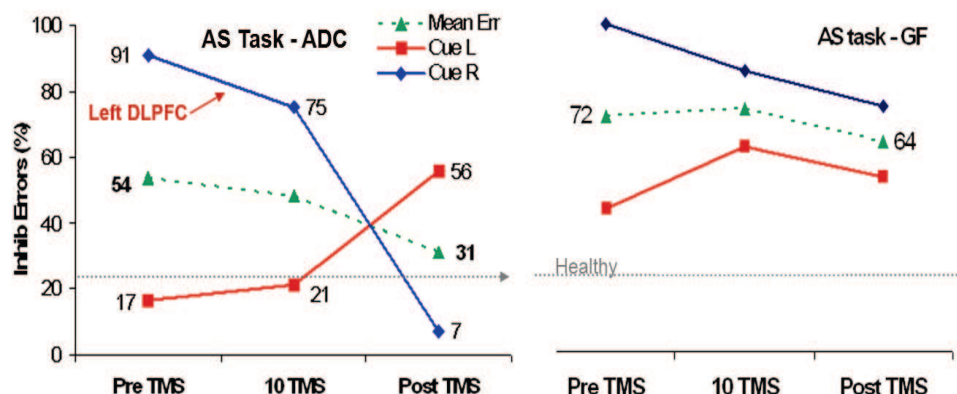


Figure 16 : Exemple de résultats pour 2 patients : Erreurs en AS. ADC et GF présentent un déficit latéralisé lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel droit. Le patient ADC présentait une amélioration partielle de l’humeur suite à la cure rTMS alors que le patient GF ne répondait pas. Nous observons chez ADC une inversion de l’asymétrie et une diminution des erreurs globales mais insuffisante pour une normalisation. Le patient GF ne présente pas d’amélioration significative malgré une légère réduction de l’asymétrie.

De façon générale, les patients répondeurs à la cure améliorent leurs performances alors que les non-répondeurs présentent une dégradation de celles-ci en termes de latences et/ou erreurs.

#### 2.3.3.4. Discussion

L'objectif de cette étude était la recherche d'un outil de mesure objectif du dysfonctionnement cérébral lié à l'état dépressif. L'oculométrie a été choisie de façon à suivre d'éventuelles latéralisations des déficits préfrontaux. Pour comprendre les déficits observés dans une tâche comportant des AS et des PS, nous suggérons que la réalisation de ces mouvements oculaires serait dépendante de l'activation d'une boucle neuronale spécifique (Fig. 17).

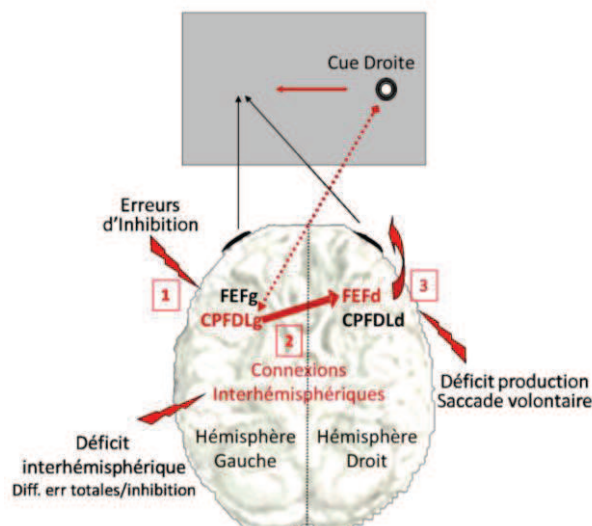


Figure 17 : Schéma de la boucle neuronale impliquée dans la réalisation d'antisaccade.

*La présentation d'un stimulus (Cue) dans un champ visuel (ici, CV droit) nécessite (1) l'activation du CPFDL controlatéral (gauche) pour l'inhibition du mouvement réflexe en direction du stimulus saillant ; (2) les connexions interhémisphériques sont alors impliquées dans le passage de l'information au FEF ipsilatéral au stimulus (3) afin de programmer la saccade dans le champ visuel opposé (CV Gauche). Les essais en prosaccade simple permettent de contrôler l'activation du FEF seul, et la tâche de non-saccade contrôle l'activation du CPFDL.*

L'exécution d'une AS impliquerait une communication interhémisphérique efficace pour permettre l'inhibition d'un mouvement réflexe dans un champ visuel et la programmation d'une PS à l'opposé. Les PS simples associées au paradigme mixte contrôleraient les capacités d'activation unilatérale du cortex préfrontal pour la programmation de saccade. Ainsi, un déficit d'inhibition dans un champ visuel, révélé par les erreurs en AS, correspondrait à un déficit du CPFDL controlatéral au stimulus alors que les latences dans cette tâche d'AS impliquent le FEF ipsilatéral pour la programmation de la saccade dans le champ visuel opposé.

L'augmentation des latences post-TMS pour un stimulus présenté dans le champ visuel droit en AS et gauche en PS chez 3 patients concorderait avec une diminution de l'activité PF droite. Cette diminution d'activation de l'hémisphère droit suite à une cure rTMS excitatrice gauche ou inhibitrice droite est cohérente avec les bases théoriques d'utilisation de ces protocoles chez les déprimés, dans le but de rééquilibrer la balance interhémisphérique en faveur de l'hémisphère gauche.

Les résultats obtenus suggèrent que les performances globales en AS et PS pourraient donner un indice sur le métabolisme des régions préfrontales. L'observation d'une corrélation entre les performances dans une tâche oculométrique et l'humeur des patients indique que ces mesures pourraient correspondre à un marqueur d'état du trouble dépressif. Par contre, l'étude de l'asymétrie métabolique des patients et de l'effet latéralisé de la cure rTMS reste fragile. Nos résultats ne démontrent pas d'asymétrie systématique chez les patients déprimés, et les modifications latéralisées de performances ne correspondent pas toujours à l'effet excitateur gauche ou inhibiteur droit de la cure. Cependant, ces discordances peuvent être interprétées de différentes manières. Dans un premier temps, l'absence de consensus concernant une asymétrie dans le métabolisme de base des patients déprimés est cohérente avec les données de la littérature. Nous retrouvons une majorité de patients présentant un déficit gauche évoqué dans de nombreux articles (Baxter et al, 1989 ; Henriques & Davidson, 1991) mais également une patiente (CA) qui semble présenter un déficit droit (Fig. 18), cas cité par Hurwitz et collaborateurs (1990), alors que certaines performances peuvent suggérer une hyperactivation frontale déjà rapportée par Abou-Saleh et collaborateurs (1999).

Pour revenir sur le point concernant les erreurs d'inhibition et les saccades incorrectes, nous avons noté que quelques patients ne présentent pas d'asymétrie mais un taux de saccades incorrectes supérieur au taux d'erreurs d'inhibition (Fig. 18, Droite). Si l'on regarde la boucle neuronale présentée précédemment (Fig. 17) et les résultats de la patiente GR, nous pouvons penser que ces différences entre les 2 types d'erreurs seraient liées à un déficit interhémisphérique.

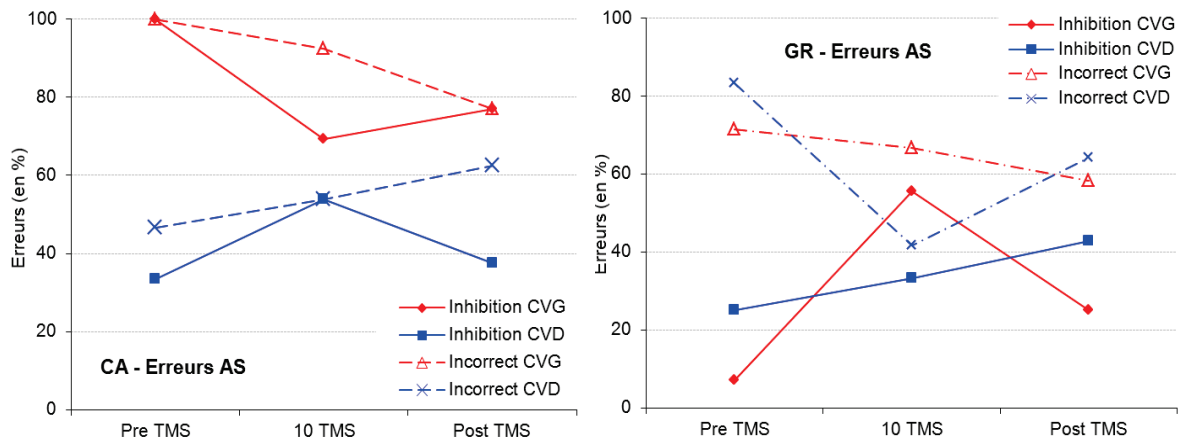


Figure 18: Erreurs d'inhibition et saccades incorrectes en AS. Exemple de 2 types de résultats.

*A gauche* : La patiente CA présente une asymétrie en défaveur du CPFDL droit ainsi que des AS incorrectes sur un hémisphère pour chaque passation. Le taux d'erreurs moyen n'évolue pas et la patiente n'a pas répondu à la cure. *A droite* : La patiente GR présente un taux d'AS incorrectes élevé et en miroir par rapport aux erreurs d'inhibition qui pourrait suggérer un déficit de communication interhémisphérique.

Globalement, nous observons que l'amélioration de l'état thymique d'un patient est associée à une diminution du taux d'erreurs en AS et nous retrouvons des corrélations significatives entre ces taux d'erreurs et les évaluations cliniques (MADRS, HDRS, Stroop). Malgré la complexité et la diversité des résultats qui nécessitent des analyses de cas pour chaque patient, ces premières données dans une population psychiatrique nous laissent penser que l'oculométrie pourrait être un outil utile dans l'évaluation de l'effet de la cure rTMS. Elle pourrait également permettre une adaptation des protocoles de stimulations pour chaque patient en fonction du métabolisme de base comme suggéré par Kimbrell et collaborateurs (1999).

Il est important de noter que cette première étude n'était pas contrôlée et comme nous l'avons vu précédemment, la complexité de cette pathologie et les nombreux mécanismes impliqués dans les traitements peuvent engendrer de nombreux biais méthodologiques. Cette première étude de « faisabilité » nous permettait de voir quelles seraient les variables d'intérêt afin de prolonger cette recherche dans une étude multicentrique en double aveugle d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

## 2.3.4. Etude 3 : Suivi de l'effet de la cure rTMS dans le cadre d'un PHRC

### 2.3.4.1. Hypothèses

Cette étude sur l'utilisation d'un paradigme d'oculométrie dans le suivi de l'effet d'une cure rTMS s'inscrit dans la continuité de l'expérience précédente. Les hypothèses de bases sont identiques, elles proposent la recherche d'un outil pratique pour objectiver les déficits liés à la dépression via l'oculométrie. Notre étude précédente démontrait des résultats intéressants pourtant biaisés par un manque de contrôle de nombreux paramètres. La mesure personnalisée du métabolisme de base pour chaque patient avant une cure rTMS pourrait permettre une optimisation du traitement. L'adaptation des protocoles de stimulation à chaque individu pourrait perfectionner cette alternative thérapeutique.

Basée sur les mêmes hypothèses que précédemment, cette étude est améliorée de par la méthodologie utilisée et les nombreuses variables contrôlées grâce au programme hospitalier de recherche clinique.

### 2.3.4.2. Méthodes

#### 2.3.4.2.1. Contexte de recherche : PHRC

Le PHRC dans lequel s'intègre cette étude correspond à une étude multicentrique de l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le traitement des états dépressifs majeurs. L'objectif de ce programme est de tester la supériorité sur le plan clinique de l'association rTMS dorsolatérale préfrontale droite à basse fréquence (1hz) + venlafaxine<sup>v</sup> versus venlafaxine ou rTMS seules dans le traitement d'un épisode dépressif majeur résistant.

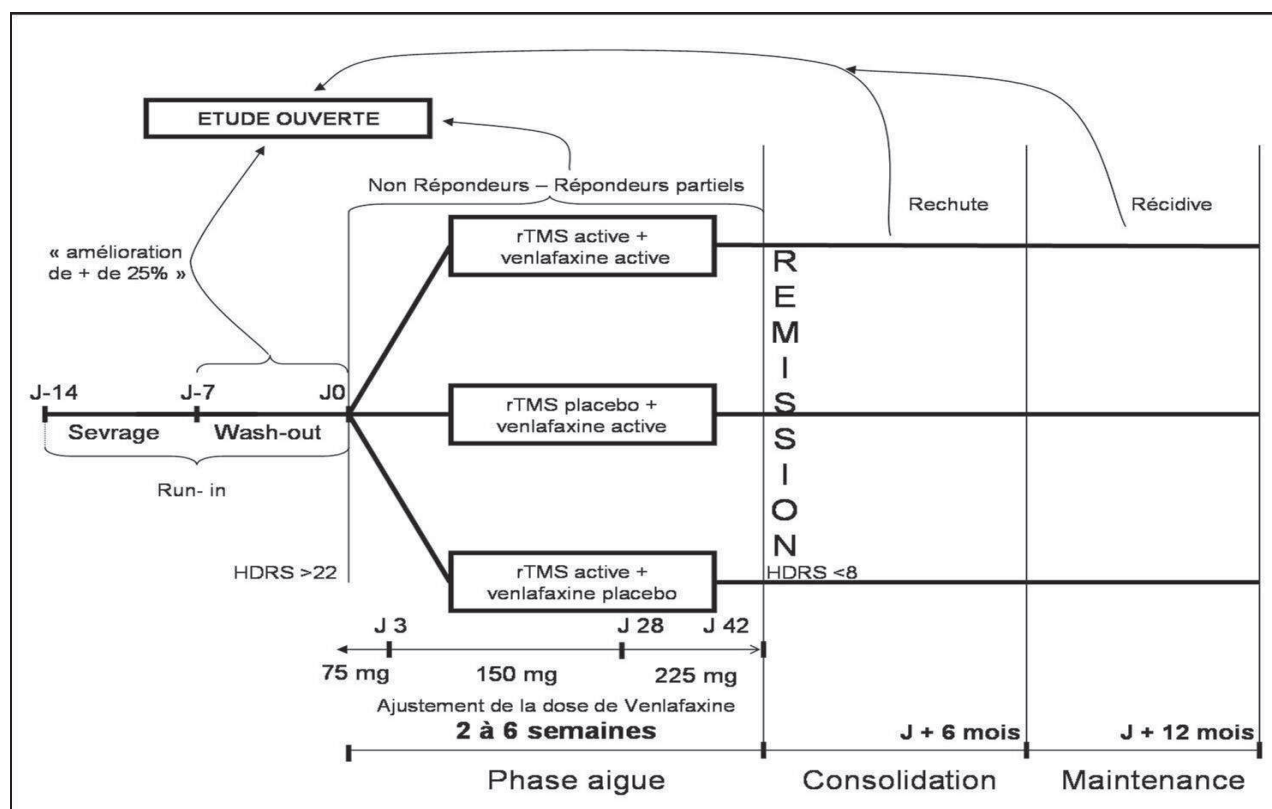
Pour cela, le PHRC se propose d'étudier, selon un schéma en bras parallèles randomisés (Fig.19) en double aveugle, 3 groupes de patients souffrant de dépression sévère : un groupe traité par rTMS + venlafaxine placebo, un second traité par rTMS placebo + venlafaxine et un troisième traité par rTMS + venlafaxine.

---

<sup>v</sup> Antidépresseur agissant par recapture de sérotonine et de noradrenaline (IRSNa).



Figure 19 : Schéma du PHRC multicentrique en bras parallèles.



La rTMS est appliquée en basse fréquence (1 Hz) au niveau du CPFDL droit. Le traitement aigu se déroule pendant 2 à 6 semaines afin d'arriver à la rémission (caractérisée par un score à la HDRS<8) avec des évaluations cliniques (HDRS-17, Beck, HAM, BDI) et de tolérance (UKU) hebdomadaires. Les mesures en oculométrie sont réalisées en parallèle du suivi clinique des patients (Tableau 5) durant un an.

Tableau 5: Fréquences des évaluations pour les patients inclus dans le PHRC.

	J-14	J0	J+7	J+14	J+21	J+28	J+35	J+42		R+2 mois	R+6 mois	R+12 mois
Consentement / randomisation		PHASE AIGUE (2 à 6 semaines) jusqu'à la rémission							REMISSION	CONSOLIDATION		MAINTENANCE
Oculométrie	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8 (NR)	T8 (R)	1 fois par mois		
Bilan NP		E1						E2 (NR)	E2 (R)			E3 (sortie protocole)

- Critères d'inclusion

- Sujets volontaires répondant au diagnostic d'épisode dépressif majeur (EDM) selon les critères du DSM-IV (A.P.A 1994).
- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans présentant un épisode dépressif majeur (critères DSM-IV), isolé ou récurrent.
- Scores à l'échelle HDRS-17 > 22
- Critère de résistance défini comme l'échec de deux antidépresseurs à dose efficace pendant une durée minimale de six semaines.

En cas de scores  $\geq 3$  à l'item "suicide" de l'HDRS-17, les patients devaient être hospitalisés conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques.

- Critères de non inclusion

- Trouble bipolaire de type I ou Type II (notion d'épisodes maniaques ou hypomaniaque)
- Dépression avec caractéristiques psychotiques.
- Echec d'un traitement par venlafaxine pour cet épisode.
- Diagnostic comorbide axe I (DSM IV) de schizophrénie, abus d'alcool et / ou de substances toxiques.
- Malade hospitalisé sous contrainte ou sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle)
- Contre-indication à la pratique de la rTMS : antécédents personnels de crise convulsive, antécédents de pathologies neurologiques ou neurochirurgicales, matériel prothétique métallique ou corps étrangers (pacemaker, matériel prothétique oculaire, etc.).
- Grossesse ou allaitement en cours. Un dosage des  $\beta$ HCG est réalisé avant l'entrée dans le protocole, les patientes doivent avoir un moyen de contraception tout au long de l'étude. Tout retard de règles relevé au cours du suivi fera l'objet d'un contrôle du taux des  $\beta$ HCG.
- Affection somatique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales (ex : infection par le VIH, SEP, lupus, maladies de Parkinson, épilepsie, démences...)

- Méthode d'allocation aléatoire

Une randomisation en 3 groupes égaux est réalisée, aboutissant à l'allocation aléatoire dans un des 3 bras de l'étude. Cette randomisation est stratifiée par le centre investigateur. Ainsi, pour chaque centre, une liste de randomisation distincte est établie. Afin de limiter au maximum d'éventuels déséquilibres, le tirage au sort est équilibré par blocs de 9 dans chaque centre. Cela signifie que tous les 9 patients randomisés, 3 sont dans le bras 1, 3 dans le bras 2 et 3 dans le bras 3. Ainsi à tout moment, le déséquilibre maximal dû au hasard est maîtrisé.

- Cure rTMS

Les séances de rTMS sont réalisées quotidiennement. Les paramètres de stimulation sont adaptés en fonction des connaissances actuelles de la littérature. Ils correspondent aux protocoles préférentiels selon les revues les plus récentes (Gershon et al, 2003 ; Brunelin et al, 2007). Dans un souci de respect des recommandations de Wassermann (1998) quant à la réduction des risques de convulsions, d'amélioration de l'innocuité et d'optimisation de l'efficacité de la "dose" de rTMS, les paramètres sont les suivants:

- Fréquence : 1 Hz
- intensité de stimulation : 120 % du seuil moteur au repos (RMT)
- nombre de séances : 10, 20 ou 30 (dépendants de la rémission).
- nombre de trains par séance : 6
- durée d'un train individuel : 1 minute (période "on")
- durée d'un intervalle inter-train : 30 secondes (période "off")
- nombre total d'impulsions par séance : 360

Le respect des recommandations de Wassermann permet d'éviter des effets secondaires graves tels que les crises convulsives. L'utilisation de basse fréquence permet de réduire les sensations désagréables de martèlement parfois observées avec l'utilisation d'intensités de stimulation élevées. Afin de déterminer les critères d'intensité thérapeutique, il est nécessaire de réaliser une « titration » lors de la première séance, c'est-à-dire de mesurer le seuil moteur des sujets : ce seuil correspond à l'intensité minimale permettant d'obtenir, dans 50 % des cas au moins, une réponse motrice du pouce par stimulation TMS du cortex

moteur (Tranulis et al, 2006). L'intensité de la rTMS correspond alors à 120% de ce seuil et les séances débutent au rythme de 5 fois par semaine en phase active. Le nombre total de séances est dépendant de la rémission du sujet sur une période comprise entre 2 et 6 semaines. La localisation de la cible dans le traitement rTMS utilise des paramètres anatomiques précis. Conformément aux données de la littérature, la bobine est placée au regard du cortex préfrontal dorsolatéral droit. Cette cible est située 5 cm en avant, dans un plan para-sagittal, du point de stimulation optimal déterminé lors de la titration, c'est-à-dire du cortex moteur du pouce (Pascual-Leone et al, 1996).

La rTMS placebo est délivrée grâce à une bobine spécifique qui permet d'obtenir des sensations au niveau du scalp identiques à celles ressenties avec la bobine active. Le champ magnétique diffuse à quelques millimètres uniquement ce qui permet une stimulation des peauciers conservant la sensation au niveau du scalp sans engendrer d'effets physiologiques.

#### - Traitement médicamenteux

Durant la phase aiguë, le médecin ajuste la dose de traitement médicamenteux selon les recommandations pour les bonnes pratiques. Le traitement débute avec l'administration d'un comprimé quotidien de 75 mg de venlafaxine ou du placebo puis passe à 150 mg à partir du 4<sup>ème</sup> jour. Le praticien peut alors adapter les doses administrées selon l'effet observé.

#### 2.3.4.2.2. Oculométrie

L'ajout de mesures oculométriques au PHRC est basé sur les hypothèses présentées précédemment. La corrélation entre la dépression et l'hypométabolisme frontal semble se concentrer plus particulièrement au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) gauche. Il y aurait donc un déséquilibre de la balance interhémisphérique que la rTMS, excitatrice sur le CPF DL gauche ou inhibitrice sur le CPF DL droit (PHRC), pourrait corriger (O'Reardon et al, 2007). La mise en évidence d'éventuels déficits préfrontaux ou d'asymétries pourrait alors être envisagée grâce à l'utilisation d'une tâche oculométrique simple à mettre en place. Elle pourrait permettre de suivre de manière 'off-line' l'effet de la cure rTMS et/ou du traitement par venlafaxine inclus dans le programme PHRC.

Le choix du paradigme repose sur les résultats obtenus dans l'étude de faisabilité précédente. Nos résultats présentaient comme variables d'intérêt principal les erreurs en AS ainsi que les latences. Afin de recueillir un maximum de données pour cette tâche, nous avons choisi d'utiliser un paradigme d'AS seul qui devrait suffisamment impliquer le CPFDL pour permettre l'observation de déficit (Fig. 20). Une étude pilote menée par Crevits et collaborateurs (2005) va dans ce sens. Les patients déprimés étaient testés avant et après la cure rTMS (excitatrice sur le CPFDL gauche) sur 3 tâches : PS réflexe, PS volontaire et AS. Seules les performances obtenues dans la tâche d'AS variaient principalement avec une diminution des latences (les erreurs diminuaient également de manière non significative). Néanmoins, cette étude comprenait trop peu de données intraindividuelles pour en analyser l'asymétrie, variable qui nous intéresse principalement dans cette étude.

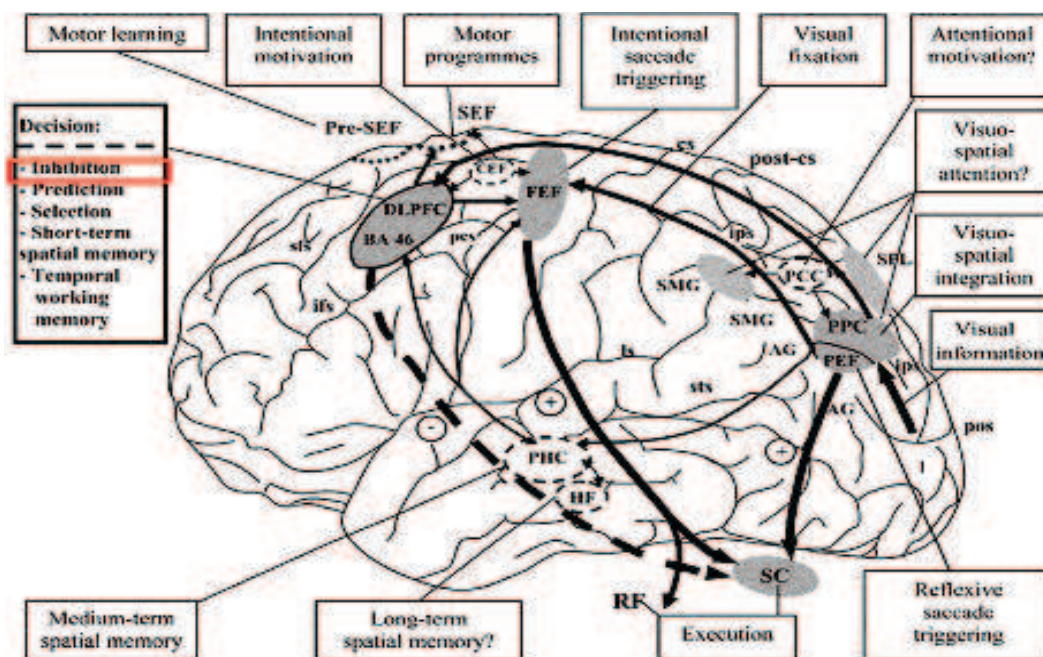


Figure 20: Principales structures cérébrales impliquées dans les mouvements oculaires. D'après Munoz & Everling, 2004. Abréviations : AG, gyrus angulaire ; CEF, Cingulate Eye field (Champ oculomoteur cingulaire) ; cs, sillon central ; DLPFC, Cortex préfrontal dorsolatéral ; pcs, sillon précentral ; FEF, Champ oculomoteur frontal ; HF, formation hippocampique ; ifs, sillon frontal inférieur ; ls, sillon latéral ; ips, sillon intrapariétal ; PCC, Cortex cingulaire postérieur ; RF, formation réticulée ; SC, Colliculus supérieur ; SEF, Champ oculomoteur supplémentaire, sfs, sillon frontal supérieur ; SMG, Gyrus supramarginal ; SPL, Lobule pariétal postérieur ; sts, sillon temporal supérieur.

Pour faciliter la compréhension de la tâche pour les patients et la rendre plus agréable, nous avons ajouté la consigne d'identification qui selon notre étude 1A (Guyader et al, 2010) n'avait pas d'influence sur ce type de tâche. Nous avons donc adapté un nouveau paradigme d'AS permettant d'ajouter la consigne d'identification et qui offre un retour grâce à la présentation de stimuli en couleur.

#### 2.3.4.2.3. Procédure

Les mesures d'oculométrie sont réalisées pour chaque patient inclus dans le PHRC au rythme d'une mesure par semaine durant la phase aiguë du traitement puis une fois par mois jusqu'à la fin du protocole (Tableau 5). Elles se déroulent dans une salle spécifiquement équipée au sein du pavillon de psychiatrie, avant la séance de rTMS (active ou placebo). Les conditions de passation sont les mêmes que pour les études d'oculométrie précédentes.

##### - Sujets

###### • Patients

Huit sujets droitiers de moyenne d'âge 55 ans ( $\pm 13.3$ ) inclus dans le PHRC ont accepté de suivre cette étude (Annexe V). Ces patients respectaient les critères d'inclusions énoncés pour le PHRC et devaient avoir une vision normale ou corrigée normale. Les sujets étaient donc inclus dans un bras de l'étude selon une méthode d'allocation aléatoire en double aveugle. La levée de l'aveugle a permis de classer les patients dans les 3 bras :

- Venlafaxine active : CD, CC et AP
- TMS active : BB et ND
- TMS + venlafaxine actives : AMR, JMC et AM.

###### • Contrôles

Quatorze sujets contrôles âgés de 22 à 26 ans (moyenne 22,8 ;  $\pm 1,1$ ), dont 8 droitiers, ont passé l'épreuve d'AS 4 fois avec une semaine d'intervalle entre chaque passation. Les sujets contrôles ont été recrutés à l'université de Grenoble et sont donc plus jeunes que les patients mais permettent une observation générale des performances saccadiques et de l'effet d'apprentissage.

Tous les sujets étaient informés par un document donnant une information détaillée du déroulement des passations. Ils ont signé un formulaire de consentement libre et éclairé.

- Paradigme d’oculométrie

Le paradigme principal correspondait à un bloc d’AS (Fig. 21). De plus, un paradigme de PS volontaire était ajouté une fois sur deux afin de contrôler les capacités de programmation d’une saccade volontaire (Fig. 22).

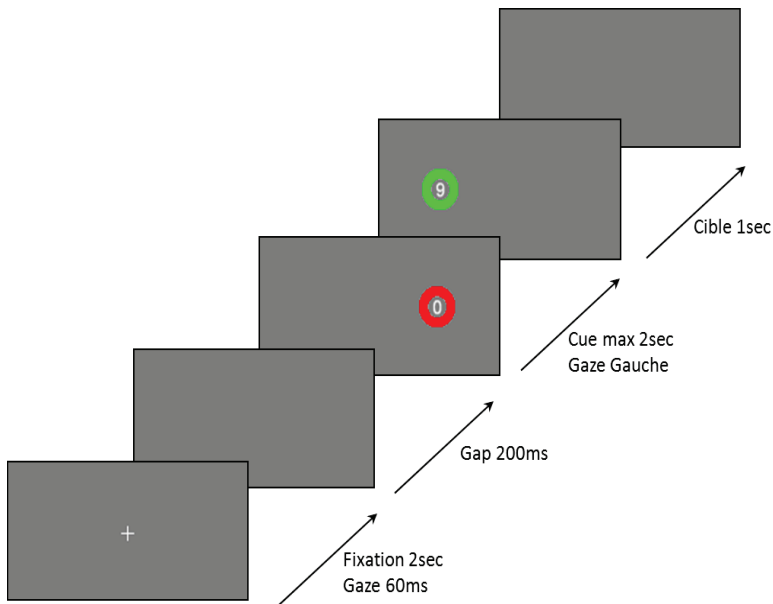


Figure 21: Paradigme d’AS en identification du PHRC (Ici en condition Gap).

*Le « Gaze » correspond au pilotage par l’œil. L’extinction du point de fixation dépend de la fixation pendant 60ms dans une zone de  $\pm 1^\circ$  en x et  $\pm 2^\circ$  en y autour du point de fixation. L’apparition de la cible est également pilotée par l’œil. Le sujet doit porter le regard dans une zone de  $\pm 2^\circ$  en x et  $\pm 4^\circ$  en y dans la position miroir au Cue pour faire apparaître la cible. La cible permet l’identification du chiffre (6 ou 9) et une validation de l’essai pour le sujet.*

Les paradigmes d’AS et de PS volontaires comprennent 80 essais, dont 40 en condition Gap et 40 en Overlap. Le champ visuel de présentation de la cible est également distribué aléatoirement de façon à présenter la moitié des essais à gauche et l’autre moitié à droite. Chaque passation est précédée d’une phase d’entraînement de 16 essais en AS et 8 essais en PS.

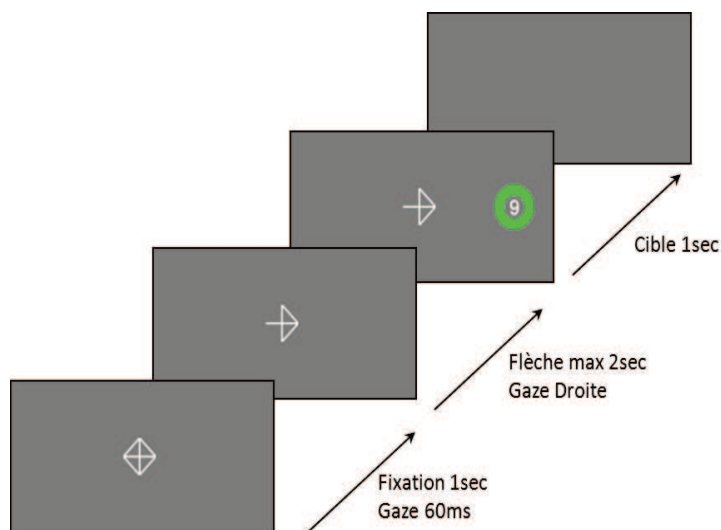


Figure 22: Paradigme de PSV identification du PHRC (Ici en condition Overlap).

*L’extinction du point de fixation dépend de la fixation du regard pendant 60ms (Gaze) dans une zone de  $\pm 1^\circ$  en x et  $\pm 2^\circ$  en y autour du point de fixation. L’apparition de la cible est également pilotée par l’œil. Le sujet doit porter le regard dans la zone de présentation de la cible, indiquée par la direction de la flèche avec une tolérance de  $\pm 2^\circ$  en x et  $\pm 4^\circ$  en y. La cible à identifier (6 ou 9) apparaît alors ou après un temps maximal de 2 secondes.*

#### 2.3.4.2.4. Analyses

Les essais dont les latences sont inférieures à 70 ms ont été éliminés car ils correspondent à des mouvements programmés par anticipation. Les essais aux latences trop longues (> 800 ms en AS et 700 ms en PS) ont également été éliminés de l'analyse. Parmi les variables d'intérêt, notons que les variables dépendantes correspondent aux erreurs en AS et aux latences alors que les variables indépendantes sont le bras d'inclusion (TMS, Venlafaxine ou Associés) et le champ visuel de présentation du stimulus.

Les latences obtenues pour chaque patient lors de chaque passation ont été analysées grâce à un test de comparaison de moyenne de Student. Cette analyse a été répétée en intraindividuelle pour chaque passation afin d'observer les effets au cours du traitement ainsi qu'en fonction du champ visuel de présentation du stimulus pour l'observation d'éventuelles asymétries. Les pourcentages d'erreurs en AS ont été analysés avec une comparaison de proportions suivant une loi normale centrée réduite afin de comparer les différentes passations et les champs visuels de présentation du stimulus (Cue). Le seuil de risque correspondait à  $\alpha=5\%$  pour chaque analyse. Afin de faciliter la présentation et la compréhension des résultats, nous présenterons uniquement les comparaisons essentielles, c'est-à-dire dans un premier temps les effets obtenus entre J0 et la fin de la phase aiguë correspondant soit à la rémission, soit à l'absence de réponse antidépressive du patient à J42. Nous présentons l'hypothèse nulle comme étant l'absence de différence de performance liée au traitement et donc à la modification thymique. Pour cela, en raison des limites liées à la taille de l'échantillon de patient, nous comparerons les performances dépendamment de la rémission des patients sans dissocier dans un premier temps les différents bras de l'étude.

La multitude de tests et d'analyses effectués, ainsi que la recherche de caractéristiques spécifiques individuelles démontrent l'intérêt d'effectuer des analyses de cas pour chaque patient. Malgré l'impossibilité de présenter la totalité de ces études individuelles, nous présenterons les résultats des mesures les plus intéressantes pour chacun. Nous verrons que l'analyse des performances de chaque patient pourrait être précisément étudiée afin de comprendre le mécanisme neurophysiologique impliqué.



### 2.3.4.3. Résultats

#### 2.3.4.3.1. Effet de la phase aiguë sur les performances oculométriques

Dans un premier temps, afin d’essayer de comprendre l’effet de la phase active du traitement, nous allons observer les effets de cette première phase sur les performances en AS. La synthèse des effets pour les 8 patients inclus dans le PHRC est présentée dans le tableau 6.

Sur les 8 patients suivis, 5 étaient en rémission en fin de phase 1, c’est-à-dire au maximum à J42, mais une patiente a rechuté en M1. Parmi les 3 patients restants, la patiente BB ne sentait pas d’amélioration de l’humeur après 15 jours de traitement, elle a décidé de sortir de l’étude. Mme AMR, ne présentait qu’une légère diminution de ces scores aux échelles de dépression à J42, elle a prolongé la cure en étude ouverte. Le dernier patient sans rémission, M. JMC, présentait une amélioration thymique, que l’on pourrait caractériser comme proche d’une réponse au traitement car ses scores étaient réduits d’environ 50% mais restaient au-dessus des scores de rémission (HDRS>8).

Tableau 6 : Effet des traitements sur les performances en AS entre J0 et rémission (ou absence de rémission à J42). Seuls les effets significatifs entre J0 et la fin de phase I sont présentés ( $p<.05$ ), les doubles flèches correspondent aux effets à  $p<.01$ . Les champs visuels (CVG et CVD) rapportent au CV de présentation du Cue (à l’opposé de la saccade correcte).

	Age	rTMS	Venla faxine	Atcd familiaux	Rémission	MADRS	HDRS <sup>21</sup>	Latences	Asymétrie SRTs	Erreurs Inhibition	Asymétrie Erreurs
AP	35			Non	J21	37-3 ↓	23-1 ↓	n.s. J0:n=3	↑CVG>CVD	↓↓	n.s.
CD	81			2 <sup>ème</sup> D	J42	35-9 ↓	29-6 ↓	↓↓	↑CVD>CVG	n.s.	↑CVD>CVG
CC	51			1 <sup>er</sup> D	J35 Rechute M1	35-3 ↓	27-3 ↓	n.s. ↓J0-J21	↑CVG>CVD	n.s. ↓J0-J28	↓↓CVD>CVG
AM	59			1 <sup>er</sup> D	J21	30-1 ↓	27-1 ↓	↓↓	n.s.	n.s.	↓
AMR	61			Non	Rép Partielle	47-35	39-25	J0:n=0	n.s.	n.s.	↓↓CVG>CVD
JMC	58			1 <sup>er</sup> D	Rép Partielle	35-15	28-18	↓↓	n.s.	↓	n.s. ↓↑D>G
BB	46			1 <sup>er</sup> D	Non/Arrêt	41-29	32-23	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ND	52			1 <sup>er</sup> D	J28	28-8 ↓	26-6 ↓	↓↓	n.s.	↓↓	n.s.

Nous observons dans un premier temps la présence d'asymétries sur les latences en fin de phase aiguë chez les patients inclus dans le bras venlafaxine seule. Les patientes incluses dans le bras rTMS active seule ne présentaient pas d'asymétrie lors de l'inclusion ni en fin de phase active. La patiente ND, qui a répondu à la cure, a en parallèle amélioré ses performances aussi bien en termes de latence que d'erreurs alors que la patiente BB, n'ayant pas répondu, ne modifie pas ses performances. Enfin, dans le bras rTMS active + venlafaxine, le patient répondeur AM réduit ses latences de déclenchement de saccades ainsi que l'asymétrie sur les erreurs. Mme AMR, qui n'a que légèrement réduit ses scores aux échelles de dépression, présente une disparition de l'asymétrie en terme d'erreurs d'inhibition mais pas d'amélioration de performance. Le patient JMC semble réduire significativement ses scores aux échelles de dépression et améliore ses performances malgré une asymétrie en défaveur du CPFDL gauche (Erreurs Cue Droit) qui apparaît transitoirement.

Afin de mieux comprendre l'évolution des performances au long d'une cure, nous allons observer ces données d'un point de vue individuel en longitudinal sur les mesures d'intérêt.

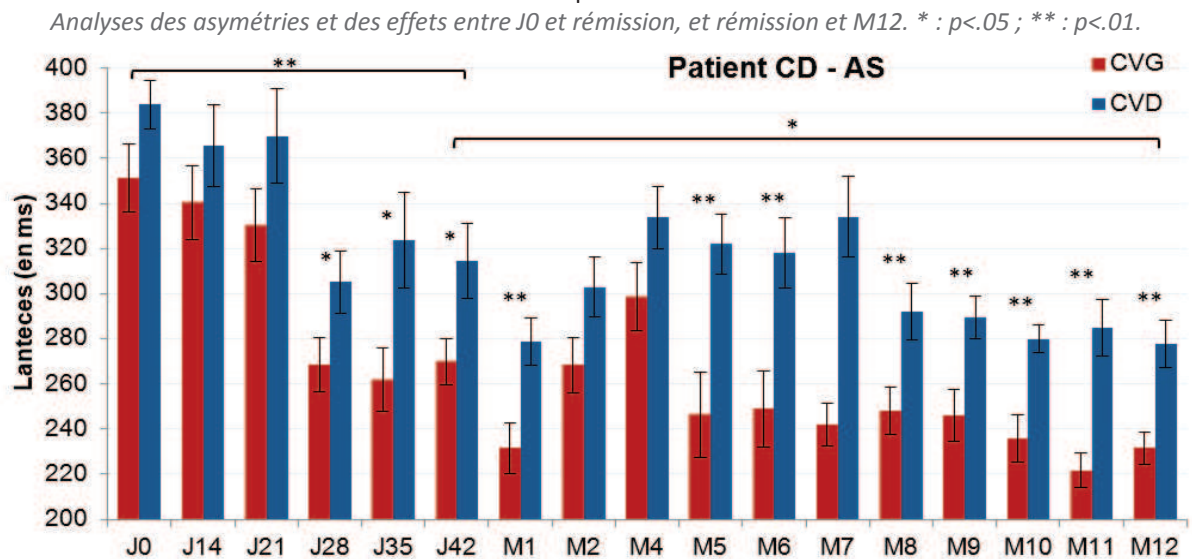
#### 2.3.4.3.2. Bras venlafaxine active - rTMS placebo

Nous allons observer chez les 3 patients inclus dans ce bras du protocole l'évolution des performances en AS à travers les latences et les taux d'erreurs (inhibition et saccades incorrectes).

##### - Patient CD

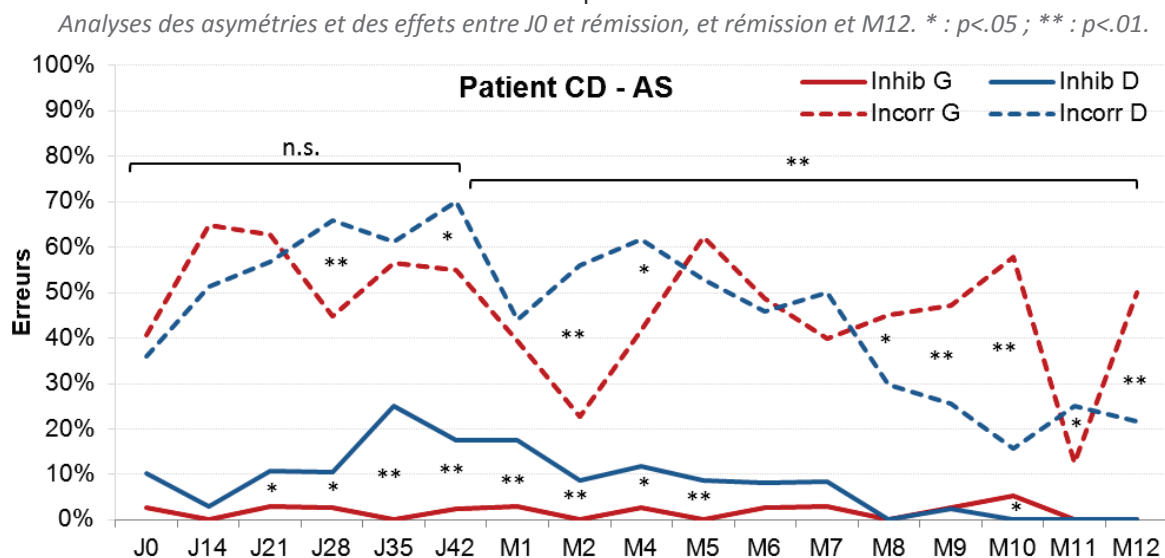
M. CD est un patient âgé de 81 ans, ayant répondu au traitement. L'observation de ses latences en AS (Fig. 23) montre une réduction significative des temps de réaction au cours de la phase aiguë (369 vs 288 ms ;  $p < .01$ ). Par contre, cette première étape du traitement laisse apparaître une asymétrie interhémisphérique, les latences sont plus longues lorsque le stimulus est présenté dans le champ visuel droit, donc lorsque le sujet doit produire une saccade vers la gauche. Ce patient va continuer à réduire progressivement ses latences jusqu'à la fin du protocole mais l'asymétrie va également s'amplifier.

Figure 23 : Evolution des latences en AS en fonction du champ visuel de présentation du premier stimulus (CV) chez le patient CD.



Les taux d'erreurs d'inhibition (Fig. 24) sont très faibles, proches de ceux observés dans ces tâches par des sujets contrôles (cf. Point 5 et Annexe IV) mais les saccades incorrectes sont nombreuses. Nous n'observons pas d'amélioration sur les erreurs d'inhibition entre J0 et J42 mais la réduction de ces erreurs moyennes est significative entre J42 et M12 (10 à 0%,  $p < .01$ ). Une asymétrie en fonction des champs visuels de présentation du stimulus se forme également dans les erreurs d'inhibition entre J21 et M5. Le patient inhibe plus difficilement les mouvements en direction du stimulus distracteur lorsqu'il est présenté à droite.

Figure 24 : Evolution des erreurs en AS en fonction du champ visuel de présentation du premier stimulus (CV) chez le patient CD.



Pour résumer ces premiers résultats individuels, nous observons une asymétrie en défaveur de la présentation du stimulus dans le CV droit, aussi bien pour les latences que pour les erreurs. Si l'on reprend le schéma de la boucle neuronale impliquée dans la production d'une AS (Fig. 17), nous pouvons suggérer que le CPFDL gauche contrôlant l'inhibition du mouvement réflexe vers la droite serait plus difficilement activé que son équivalent controlatéral. L'augmentation des latences vers le CVG (AS Cue droit) peut impliquer quant à elle toute la boucle, jusqu'au FEF droit. Associés à la différence observée entre les erreurs d'inhibition et les AS incorrectes, ces résultats pourraient mettre en évidence un déficit de communication interhémisphérique chez ce patient, engendrant une asymétrie en défaveur de l'hémisphère gauche. L'augmentation des latences vers le CVG pourrait alors être due à un coup d'inhibition plus élevé chez ce patient par l'hémisphère gauche ou à une augmentation du temps de communication interhémisphérique. Notons quand même que ses taux d'erreurs d'inhibition sont faibles, nous ne pouvons donc pas incriminer l'hémisphère gauche comme étant hypoactivé, il serait probablement plus juste de noter le déséquilibre interhémisphérique, éventuellement lié à une hyperactivation de l'hémisphère droit et/ou à un déficit transcalleux.

- Patientte CC

La patientte CC avait répondu au traitement à J35 mais elle avait rechuté avant l'évaluation à M1. La posologie de venlafaxine a alors été augmentée à M1 mais son humeur continuant à se dégrader, elle fut récemment associée à la rTMS haute fréquence (à partir de M3).

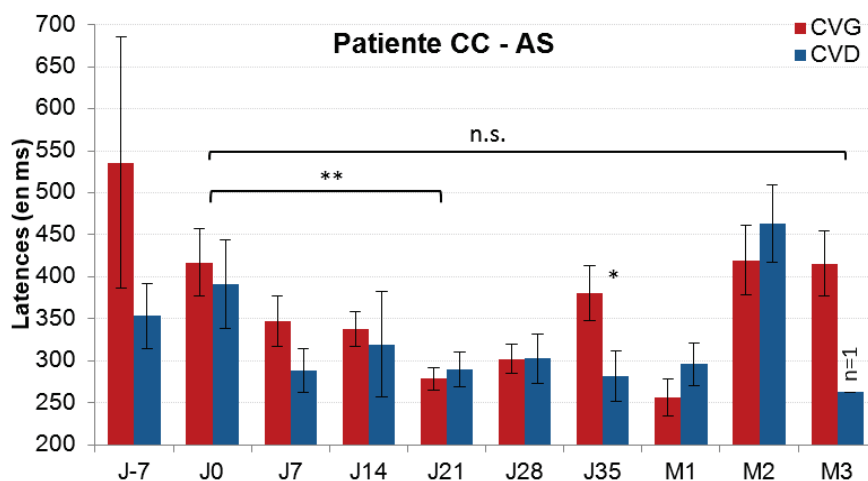


Figure 25 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du premier stimulus chez la patientte CC.

*Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement.*

\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Nous avons pu mesurer les performances oculométrique de Mme CC 7 jours avant l’inclusion et parallèlement à chaque évaluation clinique. Les résultats en AS sont présentés dans les figures 25 et 26. Les latences sont réduites au cours de la phase aiguë, dès J21, mais à J35 la différence avec J0 n’est plus significative. Cette mesure correspond pourtant à la mesure du jour de rémission, on observe de plus l’apparition d’une asymétrie en fonction du CV. Les latences sont supérieures lorsque le stimulus est présenté dans le CVG, donc lorsque le sujet doit orienter son regard dans le CVD. L’analyse des erreurs présente par contre des asymétries en début de traitement, qui disparaissent dès 14 jours. Les erreurs d’inhibition à J0 sont particulièrement latéralisées (14 vs. 59%,  $p < .001$ ), le taux d’erreurs est important lorsque le stimulus est présenté dans le CVD (CPF DL gauche). Les performances moyennes sont améliorées à J28 et nous n’observons plus d’asymétrie. Après la rechute (M1), les performances saccadiques se dégradent, tant sur le plan des erreurs que des latences.

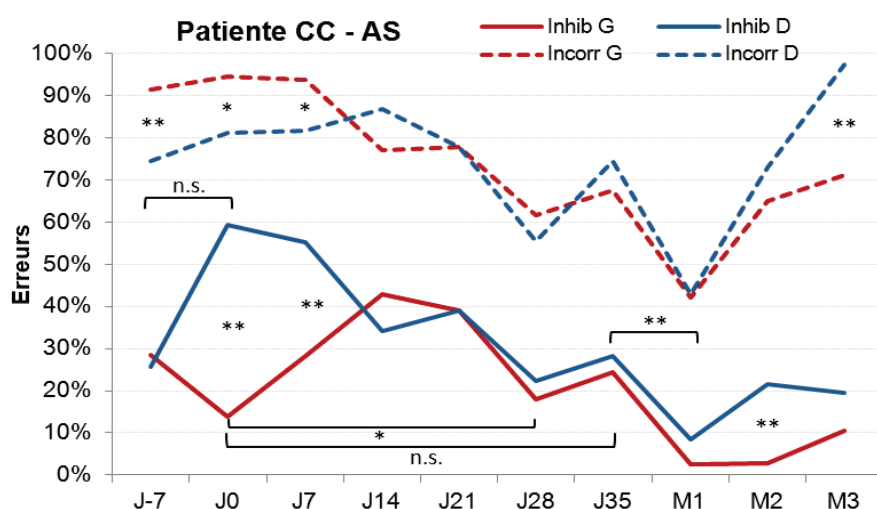


Figure 26 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du premier stimulus chez la patiente CC. Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement.

\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Ces données semblent suivre l’évolution thymique de la patiente, néanmoins, les données lors de la rémission ne sont plus significativement différentes de J0 contrairement à celles de la semaine précédente. Il semblerait qu’en début de traitement, Mme CC présentait un déficit d’activation du CPF DL gauche (erreurs Cue droit), et dont l’asymétrie serait dans un premier temps modifiée pour ensuite s’améliorer de façon bilatérale. Malgré tout, une asymétrie réapparaît à J35 mais cette fois sous forme de temps de réaction. Les saccades vers le CVD (Cue dans le CVG) nécessitent plus de temps. L’inhibition étant équilibrée à ce stade, cette asymétrie pourrait être liée à une réduction de l’activation de la boucle partant du CPF DL droit vers FEF gauche. Nous observons de plus un taux de saccades incorrectes

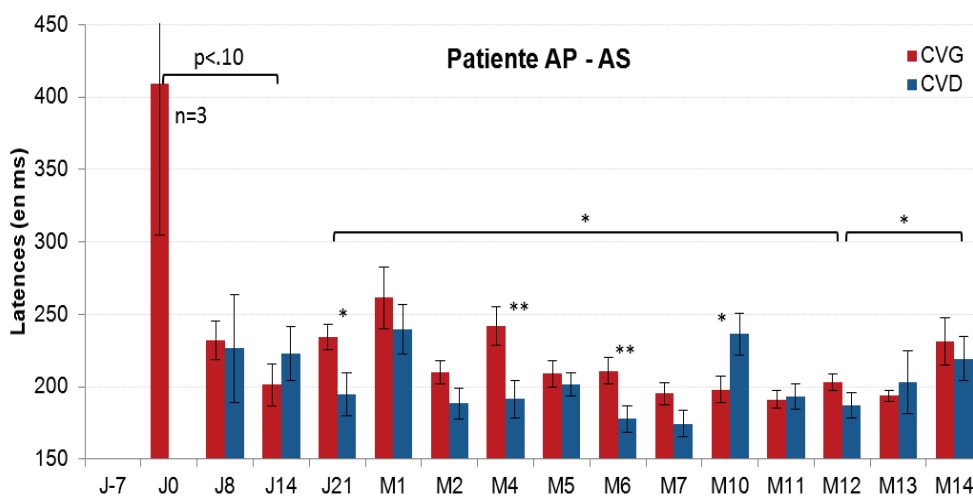
supérieures aux erreurs d'inhibition, qui pourrait une fois encore correspondre à un déficit interhémisphérique chez cette patiente. La recherche d'une interprétation logique des données à J35 pourrait être soit un coup d'inhibition supérieur pour le CPFDL droit, soit un temps de communication interhémisphérique allongé de l'hémisphère droit sur le gauche, car le déficit du FEF gauche serait difficilement isolé d'un déficit du CPFDL du même hémisphère (que l'on retrouverait sur les erreurs d'inhibition).

- Patiente AP

Cette troisième patiente incluse dans le bras 'venlafaxine seule' du PHRC a répondu à la phase active et a été suivie durant les 12 mois du programme, ainsi que pendant 2 mois après sa sortie de l'étude suite à un diagnostic de trouble bipolaire en phase II.

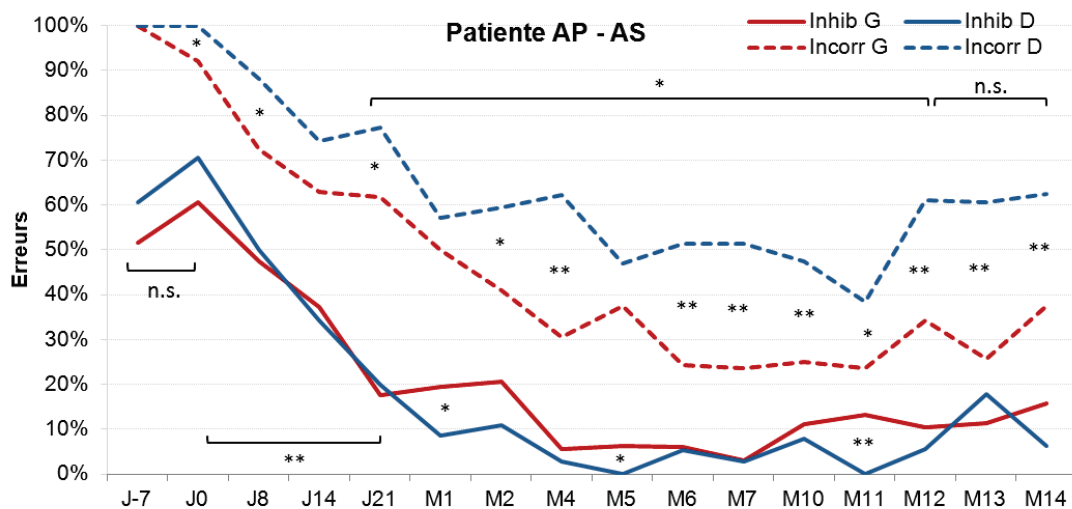
Les résultats des mesures effectuées au cours de ces 14 mois sont présentés sur les figures 27 et 28. Les latences ne peuvent pas être étudiées entre J-7 et J0 car la patiente ne produit quasiment aucune première saccade correcte (3 à J0). A J21, lorsque le nombre d'essais corrects est un peu plus élevé, la patiente présente une asymétrie, les latences sont plus longues pour un stimulus présenté dans le CVG. Cette asymétrie réapparaît dans quelques mesures au cours du protocole mais les latences moyennes sont tout de même réduites entre J21 et la fin de l'étude (M12). Après être sortie de l'étude, Mme AP semble présenter un virage maniaque et est donc évaluée à M13 et M14. Ces mesures présentent une augmentation des latences en comparaison à la fin de l'étude.

Figure 27 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1<sup>er</sup> stimulus chez la patiente AP. Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Les erreurs d’inhibition et de production d’AS montrent que Mme AP ne produit aucune saccade correcte à J-7, et quasiment aucune à J0. Ces erreurs ne sont pas uniquement des erreurs d’inhibition, en effet, même lorsqu’elle arrive à inhiber le premier mouvement réflexe, la patiente ne réussit pas à produire directement une AS correcte dans la position miroir. Le sevrage médicamenteux entre J-7 et J0 semble provoquer une légère augmentation des erreurs d’inhibition mais celle-ci n’est pas significative. Par contre, la phase aiguë est associée à une importante amélioration des performances en terme d’inhibition moyenne (65 à 19% ;  $p < .001$ ). Si les AS correctes sont plus rapides vers le CVG (latences Cue D), nous observons plus de saccades incorrectes vers cet hémichamp visuel. En phase II du protocole, phase de maintenance, les erreurs d’inhibition sont relativement faibles, mais certaines asymétries apparaissent. Nous observons à M1, M5 et M11 une supériorité des erreurs pour des stimuli présentés dans le CVG qui pourraient révéler une diminution d’activation du CPFDL droit. Les latences présentent à M10 une inversion d’asymétrie, les temps de réaction étant à ce moment-là plus élevés dans le CVG (Cue droit). Les saccades incorrectes restent majoritaires lorsque le stimulus est présenté dans le CVD, donc également vers l’hémichamp gauche. Il n’y a donc plus de stratégie possible qui associerait une réduction des latences à une meilleure programmation. Ces 3 résultats pourraient indiquer un déficit ayant basculé dans l’hémisphère droit, ce qui serait cohérent avec le virage maniaque qui a suivi.

Figure 28 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1er stimulus chez la patiente AP.  
 Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Une inversion de stratégie amène l'hémisphère gauche à prendre plus de temps pour réaliser moins d'erreurs alors que l'hémisphère droit semblerait être plus rapide au risque de faire plus d'erreurs en début de protocole. Par la suite, malgré la conservation d'asymétrie en termes d'erreurs, les saccades dirigées par l'hémisphère droit deviennent plus longues. Nous pouvons donc dire que la patiente présentait un important déficit d'inhibition et de production d'AS de façon bilatérale en début de traitement qui fut rapidement amélioré par le traitement. Mais cette amélioration aurait entraîné un déficit dans l'hémisphère droit qui pourrait être responsable du virage de type maniaque de la patiente.

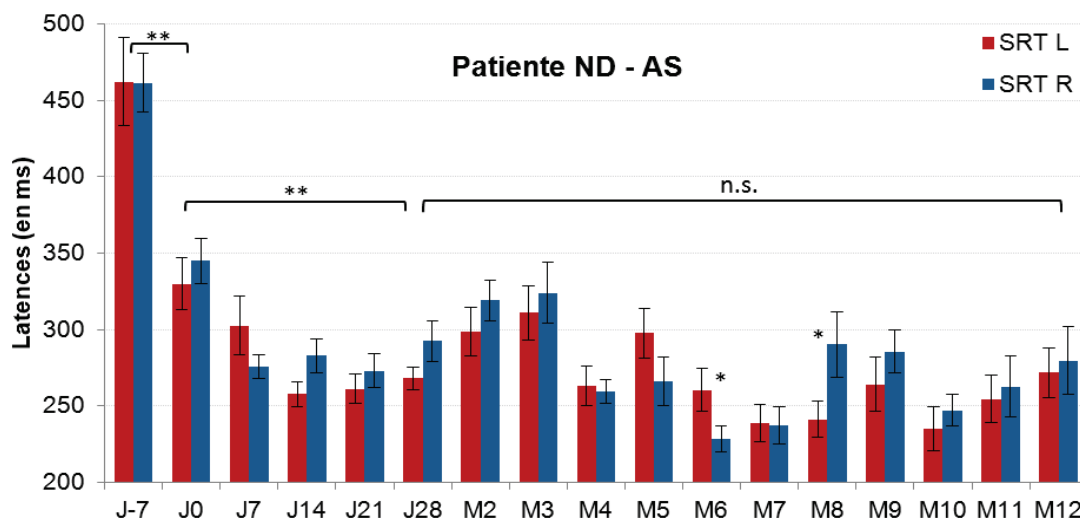
#### 2.3.4.3.3. Bras rTMS active – venlafaxine placebo

Ce bras comprend 2 patientes, ND et BB, la première a répondu à la cure mais la seconde a interrompu l'étude après 15 jours de traitement car elle ne ressentait pas de bénéfice thérapeutique.

##### - Patiente ND

La patiente ND est âgée de 52 ans, elle a répondu à la phase aiguë comportant la rTMS active à J28. Les latences et les erreurs en AS sont présentées respectivement sur les figures 29 et 30.

Figure 29 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1<sup>er</sup> stimulus chez la patiente ND. Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

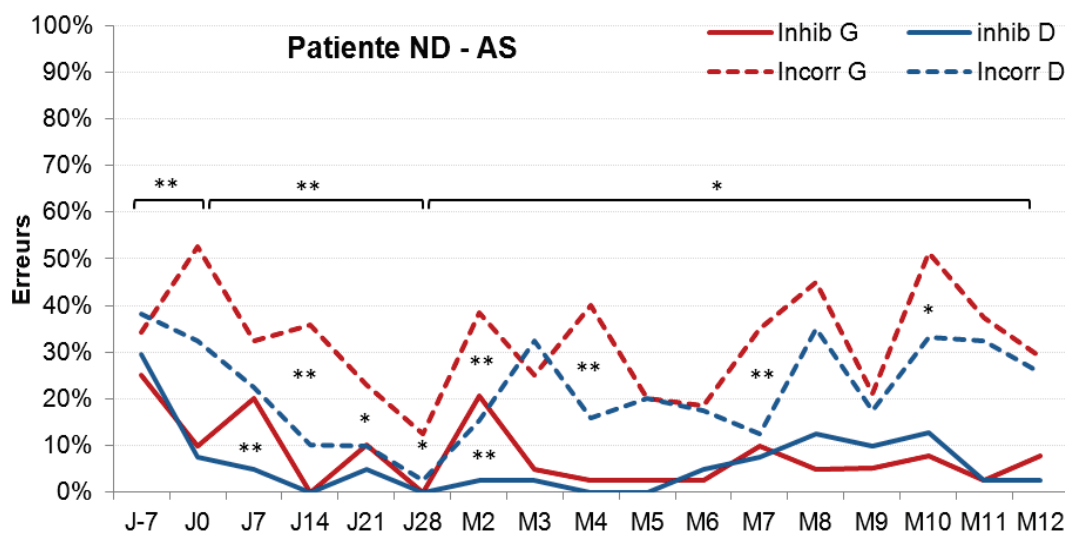




Lors de la première passation, Mme ND présente des latences longues mais des taux d’erreurs corrects. Les latences sont fortement réduites dès J0 malgré l’arrêt de traitement médicamenteux. La phase aiguë, pendant laquelle la patiente répond au traitement, est associée à une réduction des latences moyennes (338 à 268 ms ;  $p < .001$ ).

Les taux d’erreurs sont relativement faibles, et la différence entre les erreurs d’inhibition et les saccades incorrectes également. Les erreurs d’inhibition, comme les latences, sont réduites entre J-7 et J0. Malgré un taux d’erreurs faible dès J0, nous observons tout de même une diminution de celles-ci entre J0 et rémission.

Figure 30 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1er stimulus chez la patiente ND.  
*Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .*

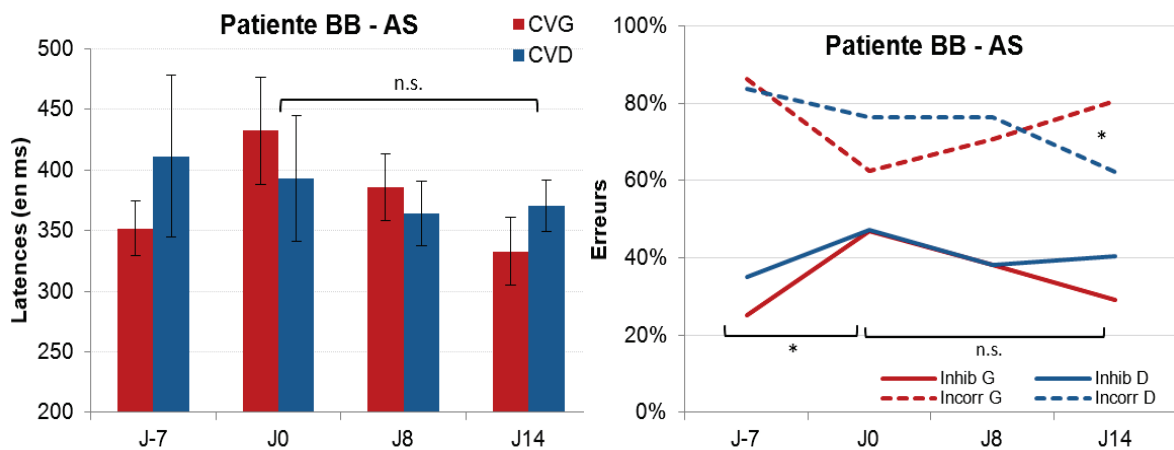


Ces résultats sont dans la normalité, ils ne semblent pas mettre en évidence plus d’erreurs d’inhibition que chez des sujets contrôles. Nous pouvons remarquer la présence de saccade mal programmées à l’opposé du Cue et quelques asymétries. Que ce soit en termes d’erreurs d’inhibition ou de saccades incorrectes, les erreurs sont plus nombreuses lorsque le Cue est présenté dans le CVG ce qui impliquerait la boucle neuronale partant du CPFDL droit vers le FEF gauche. La rTMS inhibitrice sur le CPFDL droit pourrait amplifier ce phénomène. Globalement, les résultats de la patiente ND qui a répondu à la cure semblent surtout indiquer que l’amélioration thymique est indirectement observable à travers les performances en AS.

- Patiente BB

Cette patiente a suivi le programme de recherche de J-7 à J14, date à laquelle elle a demandé à sortir de l'étude. Nous allons donc observer les résultats en AS de cette patiente sur ces 3 semaines (Fig. 31). Malgré la sortie d'étude prématurée de cette patiente, il est intéressant de regarder ses résultats pour voir les performances chez un patient non répondeur. La période de sevrage (J-7 à J0) entraîne une augmentation significative des erreurs d'inhibition. Nous n'observons pas d'asymétrie dans les latences ni dans les erreurs sauf à J14 pour les erreurs de production de saccade. Nous pouvons remarquer que les données à J14 sont très proches de celle obtenues à J-7.

Figure 31 : Evolution des latences et des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1er stimulus chez la patiente BB. Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$ .



La cure rTMS chez cette patiente n'a donc engendré aucune modification sur les performances saccadiques, de la même façon qu'elle n'a pas entraîné de modification thymique. Même si certaines améliorations thymiques sont observées très rapidement lors des cures rTMS, il faut noter que les mécanismes de plasticité nécessitent un délai de 15 jours pour être modifiés, l'absence de modification clinique en deux semaines ne signifie pas que la patiente n'aurait donc pas répondu à la cure. Il serait intéressant de voir si l'asymétrie observée sur les saccades incorrectes se généralise comme elle tend à le faire sur les erreurs d'inhibition pour comprendre l'effet induit par la rTMS.

## 2.3.4.3.4. Bras rTMS et venlafaxine actives

Ce dernier bras de l'étude comprend 3 patients ayant répondu différemment à l'association de la venlafaxine et de la rTMS.

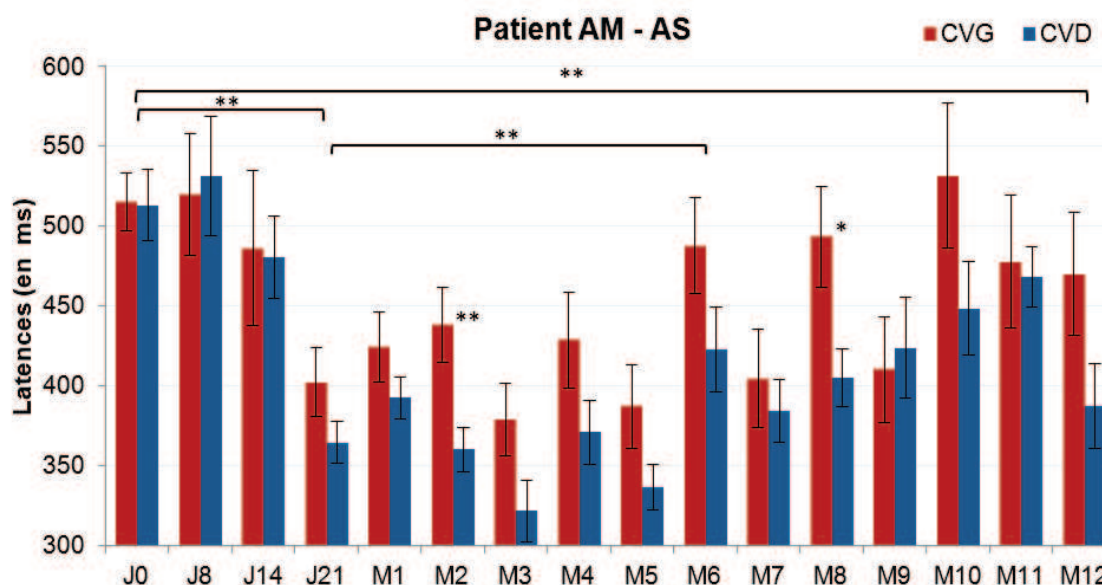
- Patient AM

Le premier patient que nous avons suivi a répondu à la thérapie à J21. Les résultats obtenus lors dans la tâche d'AS sont présentés dans les figures 32 et 33.

L'analyse de ces résultats montre une diminution significative des latences suite à la phase aiguë, et donc associée à la rémission. Au cours de la phase de maintenance, nous pouvons observer l'apparition d'une asymétrie, les latences étant plus longues lorsque le stimulus est présenté dans le CVG à M2 et M8.

Figure 32 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1<sup>er</sup> stimulus chez le patient AM.

Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

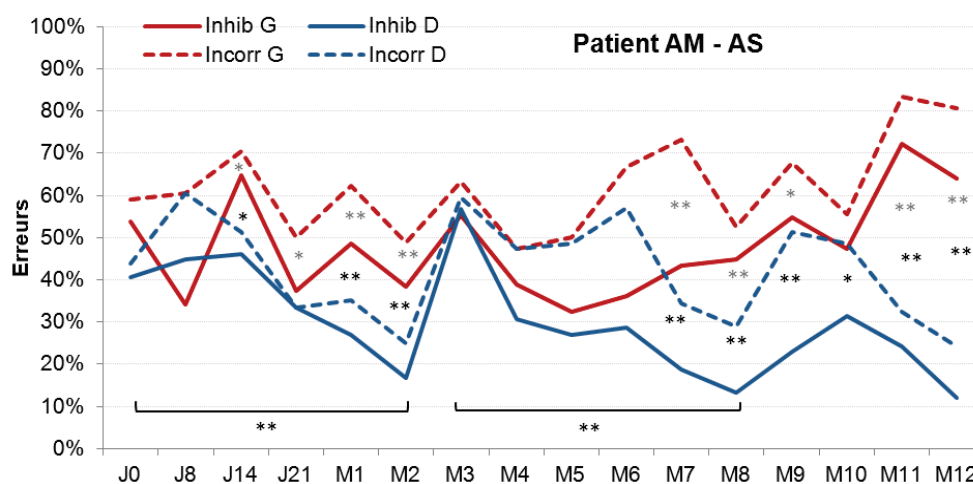


Nous pouvons voir que les premiers mois de la phase II, période pendant laquelle les séances de rTMS sont espacées, entraînent une augmentation de ces latences. Mais les résultats à M12 démontrent malgré tout une amélioration des performances par rapport à J0.

Les 2 types d'erreurs chez ce patient se présentent sous un profil particulier assez irrégulier. De nombreuses asymétries sont observées, et toujours en défaveur des performances lorsque le stimulus apparaît dans le champ visuel gauche. Ces asymétries toucheraient donc l'inhibition du mouvement reflexe vers ce CVG ou un problème de production d'AS vers le

CVD. Comme ses asymétries restent associées, elles semblent plus dépendantes de la capacité à inhiber le mouvement, donc dépendante de l'hémisphère droit. De plus, lorsque l'hémisphère droit perd en capacité d'inhibition, l'hémisphère gauche semble s'améliorer. Ceci est cohérent avec la stimulation magnétique inhibitrice administrée sur le CPFDL droit. Cette rTMS inhiberait bien l'hémisphère droit et réactiverait l'hémisphère gauche. Mais la présence d'une telle asymétrie, suggérant un déficit focalisé à droite après cure, pourrait entraîner des effets indésirables, comme nous l'avons vu avec la patiente AP, pouvant éventuellement causer un virage maniaque.

Figure 33 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1er stimulus chez le patient AM.  
Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Malgré une amélioration thymique cohérente avec l'hypothèse de latéralisation des émotions, un déséquilibre interhémisphérique risquerait donc de provoquer par la suite un déséquilibre thymique, qu'il serait peut être possible d'anticiper en modifiant les protocoles de stimulation, c'est-à-dire en ciblant l'hémisphère déficitaire.

- Patient JMC

Le patient JMC, âgé de 58 ans continue actuellement le protocole dans une étude ouverte du PHRC car il n'a pas répondu à J42. Il a poursuivi avec utilisation d'une cure de 15 séances de rTMS haute fréquence sur le CPFDL gauche à partir de J42. Malgré une amélioration de l'humeur et une réduction des scores aux échelles de dépression, ce patient n'est pas en rémission (HDRS > 8). Ses résultats dans les tâches d'AS sont présentés sur les figures 34 et 35. Malgré l'absence de rémission, nous observons une réduction significative des latences

au cours de la phase I du PHRC à partir de J35. Par contre, le nombre d’essais corrects étant limité, nous n’observons pas d’asymétrie sur ces valeurs.

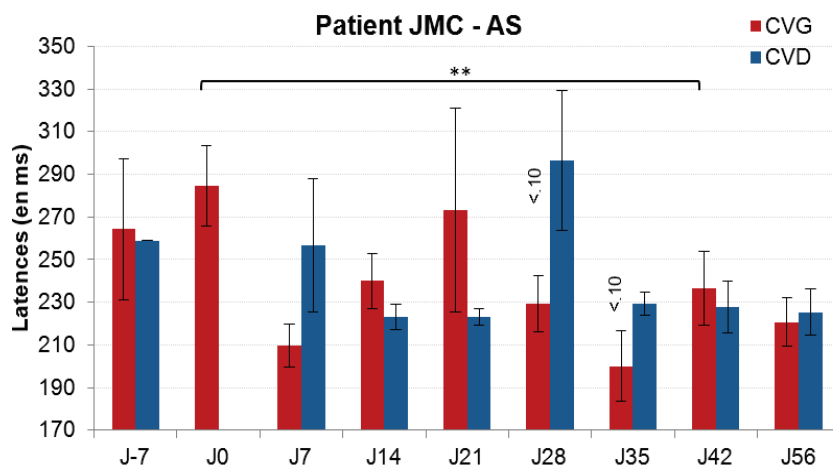


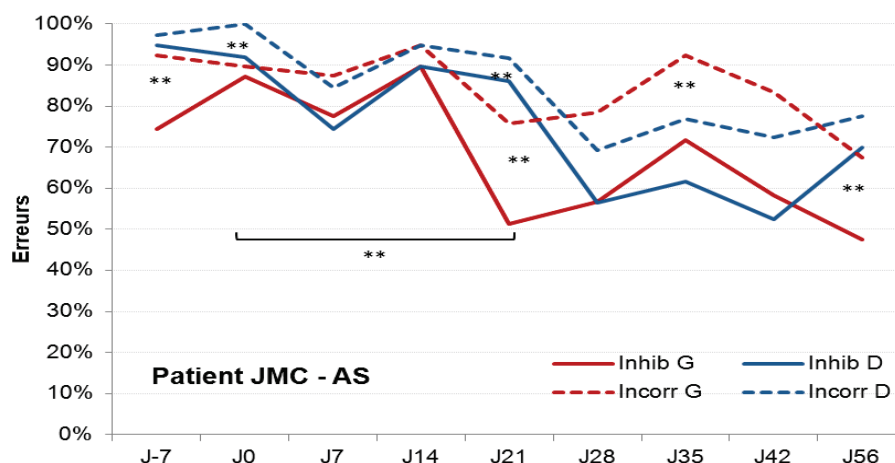
Figure 34 : Evolution des latences en AS en fonction du CV de présentation du 1<sup>er</sup> stimulus chez le patient JMC. Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement.

\*:  $p < .05$ ; \*\*:  $p < .01$ .

Le graphique des erreurs nous permet effectivement de remarquer que jusqu’à J21, les taux d’erreurs sont proches de 90%. Entre J-7 et J0, le taux d’erreur d’inhibition moyen n’évolue pas mais l’asymétrie diminue alors qu’elle apparaît dans les saccades incorrectes. A partir de J21 nous pouvons observer une diminution significative des erreurs moyennes, principalement grâce à une nette amélioration des performances pour le stimulus dans le CVG. La cure rTMS inhibitrice sur le CPFDL droit aurait donc amélioré les capacités d’activation de ce même hémisphère. Étonnamment, le changement de protocole de stimulation à J42 (cure haute fréquence gauche) entraîne immédiatement une inversion de l’asymétrie, en améliorant les capacités d’inhibition du CPFDL droit et en diminuant celles du CPFDL gauche.

Figure 35 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1<sup>er</sup> stimulus chez le patient JMC.

Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \*:  $p < .05$ ; \*\*:  $p < .01$ .

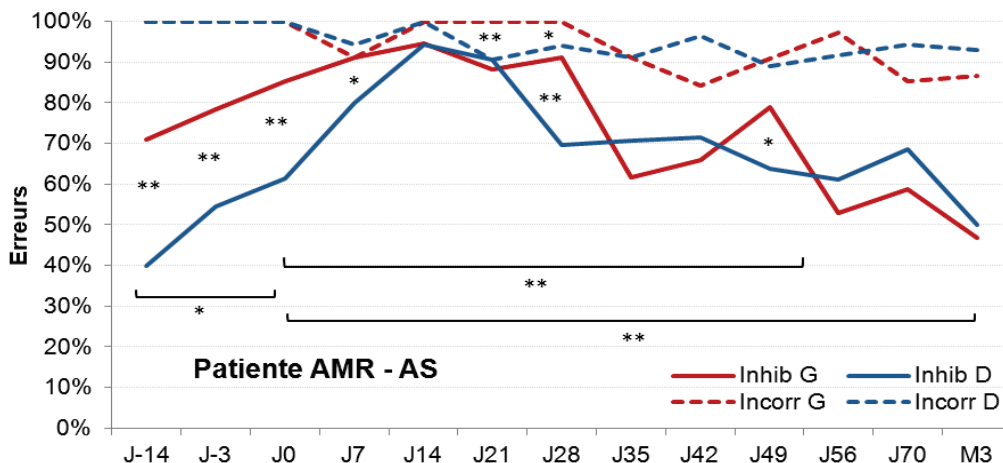


L'effet de la cure rTMS sur M. JMC semble contradictoire avec les données de la littérature. Inhiber le CPFDL droit améliore ses performances alors qu'activer le cortex gauche semble diminuer les performances de cet hémisphère. Ce patient a pour particularité d'avoir des troubles anxieux très marqués. Malgré l'amélioration de son humeur, son anxiété semble persister. Ceci pourrait être dû à des mécanismes différents de ceux impliqués dans les troubles dépressifs isolés. Des déficits inhibiteurs pourraient être impliqués, ce qui expliquerait l'effet paradoxal de ces types de cures.

- Patiente AMR

Cette patiente âgée de 61 ans a été suivie pendant 3 mois durant lesquelles elle n'a pas répondu au traitement. A J42, elle ne présentait qu'une faible diminution de ses scores aux échelles de dépression et a donc poursuivi dans une étude ouverte. Nous ne présenterons par les latences dans la tâche d'AS car Mme AMR présente des taux d'erreurs supérieurs à 90% tout au long du suivi (Fig. 36). Nous regarderons principalement les erreurs d'inhibition qui sont les seules à évoluer au cours du temps.

Figure 36 : Evolution des erreurs en AS en fonction du CV de présentation du 1er stimulus chez la patiente AMR  
Analyses des asymétries et des effets entre les différentes périodes de traitement. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Entre J-14 et J0, nous observons une augmentation significative des erreurs d'inhibition moyennes ainsi qu'une asymétrie en défaveur du CPFDL droit (Cue gauche). Cette asymétrie disparaît à J14 malgré une augmentation des erreurs. C'est à partir de la disparition de cette asymétrie que les erreurs d'inhibition vont diminuer mais elle va réapparaître transitoirement. A J56 et M3, le taux d'erreurs d'inhibition est significativement réduit par

rapport à J0 alors que les saccades incorrectes restent à des taux supérieurs à 90%. Cette difficulté à inhiber le mouvement grâce à un hémisphère puis à programmer un mouvement par l'hémisphère controlatéral pourrait mettre en évidence un déficit interhémisphérique important, qui lui-même pourrait expliquer l'absence d'observation d'un effet inhibiteur du CPFDL droit ou excitateur gauche.

Actuellement à M3, le taux d'erreur d'inhibition est réduit et l'asymétrie a disparue. Malgré la persistance de l'incapacité à produire une AS correcte, il serait intéressant de suivre l'évolution de cette patiente. Si le déficit interhémisphérique est responsable de cette incapacité, l'utilisation d'un autre type de stimulation tel qu'une stimulation magnétique bilatérale, ou comme cela est plus couramment réalisé, l'utilisation de la sismothérapie pourrait avoir plus d'effet sur l'état clinique de la patiente.

#### 2.3.4.3.5. AS chez les sujets contrôles

Les données obtenues chez les sujets contrôles sont synthétisées dans les figures 37 et 38.

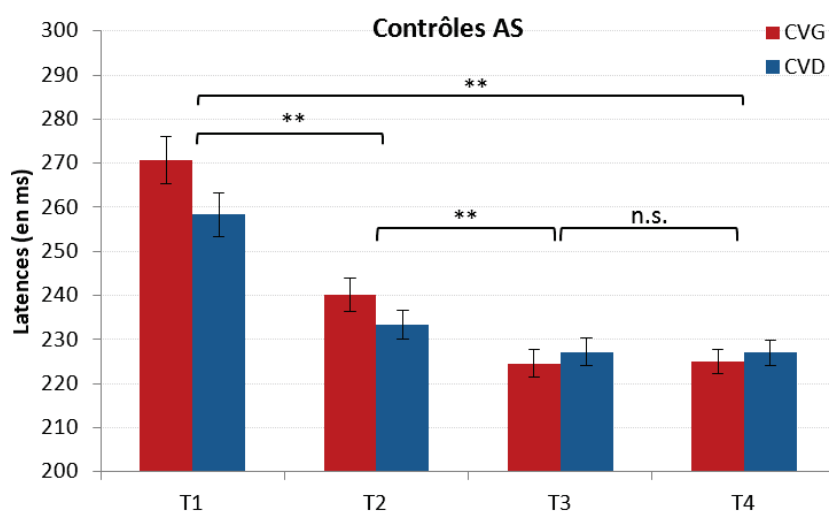


Figure 37 : Latences des sujets contrôles en AS en fonction du champ visuel de présentation du Cue et au cours des 4 passations.

Analyses des asymétries et de l'évolution des performances \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Les latences de déclenchement d'antisaccades correctes évoluent au cours des passations. La réduction est particulièrement importante entre la première et la seconde passation et n'est plus significative entre le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> test. Par ailleurs, aucune asymétrie interhémisphérique n'est observée au cours de ces différents tests.

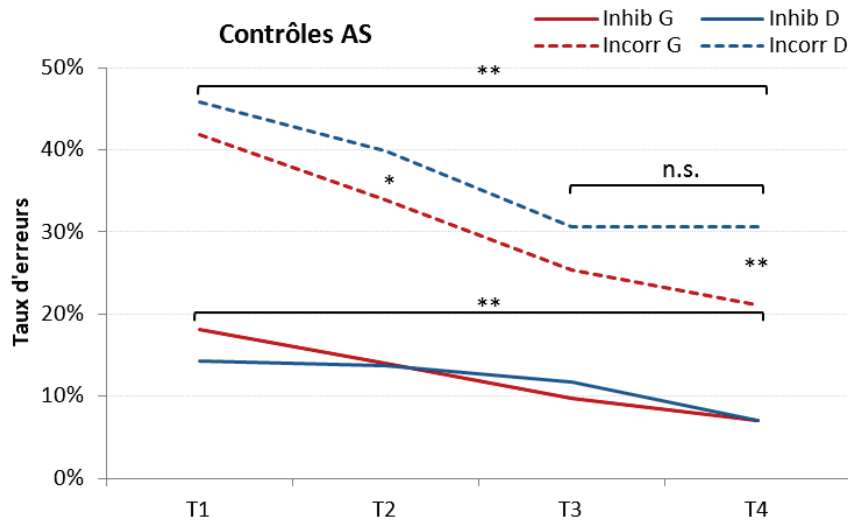


Figure 38 : Taux d'erreurs des sujets contrôles en AS en fonction du champ visuel de présentation du Cue et au cours des 4 passations.

Analyses des asymétries et de l'évolution des performances  
 \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Les pourcentages d'erreurs sont inférieurs à 50 % chez les sujets contrôles. Nous observons une différence entre les erreurs d'inhibition et les AS incorrectes. Les performances sont améliorées par la répétition de la tâche mais l'évolution semble plus progressive que celle observée avec les latences. Au cours de la 4<sup>ème</sup> passation, les AS incorrectes semblent se stabiliser.

D'un point de vue hémisphérique, aucune asymétrie n'est observée pour les erreurs d'inhibition mais la programmation d'AS correctes et précises dans le champ visuel controlatéral semble meilleure vers le CVD (Cue G). Ces AS impliquent une boucle d'activation neuronale partant de l'hémisphère droit pour l'inhibition du mouvement vers le Cue et informant l'hémisphère gauche (FEF) du mouvement à effectuer dans le CVD. Cette légère asymétrie pourrait alors être expliquée par la dominance hémisphérique plus importante chez les sujets droitiers, qui de plus sont majoritaires, permettant une meilleure programmation motrice. Une autre possibilité est que, comme nous l'avons vu avec le patient agnosique lors de la première étude, l'expertise en lecture facilite les saccades vers la droite.

Ces données démontrent tout de même la présence d'un effet d'apprentissage chez les sujets contrôles. Cette observation nous oblige à rester vigilants quant aux améliorations de performances qui sont observées chez les patients mais l'observation de dégradations de performances chez certains patients nous permet d'estimer qu'il ne peut être le seul facteur impliqué. Les fluctuations sont beaucoup plus importantes chez les patients et fortement liées aux états thymiques, de plus certaines dégradations sont observées après plusieurs mois de suivi, alors que l'effet d'apprentissage semble se réduire assez rapidement. Nous



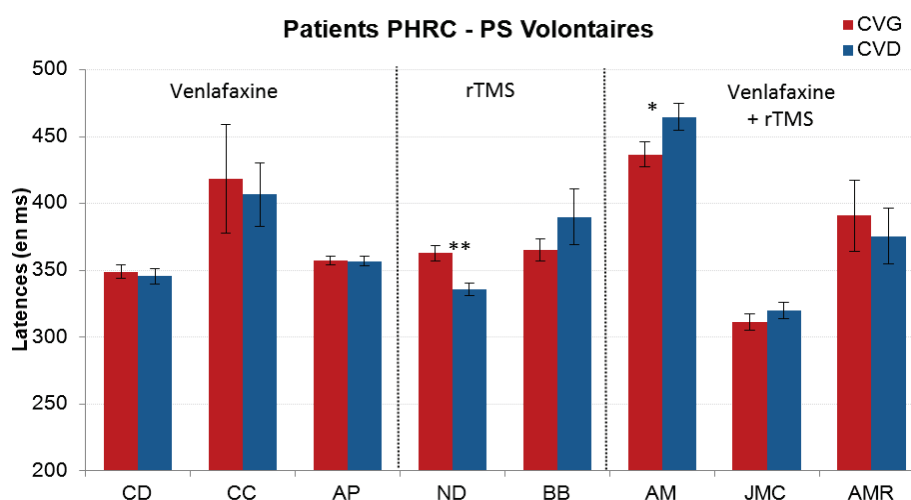
pouvons également penser que les déficits préfrontaux des patients risquent également de perturber les processus d'apprentissage, ce qui fait de ce facteur une variable confondue avec les troubles de l'humeur et l'évaluation des performances cognitives.

#### 2.3.4.3.6. PS volontaires

Pour des raisons de fatigabilité des patients, le test de PS volontaires n'a pas pu être effectué systématiquement en parallèle des passations d'AS. L'intérêt de la mesure des PS volontaires était d'obtenir un contrôle de la capacité des patients à produire ce type de mouvement. Malgré l'apparence simple de ce type de tâche, leur étude mériterait une analyse précise de chaque variable pour chaque passation comme nous l'avons fait avec les AS. N'ayant pas pu ajouter cette tâche systématiquement du fait de la difficulté des patients à rester concentrés, nous présenterons uniquement une synthèse générale des latences et des erreurs en PS (Fig. 39 et 40).

Figure 39 : Latences en PSV en fonction du CV chez les patients inclus dans le PHRC.

Analyse des asymétries. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Les latences montrent une variabilité interindividuelle importante. En intraindividuel, l'analyse de ses temps suggère une amélioration des performances principalement lors des phases actives de traitement. Seuls 2 patients présentent une asymétrie significative, Mme ND en défaveur du CVG (FEF droit) et M. AM en défaveur du CVD (FEF gauche). Les latences sont relativement longues, parfois plus longues que celles en AS. Ceci est dû à la contrainte cognitive de programmation d'un mouvement volontaire sans guidage réflexe.

Contrairement aux AS qui nécessitent une programmation ‘volontaire’ d’un mouvement dans la position miroir d’un stimulus apparaissant en périphérie, les PSV utilisées ici sont guidées par un stimulus central maintenant l’attention.

Nous avons analysé les erreurs dans la programmation du mouvement (Fig. 40). Nous observons quelques erreurs correspondant en AS à ce qui seraient des erreurs d’inhibition. Comme la tâche de PSV ne présente pas de stimulus en périphérie pour indiquer le mouvement mais seulement une flèche centrale, ces erreurs ne peuvent pas être considérées comme des erreurs d’inhibition. Elles correspondraient à une erreur de programmation ou de compréhension de la consigne si le taux devenait trop élevé. Ce type d’erreurs est logiquement rare dans nos observations, leur présence peut être due à une diminution attentionnelle ou au fait que les patients du PHRC qui passent les tâches d’AS très régulièrement aient pris l’habitude de programmer des saccades controlatérales.

Par contre, l’analyse des saccades incorrectes, c’est-à-dire de toutes les premières saccades qui ne vont pas directement dans la zone de la cible, révèle un taux d’erreur très important. La moyenne des patients s’élève à environ 50% d’erreurs. Les patients réussissent donc à exécuter une PS correcte et suffisamment précise uniquement 1 fois sur 2.

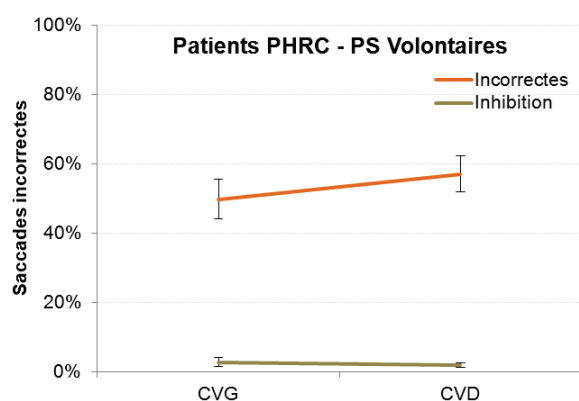


Figure 40 : Erreurs moyennes de production de PSV chez les patients du PHRC en fonction du CV d’exécution de la saccade.

*Les erreurs d’inhibition sont en fait ici des saccades exécutées dans le mauvais champ visuel. Les saccades incorrectes correspondent aux saccades imprécises (généralement hypométriques). Nous n’observons pas d’asymétrie significative.*

Ces données nous mettent en garde sur l’interprétation ‘interhémisphérique’ de la différence entre les taux d’erreurs d’inhibition et de saccades incorrectes en AS, qui comme nous l’avons vu précédemment impliquerait une capacité normale à produire une saccade volontaire à l’opposé.

Néanmoins, ces résultats en PS ne permettent pas non plus d’exclure cette hypothèse de communication interhémisphérique dans les tâches d’AS car certains patients présentent des taux de saccades incorrectes supérieurs en PSV qu’en AS. Ceci peut être lié à différents

facteurs. Dans un premier temps, comme nous l'avons dit précédemment, la différence principale entre ces 2 paradigmes est que les PS sont déclenchées par un stimulus central alors que les AS utilisent un stimulus périphérique. En plus du maintien de l'attention au centre de l'écran, la flèche centrale va provoquer une activation hémisphérique bilatérale qui peut complexifier la prise de décision. L'élément principal pour expliquer ces taux importants de saccades incorrectes pourrait être que l'absence de stimulus périphérique en PS ne permet pas au sujet de se repérer dans le plan spatial pour diriger sa saccade. En effet, même si le stimulus est controlatéral à la saccade à effectuer en AS, il permet au sujet d'avoir un repère spatial et cherche à produire un mouvement équivalent dans la position miroir. De plus, la réalisation d'une AS comporte, malgré la caractéristique 'volontaire' du mouvement à l'opposé du stimulus, une composante réflexe, liée à l'apparition brutale d'un stimulus en périphérie. Cette composante pourrait alors faire apparaître chez les sujets un mécanisme de 'fuite' du stimulus qui les aiderait à programmer des saccades d'une meilleure amplitude.

Ces 2 phénomènes pourraient largement expliquer l'importance des erreurs de ce type en PSV car elles correspondent en fait à des hyposaccades, c'est-à-dire des saccades dans la bonne direction mais dont l'amplitude nécessaire est sous-estimée.

De plus, pour ne pas biaiser les résultats de notre mesure principale, les patients ont passé la tâche de PS après les AS, ce qui ajoute un facteur de fatigue attentionnelle et nécessite une bonne flexibilité mentale pour appliquer la nouvelle consigne.

#### 2.3.4.3.7. Corrélation entre les performances en AS et les évaluations cliniques

L'analyse des corrélations a été effectuée par un test de significativité de corrélation de Pearson. Cette analyse a pour but de tester l'hypothèse d'une augmentation des erreurs et des latences en AS associées à l'augmentation des scores aux échelles de dépression (HDRS, MADRS et Beck) et donc à la sévérité de la dépression. Pour cela, nous reprenons certaines données de chaque patient afin de les comparer aux évaluations cliniques ayant eu lieu le même jour. Les résultats sont présentés pour les latences en AS, les erreurs d'inhibition et les AS incorrectes (Fig. 41).

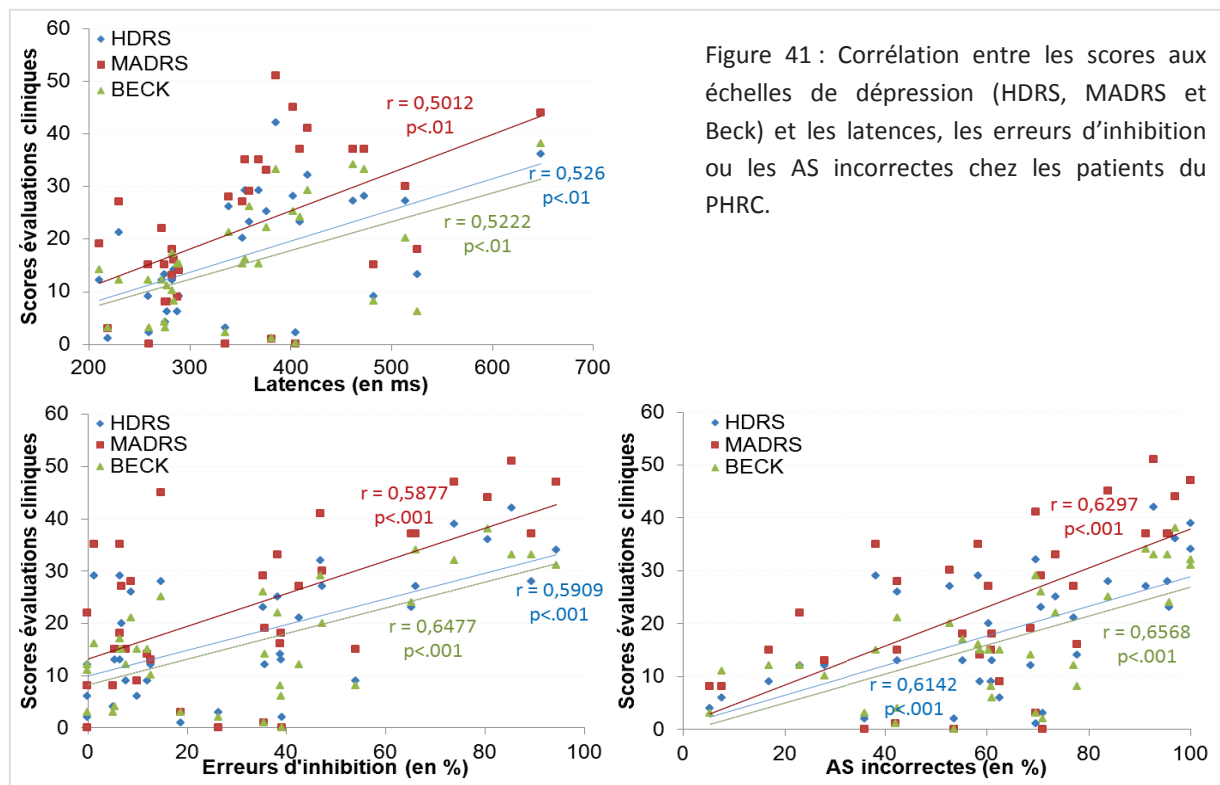


Figure 41 : Corrélation entre les scores aux échelles de dépression (HDRS, MADRS et Beck) et les latences, les erreurs d'inhibition ou les AS incorrectes chez les patients du PHRC.

Nous retrouvons une corrélation importante entre les différentes variables de performances en AS (latences, erreurs d'inhibition et antisaccades incorrectes) et la sévérité de la dépression mesurée lors des bilans cliniques (MADRS, Beck, HDRS). Les principales corrélations sont retrouvées entre les échelles d'évaluation clinique et les taux erreurs.

#### 2.3.4.4. Pouvons-nous prédire la réponse à la cure ?

La principale interrogation est de savoir si les performances en oculométrie pourraient prédire la réponse ou non à une thérapie. Malgré la taille réduite de l'échantillon, nous avons observé les résultats des 5 patients en rémission par rapport aux 3 patients n'ayant pas répondu à la phase aiguë.

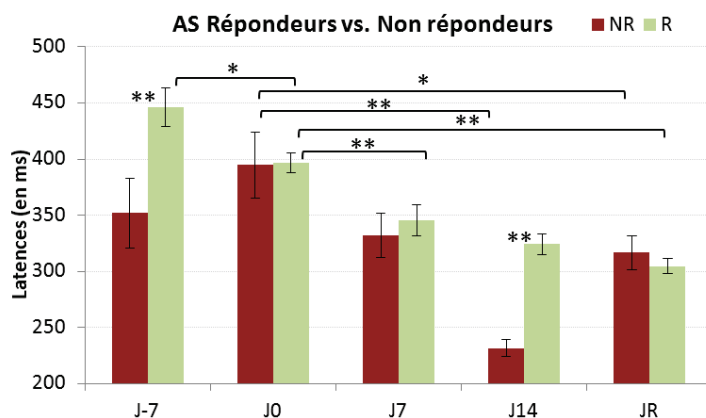


Figure 42: Latences en AS en fonction de la rémission ou non des patients au cours de la phase aiguë.

NR : Non-répondeurs (N=3).

R : Répondeurs (en rémission) (N=5).

JR correspond au jour de rémission des patients répondeur (de J21 à J42) ou à la fin de la phase aiguë pour les sujets non-répondeurs (J42 ou J21 pour BB).

\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Les latences et pourcentages d’erreurs moyens sont présentés sur les figures 42 et 43.

En pré-inclusion, les patients qui ne répondront pas au traitement présentent des latences inférieures aux patients répondeurs. Cette différence disparaît pendant la période de sevrage médicamenteux. Malgré tout, les latences en AS ne peuvent pas être interprétées de façon isolée, les performances saccadiques dans ce type de tâche correspondent à un rapport entre temps de réaction et taux d’erreurs. Nous observons que ces faibles latences sont associées à des pourcentages d’erreurs plus élevés, ce qui correspondrait à un déficit de contrôle et une précipitation d’exécution. Au cours de la phase aiguë, nous observons une amélioration progressive et systématique des latences chez les patients répondeurs alors que les non-répondeurs s’améliorent plus tardivement. Les latences utilisant les premières saccades lorsque celles-ci sont correctes, le taux d’erreurs important pour les patients non-répondeurs fragilise la fiabilité de ces observations.

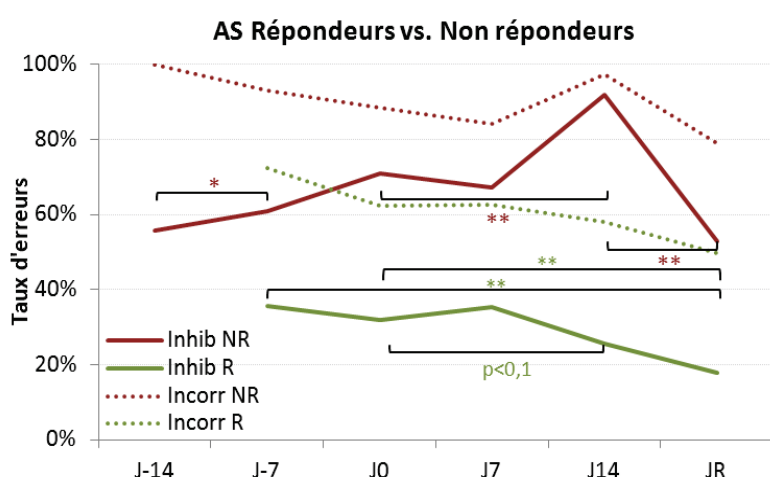


Figure 43 : Pourcentages d’erreurs en AS en fonction de la rémission ou non des patients au cours de la phase aiguë.

NR : Non-répondeurs (N=3).

R : Répondeurs (en rémission) (N=5).

JR correspond au jour de rémission des patients répondeur (de J21 à J42) ou à la fin de la phase aiguë pour les sujets non-répondeurs (J42 ou J21 pour BB).

\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Les pourcentages d’erreurs démontrent une différence importante entre les patients répondeurs et non répondeurs, et ce, dès la passation de pré-inclusion. Les patients non répondeurs présentent des taux d’erreurs d’inhibition et de saccades incorrectes beaucoup plus élevés que les patients répondeurs tout au long de la phase thérapeutique. A partir de J14, les patients répondeurs améliorent leurs performances moyennes progressivement alors que les non répondeurs commettent plus d’erreurs.

Si l’on observe les latences parallèlement aux erreurs nous observons que les groupes de patients présentent 2 profils saccadiques qui pourrait être différenciés. Les patients non répondeurs commettent plus d’erreurs saccadiques que les répondeurs et les latences des saccades correctes sont plus courtes. Ce profil peut alors nous faire penser à une

interférence entre les processus inhibiteurs nécessaires et la tâche à exécuter. La précipitation des patients pour exécuter la saccade va alors engendrer une perte de contrôle exécutif représenté par une augmentation des erreurs, ou, à l'inverse, le maintien du contrôle va engendrer un coût d'inhibition élevé en termes de latence. Cette interférence ne saurait rappeler la tâche du Stroop, dans laquelle différents profils pathologiques peuvent alors être différenciés. Il serait alors possible de penser que le rapport entre vitesse et performance pourrait correspondre à des symptomatologies diverses. Ainsi le trouble anxieux pourrait correspondre au premier profil et le ralentissement psychomoteur au second. Nous verrons également par la suite que la précipitation dans l'exécution d'une tâche saccadique semble être représentative de la phase maniaque lors de troubles bipolaires, les patients présentant ce profil pourraient alors être sujets à un virage maniaque. Notons aussi l'évolution entre la passation en pré-inclusion et J0. Les patients non répondeurs augmentent leurs erreurs pendant cette phase contrairement aux répondeurs. Cette observation permet d'écarter l'effet d'apprentissage comme seule cause de modification et pourrait participer à la prédiction de la réponse à une cure.

Nous allons observer les performances dépendamment du champ visuel de présentation du Cue, afin de voir si les asymétries interhémisphériques peuvent suffire à expliquer la réponse au traitement. Le nombre de patients ne nous permet pas d'analyser ces asymétries en fonction du bras de l'étude, et comprend donc l'effet du traitement qu'il corresponde à une cure rTMS inhibitrice à droite ou non. Les figures suivantes présentent les données pour chaque passation, en fonction du jour d'inclusion afin d'observer les asymétries tout au long de la phase mais il faut noter que la majorité des patients répondeurs étaient en rémission avant J42.

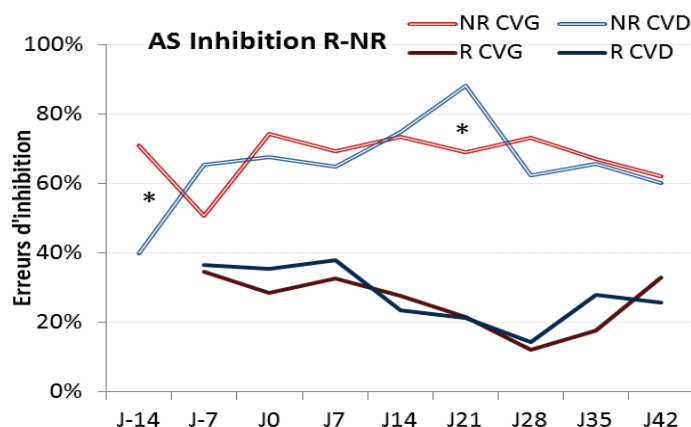


Figure 44 : Pourcentages d'erreurs d'inhibition en AS chez les patients répondeurs et non répondeurs en fonction du champ visuel de présentation du Cue.

NR : Non répondeurs (N=3) ;

R : Répondeurs (N=5).

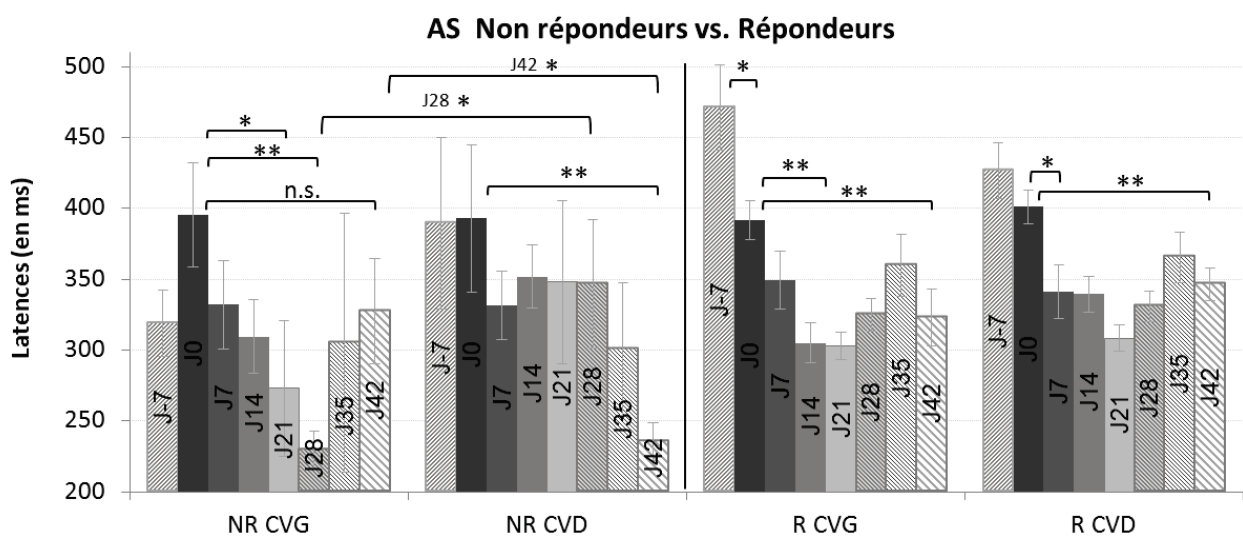
CVG : Champ visuel gauche ;

CVD : Champ visuel droit.

\* :  $p < .05$ .

Nous observons sur la figure 44, en plus de la différence importante entre les 2 groupes de patients, que les patients non répondeurs présentent des asymétries à J-14 et J21. En pré-inclusion, cette asymétrie est en défaveur du champ visuel gauche, donc de l'inhibition par le CPFDL droit. Cette hypoactivation droite pourrait alors expliquer pourquoi ces patients, ayant tous 3 reçus la rTMS basse fréquence sur le CPFDL droit, ne répondent pas au traitement. Les figures 45 et 46 présentent plus précisément les évolutions de performance pour chaque champ visuel au cours de chaque passation de la phase aiguë.

Figure 45 : Evolution des latences dans chaque champ visuel et des asymétries pour les patients non répondeurs et répondeurs. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

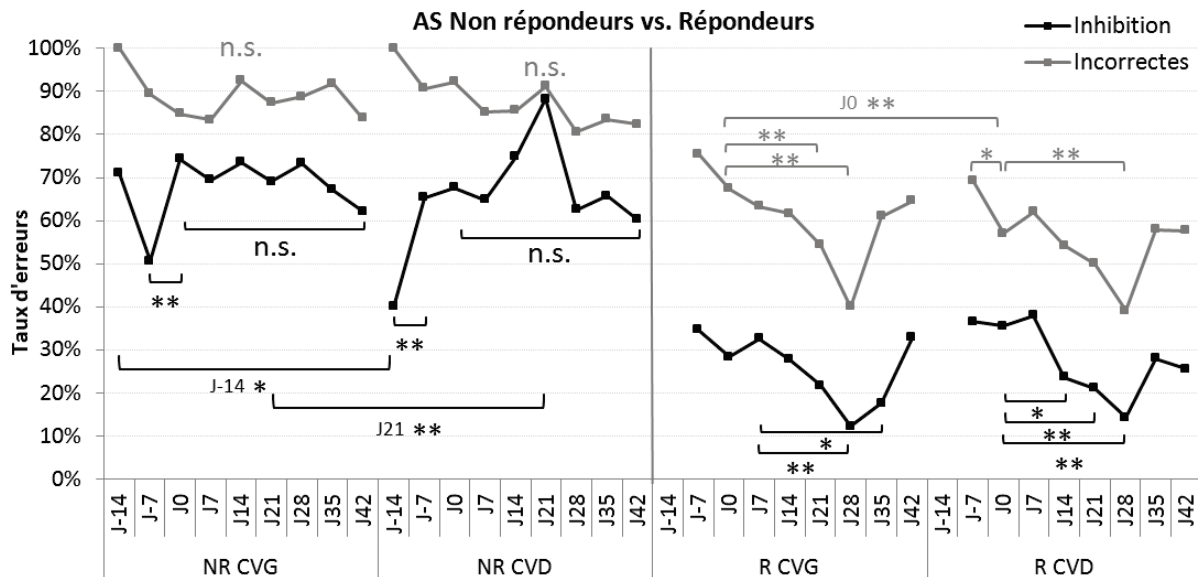


Les latences sont beaucoup plus variables chez les patients non répondeurs au cours du traitement. Des asymétries sont observées à J28 et J42, dans un premier temps en faveur du CVG puis du CVD. A l'inverse, les patients répondeurs ne présentent aucune asymétrie au cours de cette phase de traitement mais les latences sont réduites à J42. Les erreurs sont fortement augmentées entre la pré-inclusion et J0 chez les non répondeurs de façon bilatérale et l'asymétrie à J21 est causée par une augmentation importante des erreurs dans le CVD (hémisphère gauche). Au cours de cette phase, aucun hémisphère ne semble améliorer ses performances.

Les patients répondeurs ne présentent pas d'asymétries et les améliorations sont retrouvées dans chaque hémisphère mais la première amélioration significative correspond aux erreurs d'inhibition dans le CVD, donc à une amélioration des capacités cognitives contrôlées par l'hémisphère gauche. Deux bras de l'étude comprenant la rTMS inhibitrice à droite, cette

observation pourrait correspondre à la réussite de réactivation indirecte de l'hémisphère gauche par l'inhibition de l'hémisphère droit alors que les non réponders présentaient une dégradation de cet HG.

Figure 46 : Evolution des pourcentages d'erreurs en AS dans chaque champ visuel et des asymétries pour les patients non réponders et réponders. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse des effets pour chaque hémisphère nécessiterait de dissocier les patients selon le bras de l'étude mais notre échantillon ne le permet pas. La poursuite de l'étude dans ce programme hospitalier en double aveugle nous permettra par la suite de réaliser ses observations plus fines. Contrairement à nos attentes, le principal prédicteur de la réponse à la cure serait donc les performances moyennes en termes d'erreurs. Malgré tout, la présence d'asymétrie inverse au modèle théorique d'hypométabolisme gauche pourrait correspondre à une contre-indication de l'utilisation de ces protocoles classiques rTMS (excitatrice gauche ou inhibitrice droite).

#### 2.3.4.5. Discussion

L'observation des performances dans une tâche de ce type pourrait alors objectiver l'évaluation clinique de la dépression aussi bien dans le diagnostic que dans le suivi de l'effet d'un traitement. La rémission serait donc corrélée au rétablissement des processus cognitifs mis en jeu dans ce type de tâche. Par ailleurs, même si les capacités cognitives peuvent être évaluées par des tests neuropsychologiques tel que le test de Stroop, l'utilisation de



l'oculométrie a pour avantage de donner une indication sur une éventuelle latéralisation de trouble. Cependant, nous avons également observé des difficultés dans la production volontaire de saccades simples (prosaccades), les patients auraient tendance à effectuer des hyposaccades lorsque le mouvement n'est pas guidé par un stimulus. Il serait donc intéressant de conserver un paradigme mixte afin de pouvoir comparer les performances en AS à des performances en PS. Ce type de paradigme, en plus d'impliquer de façon tonique le cortex préfrontal de par sa dimension cognitive complexe, permettrait de mesurer un coût d'inhibition à condition que les conditions de non-saccade et de prosaccade soient équivalentes à chacune des composantes (inhibition + saccade volontaire) de l'AS.

Nous avons observé dans cette étude que les patients répondeurs amélioreraient leurs performances globales en AS, et l'analyse d'effets latéralisés pourrait guider le praticien dans le choix de la cure rTMS. En effet, si les asymétries d'un patient ne correspondent pas aux données de la littérature sur lesquelles les protocoles communs de rTMS sont basés (généralement hypométabolisme gauche), nous pourrions adapter les paramètres afin de réactiver les réseaux déficitaires. Pour arriver à cet objectif, il reste important de définir le paradigme optimal qui permettrait d'insister sur l'activation préfrontale et ainsi mettre en évidence une éventuelle latéralisation du déficit. Cet objectif pourrait être atteint en adoptant un nouveau paradigme mixte.

### 2.3.5. Etude 4 : Test de l'apport de la consigne mixte

#### 2.3.5.1. Hypothèses opérationnelles

Notre seconde étude s'intéressait à l'utilisation d'un paradigme mixte afin de maximiser les besoins attentionnels et impliquer la mémoire de travail. En effet, le contexte dans lequel une tâche est réalisée modifie les soubassements neuronaux impliqués (Dyckman et al, 2007 ; Manoach et al, 2007). Dans une étude en imagerie fonctionnelle menée par Dyckman et collaborateurs (2007), les sujets doivent exécuter des prosaccades et des antisaccades soit en bloc, soit dans un paradigme mixte. Les auteurs observent que l'activité du CPF DL est plus forte en AS qu'en PS uniquement lors des paradigmes en bloc. L'utilisation d'un paradigme mixte pourrait engendrer une activation tonique du CPF DL durant la totalité de l'épreuve liée à la difficulté de la tâche. Les résultats obtenus lors de nos précédentes études semblent indiquer que l'utilisation d'un paradigme mixte pourrait accentuer l'observation des asymétries interhémisphériques. L'activation tonique du CPF DL pourrait alors révéler un déficit lié à une fatigabilité chez un sujet déprimé.

Nous allons donc modifier le paradigme mixte afin de le composer de diverses tâches précises, principalement en adaptant la consigne d'AS à un type plus classique, nécessitant une programmation volontaire à l'opposé et ne permettant pas l'élaboration de stratégie.

#### 2.3.5.2. Méthode

##### - Sujets

Trois groupes de sujets ont été recrutés pour réaliser cette tâche oculométrique en paradigme mixte. Dans un premier temps, nous avons fait passer ce test à 8 patients déprimés, âgés de 35 à 60 ans (moyenne 54 ans,  $\pm 8$ ) afin d'avoir une idée globale des performances de cette population.

Ensuite, nous avons voulu comparer les performances de certains patients inclus dans le PHRC en leur faisant passer ce paradigme en parallèle du paradigme d'AS.

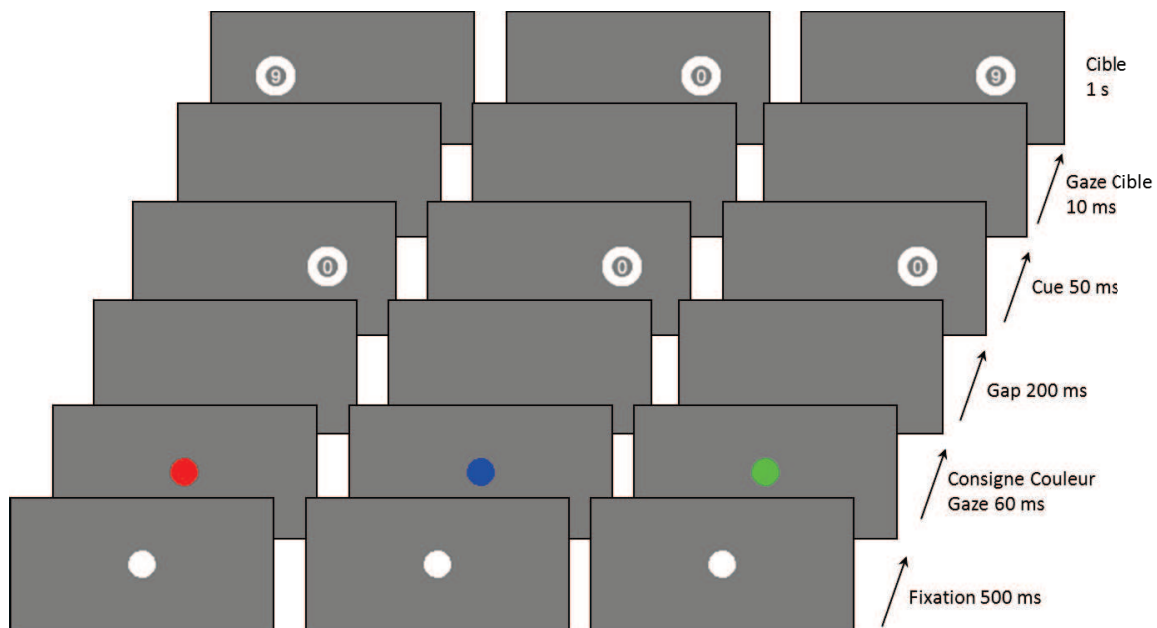
Pour finir, nous avons voulu observer d'éventuelles modifications de performances chez 2 patients bipolaires en fonction des phases thymiques. Les 2 patients sont MV, âgé de 60 ans, et BT, 53 ans. Ils sont traités par des stabilisateurs de l'humeur et ont été évalués sur les 3

phases de la maladie : une fois en phase dépressive (D), une fois en phase maniaque (M) et une fois en phase euthymique (E), l'ordre de passation était contrebalancé.

- Paradigme mixte

Le paradigme mixte comporte 20 essais d'apprentissage et 80 essais tests distribués aléatoirement. Une passation comprend 32 essais en AS, 32 en PS et 16 en NS, afin d'obtenir suffisamment de données par condition tout en conservant l'attention des sujets.

Figure 47 : Schéma du paradigme mixte par indicage couleur en identification.



Les consignes données aux sujets sont les suivantes :

- Fixez le point de fixation blanc.
- Un point de couleur va apparaître, la couleur vous donne la consigne pour l'essai en cours.
- Lorsque le point est vert, vous devrez regarder le plus rapidement possible en direction de l'indice périphérique.
- Lorsque le point est rouge, vous devrez regarder directement et le plus rapidement possible dans la position miroir de l'indice périphérique.
- Lorsque le point est bleu, vous devrez bloquer votre regard au centre de l'écran.
- Pour les essais verts et rouges, une cible apparaîtra lorsque vous regarderez dans la bonne zone.
- La cible comportera alors un chiffre (6 ou 9) à identifier, donnez la réponse oralement.

## - Analyses

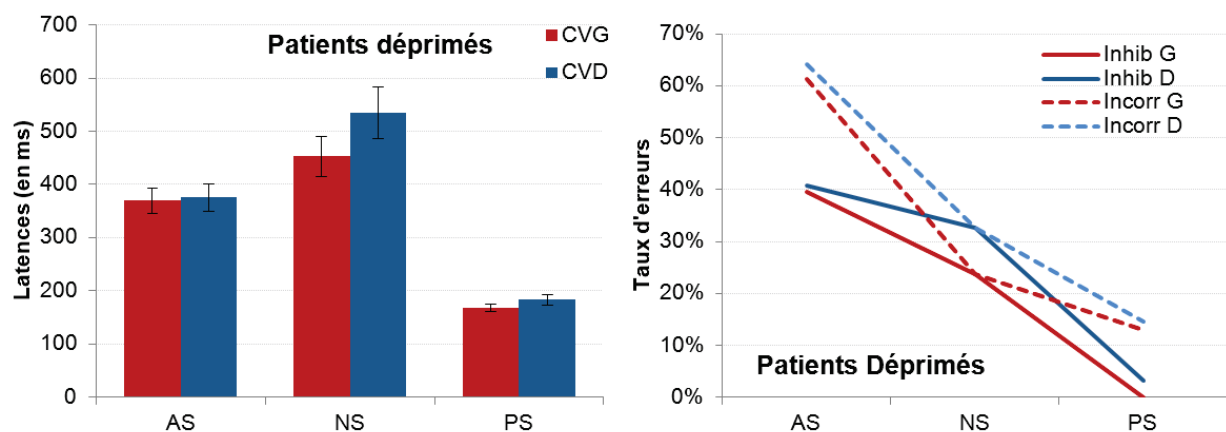
Comme précédemment, les saccades anticipées, c'est-à-dire les essais pour lesquels les latences sont inférieures à 70 ms ont été éliminés. Les essais aux latences trop longues (>800 en AS et 700 ms en PS) ont également été éliminés pour l'analyse. Pour les non-saccades, nous avons conservé les saccades même lorsque les latences ne correspondent pas à des mouvements reflexes immédiats car la capacité de maintien du regard semble importante dans une population de patients. Les variables dépendantes correspondent donc aux erreurs et aux latences, et les variables indépendantes sont le champ visuel de présentation du stimulus ainsi que la phase thymique chez les patients bipolaires. Les analyses statistiques ont été effectuées par des tests t de Student.

### 2.3.5.3. Résultats

#### 2.3.5.3.1. Patients déprimés

Les résultats moyens du groupe de patient déprimés sont présentés dans la figure 48.

Figure 48: Latences et erreurs des patients déprimés dans le paradigme mixte. AS : Antisaccades ; NS : non-saccades ; PS : Prosaccades. Les latences en NS correspondent à des erreurs, contrairement aux AS et PS, car la consigne était de maintenir le regard au centre de l'écran. De plus, pour la même raison, les seules erreurs possibles en NS sont les erreurs dites 'd'inhibition'.



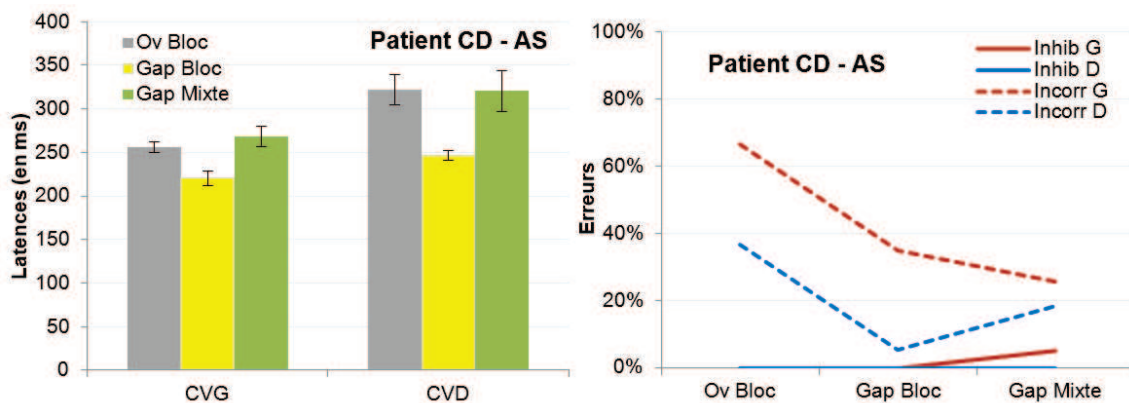
Du fait d'une variabilité interindividuelle élevée chez les patients et de la taille de l'échantillon, les analyses statistiques sur les asymétries ne présentent pas d'effet significatif. Par contre, nous observons des latences plus longues en NS qu'en AS (489 vs 372 ms ;  $p < .01$ ). Cette observation est intéressante car elle montre que, contrairement à ce que nous pouvions attendre, les erreurs commises en NS (c'est-à-dire les latences observées) ne

correspondent pas à des saccades dites ‘express’. En effet, les saccades express non inhibées ont des latences généralement inférieures à 200 ms, comme observé pour la majorité des erreurs d’inhibition en AS. Hors, pour ces essais de NS, la première phase d’inhibition semble contrôlée, mais le maintien de la fixation ne l’est pas. Cette consigne de NS, ajoutée au départ dans le paradigme mixte comme contrôle de l’inhibition simple et pour apporter une composante de type Go-No Go pourrait donc s’avérer révélatrice d’une fatigabilité cognitive chez les patients. De plus, même si les asymétries ne sont pas significatives dans les moyennes de groupe, la tâche de NS semble insister sur la latéralisation des performances. Cette observation nécessite une analyse intraindividuelle, car la variabilité chez les patients pourrait masquer cet effet.

### 2.3.5.3.2. Comparaison de performances : paradigme bloc versus mixte

Les résultats individuels pour les patients du PHRC sont présentés dans les figures 49 à 53 afin de voir s’il existe un effet général de la consigne mixte ou si les modifications sont propres à chacun.

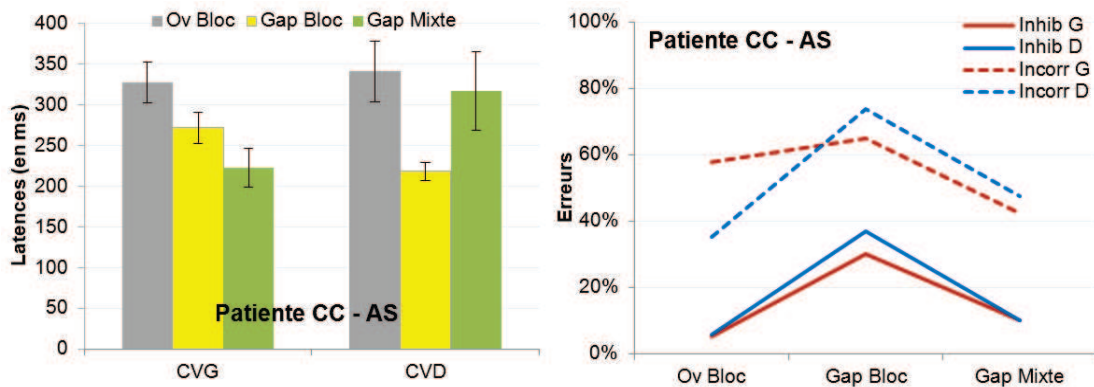
Figure 49: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez le patient CD.  
*La latéralisation est en fonction du Cue, c’est-à-dire du premier stimulus.*



Le patient CD est un patient de 81 ans, ici à M12 du protocole PHRC, qui ne fait aucune erreur d’inhibition dans le paradigme d’AS en bloc (Fig. 49). Par contre, nous observons qu’il présente des difficultés dans l’exécution de l’AS correcte à l’opposé du stimulus principalement dans la condition overlap. L’utilisation du paradigme mixte semble réduire la différence entre les erreurs d’inhibition et la production d’une AS correcte, ce qui serait intéressant pour l’interprétation des résultats car comme nous l’avons vu précédemment,

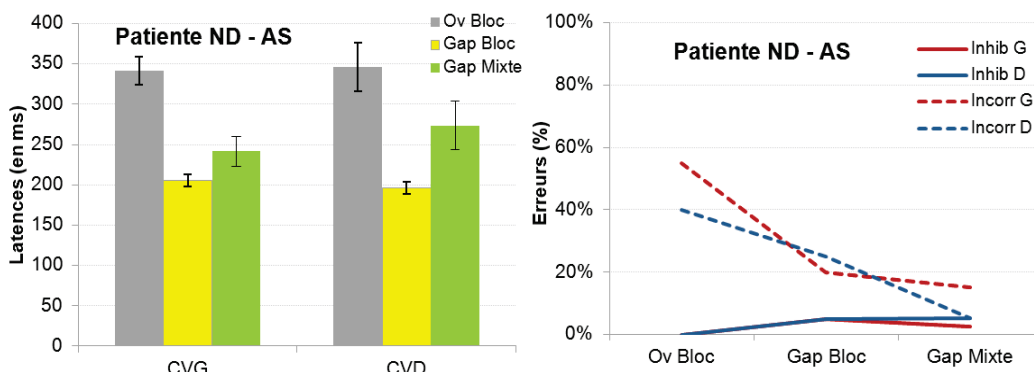
cette différence pourrait être révélatrice d'un déficit interhémisphérique si elle n'est pas seulement due à un problème de programmation spatiale. Du point de vue des latences, nous observons que les temps de réaction dans le paradigme mixte, utilisant les AS en condition gap, sont très proches des latences observées dans le paradigme en bloc en condition overlap. Le contrôle top-down lié à la dimension cognitive de la tâche mixte ralentit donc l'exécution de la saccade.

Figure 50: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez la patiente CC.  
 La latéralisation est en fonction du Cue, c'est-à-dire du premier stimulus.



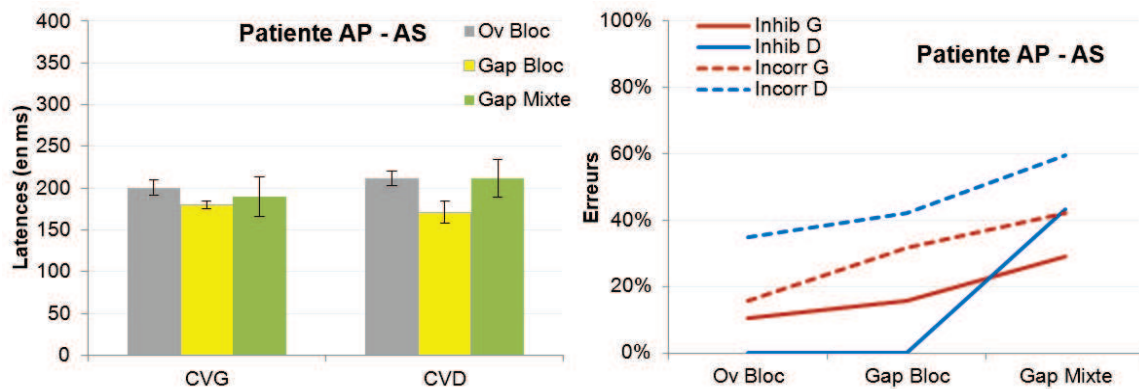
La patiente CC a passé ces tests à J28, c'est-à-dire avant réponse au traitement (Fig. 50). En termes de latence, nous retrouvons une similitude entre la condition overlap du paradigme en bloc et la condition gap du paradigme mixte seulement lorsque le premier stimulus est présenté dans le CVD. Les taux d'erreurs dans le paradigme mixte semblent intermédiaires de ceux obtenus avec les conditions gap et overlap du paradigme en bloc. Pour un taux d'erreur symétrique, la présence d'une asymétrie dans les latences pourrait mettre en évidence un phénomène de compétition dans l'activation du cortex préfrontal plus important dans le CVD, donc dans l'hémisphère gauche.

Figure 51: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez la patiente ND.  
 La latéralisation est en fonction du Cue, c'est-à-dire du premier stimulus.



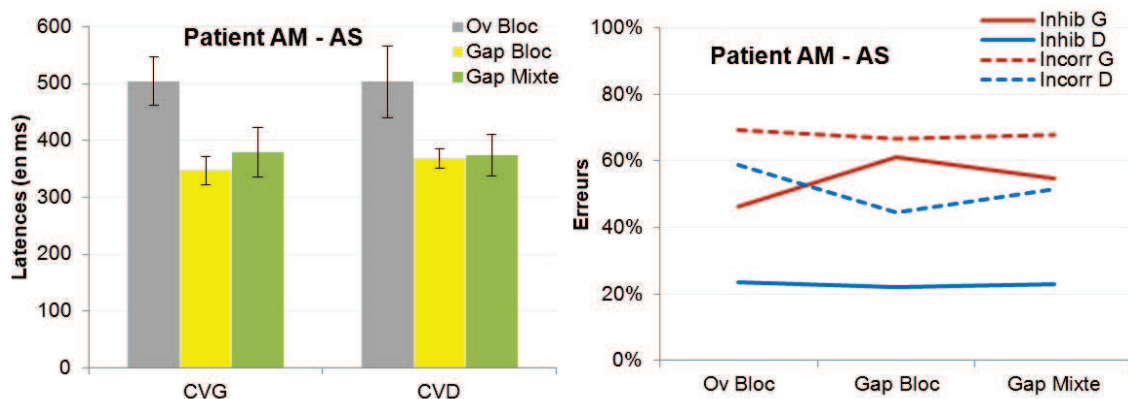
La patiente ND, comme le patient CD, a passé ces tests en fin de phase de consolidation, à M11 (Fig. 51). Elle a répondu au traitement et présente des taux d'erreurs d'inhibition bas mais, comme M. CD, des taux de saccades incorrectes plus importants, principalement dans la condition overlap. L'utilisation du paradigme mixte réduit la différence entre les erreurs d'inhibition et les saccades incorrectes et provoque des temps de réaction intermédiaires à ceux observés en bloc entre les conditions gap et overlap.

Figure 52: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez la patiente AP.  
 La latéralisation est en fonction du Cue, c'est-à-dire du premier stimulus.



AP est une patiente en fin de protocole, à M11, qui semble virer en phase de type maniaque. Les latences en AS sont très courtes, les taux d'erreurs sont corrects malgré la présence d'erreurs de production de la saccade correcte vers le CV opposé (Fig. 52). Les latences obtenues dans les paradigmes mixtes correspondent néanmoins à celles obtenues dans la condition overlap en bloc mais nous notons une tendance d'inversion de l'asymétrie en termes d'erreurs d'inhibition. Globalement les erreurs sont augmentées dans ce paradigme mais la différence entre erreurs d'inhibition et saccades incorrectes est également réduite.

Figure 53: Comparaison des performances en AS en bloc vs mixte chez le patient AM.  
 La latéralisation est en fonction du Cue, c'est-à-dire du premier stimulus.



Le dernier patient du PHRC ayant passé les 2 épreuves d'oculométrie, M. AM, présente une certaine stabilité de performance dans les différents paradigmes (Fig. 53). Les latences du paradigme mixte sont proches de celles observées en condition gap du paradigme en bloc et les taux d'erreurs relativement élevés en bloc ne sont pas modifiés par la consigne mixte. L'asymétrie en défaveur du CVG (CPFDL droit) est mise en évidence dans les différents tests. L'analyse statistique de comparaison moyenne des patients dans ces 2 types de paradigmes montre un effet significatif du gap par rapport à la condition overlap, induisant une réduction des latences de façon bilatérale (CVG : 245 vs. 325 ms,  $p < .05$  ; CVD : 345 vs. 240 ms,  $p < .01$ ). Cet effet étant aujourd'hui connu et démontré, sa présence dans notre paradigme peut servir d'effet contrôle. L'effet du paradigme mixte est retrouvé sur les latences dans le CVD, les latences sont augmentées par la complexité du paradigme multiple par rapport à la condition gap (287 vs. 240 ms,  $p < 0.005$ ) mais ne sont pas significativement différentes de la condition overlap (287 vs. 345 ms,  $p = 0.057$ ). Dans le champ visuel gauche nous n'observons pas d'effet significatif de la consigne multiple (gap bloc  $p = 0.10$  ; overlap bloc  $p = 0.39$ ).

Globalement, le paradigme mixte semble influencer les taux d'erreurs principalement pour les sujets ne faisant que très peu d'erreurs d'inhibition dans les paradigmes en bloc, et les latences en provoquant des temps de réaction intermédiaires aux condition gap et overlap en bloc. La réduction de la différence entre les erreurs d'inhibition et les saccades incorrectes peut également être remarquée car elle permettrait une meilleure interprétation de ce phénomène. De plus, le paradigme mixte contenant des PS, celles-ci pourraient servir de contrôle fiable de la production de saccades correctes.

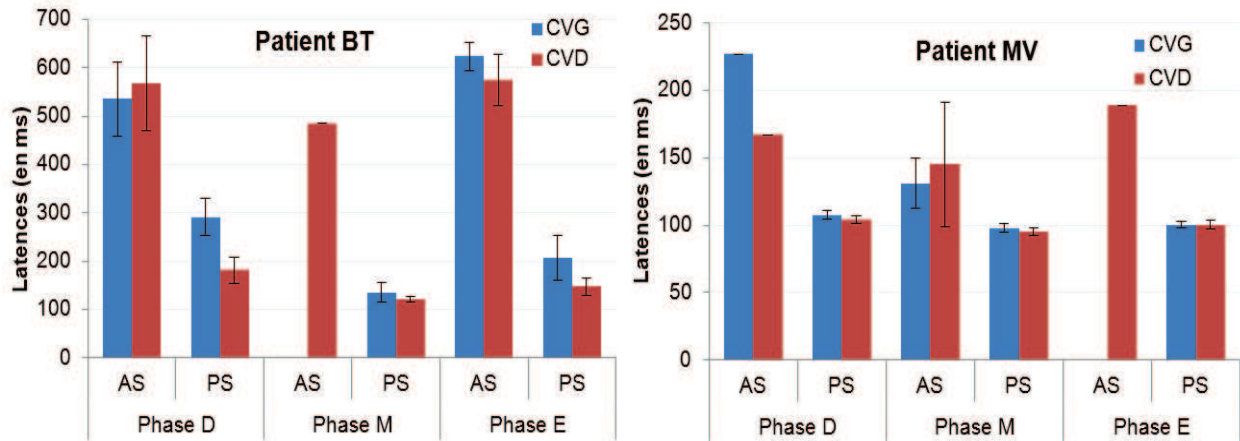
#### 2.3.5.3.3. Patients bipolaires dans les différentes phases

Deux patients bipolaires ont passé le test oculométrique du paradigme mixte dans chacune des phases thymiques, c'est-à-dire en phase dépressive, en phase maniaque et en phase euthymique. L'intérêt de ce type de mesure est de voir si les changements de phases sont associés à des changements de performances, ce qui, le cas échéant, confirmerait que l'oculométrie pourrait être utilisé comme marqueur d'état du trouble de l'humeur. L'ordre des passations a été contrebalancé, le patient MV a été évalué en phase maniaque (M), euthymique (E) puis dépressive (D). BT a été évalué en phase D, M puis E.



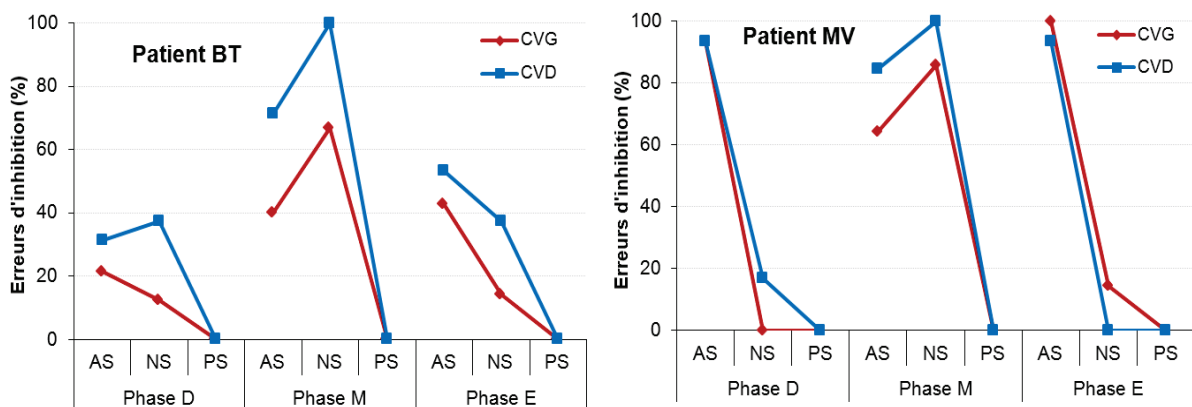
Les latences dans les essais d’AS et de PS sont présentées dans la figure 54. Elles correspondent aux latences de saccades correctes. La figure 55 présente les taux d’erreurs dans les différents types d’essais (AS, PS et NS).

Figure 54: Latences en AS et PS du paradigme mixte chez des patients BP dans les différentes phases thymiques. *Latences en fonction du champ visuel de présentation du Cue. Les résultats des patients sont présentés avec des échelles différentes dans un but de lisibilité.*



L’interprétation des latences est dépendante du nombre de saccades correctes ayant pu être effectuées. Comme nous pouvons le voir, les latences en AS ne sont pas représentées systématiquement car les patients ont de fort taux d’erreurs. Nous pouvons juste observer la différence entre PS et AS, qui suggère que la consigne a été comprise par les sujets. De plus, nous voyons la variabilité interindividuelle, le patient MV présentant des temps de réaction très courts.

Figure 55: Taux d’erreurs d’inhibition en AS, NS et PS dans le paradigme mixte chez des patients BP dans les différentes phases thymiques. *Présentation des erreurs en fonction du CV de présentation du Cue.*



Du fait de leurs taux élevés, l'observation des erreurs est plus particulièrement intéressante. Les graphiques présentés ci-dessus nous ont permis d'observer un phénomène que nous n'attendions pas particulièrement. En effet, nous nous attendions principalement à observer des différences dans les erreurs en AS mais les graphiques montrent que la mesure d'intérêt comme marqueur d'état dans le trouble bipolaire pourrait être le taux d'erreurs en NS. Le patient BT présente un taux d'erreur en AS plus élevé en phase maniaque (Phase M) qu'en phase dépressive ou euthymique, mais l'observation du taux élevé de saccades effectuées malgré la consigne de NS est la principale modification. Le patient MV, qui présente des taux d'erreurs très élevés en AS quelle que soit la phase, démontre également que la mesure d'intérêt correspond aux erreurs en NS.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette étude, les latences en NS ne correspondent pas forcément à des mouvements express induits par l'apparition brutale du stimulus en périphérie. Pour valider l'essai, les sujets doivent maintenir leur regard au centre de l'écran pendant 1 seconde, et nous observons des latences proches de 500 ms qui indiquent que les sujets ne peuvent pas maintenir leur fixation lorsqu'ils sont dans cette phase maniaque.

#### 2.3.5.4. Discussion

L'utilisation du paradigme mixte semble présenter certains avantages. Malgré une réduction du nombre d'essais qui pourrait réduire la fiabilité de la mesure, nous observons une certaine stabilité dans les performances, avec une augmentation des latences les rapprochant de celles obtenues en condition overlap et une augmentation des erreurs telle qu'observée en condition gap. Ce paradigme permet également de limiter les saccades incorrectes causées par une perte de repère spatial comme nous l'avons vu dans la tâche de PS volontaires. De plus, nous pouvons comparer les performances en AS à ses 2 composantes, c'est-à-dire l'inhibition d'un mouvement réflexe vers un distracteur, qui correspondrait à des saccades express en NS, et la capacité de production d'une PS.

La passation chez les sujets bipolaires dans les différentes phases thymiques nous présente l'importance de la tâche de NS pour reconnaître l'état maniaque, par la diminution de capacité à maintenir une inhibition.

Dans un but d'amélioration du paradigme, nous pourrions critiquer 2 points. Le premier est le nombre d'essais, réduit par la présence de 3 consignes différentes. Il serait alors intéressant de faire passer 2 tests consécutifs afin de permettre au sujet de se reposer quelques instants tout en augmentant la quantité d'information recueillie. Le second point nous ramène à notre première étude d'oculométrie. En effet, nous avons vu que l'instruction de la tâche jouait un rôle important dans les performances, et le cas du patient agnosique JPM démontre que l'utilisation d'une tâche de PS en identification pouvait masquer un déficit latéralisé. La présence de PS dans ce paradigme nécessiterait peut-être l'utilisation d'une tâche de localisation. Cette version est actuellement testée en parallèle de l'instruction d'identification mais nous suggérons que le coût cognitif engendré par la tâche mixte devrait, comme observé en PS volontaires et en AS (étude 1A), être en compétition avec l'effet d'identification.

Ce paradigme mixte permet de reconnaître une phase maniaque à travers les performances en NS tout en conservant les variables d'intérêt d'une tâche d'AS. Il pourrait alors permettre d'anticiper d'éventuels virages en phase maniaque chez les patients qualifiés d'unipolaires car n'ayant pas été évalué dans une phase 'haute'. Ce paradigme semble être un bon marqueur d'état du trouble de l'humeur et démontre une diminution du contrôle de l'inhibition dans cette phase thymique très particulière aussi bien sur le plan comportemental que neurophysiologique.

#### 2.4. Discussion des paradigmes d'oculométrie

Ces études en oculométrie nous ont permis de démontrer l'importance du choix du paradigme de par la variabilité des réseaux neuronaux impliqués. Nous avons vu qu'une simple modification d'instruction pouvait impliquer des réseaux corticaux différents, même si la consigne ne peut être exécutée (cas de JPM). La préparation à une tâche spécifique active préalablement à la saccade un circuit précis qui, par un contrôle cognitif top-down, va modifier les performances.

Nous avons dans un premier temps suggéré que la réalisation d'une antisaccade pouvait fournir les informations nécessaires sur l'activation du contrôle de l'inhibition et donc indirectement sur l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral dans une population psychiatrique. En effet, nous retrouvons des corrélations importantes entre les performances lors d'une tâche d'AS (latences et erreurs) et les évaluations cliniques, l'intérêt de l'oculométrie par rapport à un bilan clinique étant la dimension latéralisée de la mesure. Cependant, un point important nécessiterait un contrôle difficile à mettre en place, il s'agit de l'apprentissage en AS. En effet, nous retrouvons une amélioration des performances chez nos sujets contrôles comme cela a été rapporté par la plupart des études étudiant l'effet d'apprentissage dans ce type de tâche. Malgré tout, nos sujets contrôles sont beaucoup plus jeunes que les patients, et les capacités d'apprentissage pourraient être directement touchées par la dépression. Nous suggérons que même s'il existe un effet d'apprentissage, l'observation d'améliorations très importantes chez des patients répondeurs, associée à certaines dégradations de performances chez des patients dont l'état clinique s'altère démontrent qu'il ne suffit pas à expliquer ces effets et les corrélations avec les évaluations cliniques. De plus, en pré-inclusion (J-7, cf. patiente AP) ou en cas de rechute tardive, une dégradation des performances peut être observée. Les performances en AS en terme de latences et/ou d'erreurs pourraient attester de l'effet d'un traitement qu'il soit médicamenteux ou non (rTMS, ECT). L'analyse des résultats en AS reste malgré tout complexe car de très nombreuses variables peuvent être considérées. Nous nous sommes arrêtés aux latences et aux erreurs des premières saccades effectuées après présentation du Cue car ces variables semblaient être les variables d'intérêt principales. Malgré tout, nous avons pu voir que d'autres mesures telles que la vitesse, la précision, la latence de la

seconde saccade, ou encore le nombre de saccades nécessaires pour produire une AS correcte pouvaient par exemple être étudiés.

Le choix du paradigme devra alors être effectué en fonction des variables d'intérêt à mesurer. Il est nécessaire d'être prudent sur le choix des temps de présentation et les caractéristiques spatiales des stimuli. Nos paradigmes utilisent des cibles qui ne peuvent être analysées sans les placer dans la zone fovéale, mais le temps de présentation du stimulus est discutable. Afin de ne provoquer qu'une activation hémisphérique latéralisée, le paradigme mixte présente le Cue pendant seulement 50 ms contrairement à la tâche d'AS seule qui, en laissant le Cue tant que le sujet n'était pas à l'opposé, permettait une vision fovéale de celui-ci en cas d'erreur. Malgré tout, l'analyse et l'interprétation des résultats s'arrêtant à la première saccade, ce paramètre ne faussait pas la caractéristique périphérique d'activation mais elle pourrait faciliter l'exécution de la saccade correctrice.

L'utilisation d'un paradigme d'AS en bloc permettait donc une augmentation du nombre d'observations mais le coût cognitif créé par la consigne multiple semble intéressant. L'activation tonique du cortex préfrontal dans le paradigme mixte permettrait de mettre en évidence une fatigabilité et un phénomène de compétition perturbant les performances chez les patients. De plus, avec la tâche de NS nous pourrions observer l'incapacité à maintenir une inhibition comme étant un marqueur d'état dans la phase maniaque.

Il faudrait tout de même s'assurer que l'instruction d'identification ne masque pas d'éventuelles asymétries principalement dans les tâches de PS. Mais nous pouvons noter que la tâche mixte est plus coûteuse sur le plan cognitif du fait de l'implication de la mémoire de travail. Nos précédents résultats (étude 1A) nous permettent donc de suggérer l'existence d'une compétition dans les processus top-down entre la consigne mixte et la consigne d'identification, et donc une absence d'effet d'identification.

Quel que soit le paradigme, nous pouvons noter une grande variabilité interindividuelle chez les patients, certains n'étant pas capables de produire des AS correctes, et d'autres ne faisant que très peu d'erreurs. Cet effet plancher pourrait être corrigé en augmentant fortement le nombre d'essais, mais l'utilisation des latences et des taux d'erreurs dans l'analyse des résultats nous permet de conserver au moins une variable pour l'interprétation.

Actuellement, malgré des connaissances importantes sur les zones cérébrales impliquées dans les mouvements oculaires et en fonction de leurs composantes précises telles que l'activation du CPFDL dans l'inhibition d'un mouvement réflexe vers un distracteur, nous manquons de précision sur la latéralisation et le décours temporel de l'activation d'une boucle neuronale. Il serait donc très intéressant d'étudier ces processus en EEG afin d'observer les activations intra et interhémisphériques liées à ces tâches. Une fois vérifiée et maîtrisée, la connaissance de ces circuiteries pourrait permettre une adaptation des cures rTMS en fonction du déficit observé chez chaque patient, par activation d'un hémisphère hypoactivé ou inhibition d'un hémisphère hyperactif. En effet, actuellement les 2 protocoles de stimulation préconisés, soit une activation de l'hémisphère gauche ou une inhibition de l'hémisphère droit, visent un déficit qui serait systématiquement en défaveur de l'hémisphère gauche mais nos résultats suggèrent que le déficit est propre à chaque patient, ou à des sous-types précis de patient. Cette interprétation ne serait pas marginale si l'on se réfère à l'étude de Kimbrell et collaborateurs (1999) qui suggère que chaque patient nécessite une adaptation du protocole de stimulation en fonction d'un métabolisme de base et qu'un mauvais choix pourrait accroître le trouble.

Nous allons poursuivre ce travail en utilisant une technique de mesure plus directe car neurophysiologique. L'excitabilité corticale, mesurée par stimulations magnétiques va nous permettre de voir si le sujet présente un déficit d'activation corticale, éventuellement latéralisé, et si ce déficit serait lié à des perturbations dans les processus intracorticaux inhibiteurs ou excitateurs.

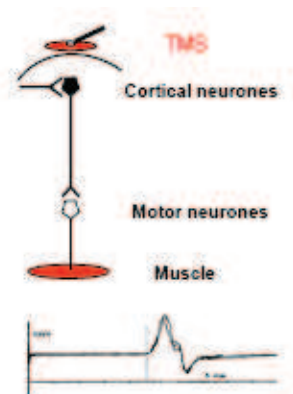
### Chapitre 3. Excitabilité corticale

#### 3.1. Revue de questions

Avant de présenter les effets des cures rTMS et de la dépression sur l'excitabilité corticale, nous allons voir les mécanismes impliqués dans les différentes mesures.

##### 3.1.1. Les différentes mesures

L'étude de l'excitabilité corticale avec enregistrement des potentiels évoqués moteurs (PEMs) va permettre de mesurer 2 types de réseaux : des réseaux cortico-spinaux et des réseaux cortico-corticaux. Il est important de rappeler que la stimulation magnétique, de par ses propriétés, n'active pas les zones corticales de la même façon qu'une stimulation électrique transcrânienne (TES). Le champ généré par la bobine de TMS va, à faible intensité, permettre une activation des fibres parallèles au scalp, c'est-à-dire des réseaux transynaptiques indirects via les interneurons corticaux reliés aux neurones pyramidaux (Amassian et al, 1987). Par ailleurs, lorsqu'elle est utilisée à forte intensité, la TMS peut également activer directement les neurones cortico-spinaux. Elle se différencie donc de la stimulation électrique qui ne permet qu'une stimulation directe des axones sous-corticaux de neurones pyramidaux (Edgley et al, 1990). Cette propriété fondamentale d'activation indirecte va apporter une grande importance aux mesures d'excitabilité corticale. Elle donne la possibilité d'étudier des circuits précis, et donc donner une idée réelle du métabolisme neurophysiologique et neurochimique.



##### - Excitabilité cortico-spinale

L'amplitude de la réponse musculaire enregistrée en PEMs en réponse à une stimulation corticale va dépendre de l'excitabilité du cortex moteur, mais également de l'excitabilité spinale qui transmet l'information en périphérie. La réponse musculaire résulte donc de l'excitabilité d'interneurones corticaux (volées indirectes, I-waves), de neurones spinaux (volées directes, D-waves) et de motoneurons ou de fibres musculaires. Les PEMs enregistrés lors de stimulations simples confondent tous ces paramètres mais leur

distinction est réalisable grâce à l'utilisation de diverses techniques de mesures. Pour l'interprétation des résultats en terme d'activation corticale uniquement, certains chercheurs comparent ces données avec des mesures en stimulation périphériques directes (épidurales spinales, reflexes) (Mc Kay et al, 1995). Ces techniques ne sont pourtant pas complètement satisfaisantes car elles n'écartent pas tous les paramètres confondus. Elles sont actuellement remplacées par les méthodes que nous allons voir.

*- Excitabilité cortico-corticale*

Pour pallier aux difficultés présentées précédemment, des méthodes de stimulation corticale particulières ont été élaborées. Ces mesures utilisent des doubles stimulations qui reflètent les activations intracorticales grâce à des stimuli conditionnants infraliminaire activant les réseaux transynaptiques. Nous verrons par la suite que ces stimuli conditionnants peuvent impliquer des interneurons gabaergiques ou glutamatergiques en fonction de leur position temporelle. Les doubles stimulations (paired-pulses) nous offrent ainsi un outil d'observation du métabolisme neurochimique, non observable avec les techniques de neuroimagerie « classiques ».

*- Difficulté conceptuelle d'excitabilité*

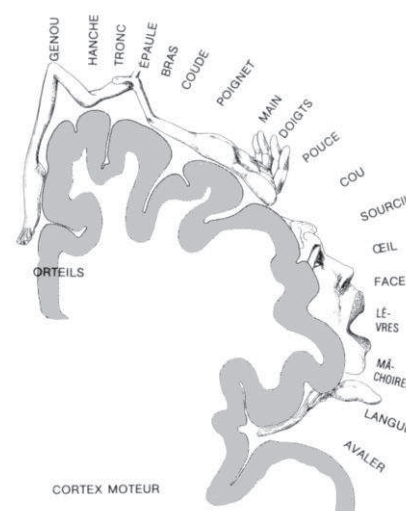
Avant de présenter les nombreuses mesures réalisables, il est important de noter la confusion qui peut exister dans la notion d'excitabilité corticale. En effet, si une stimulation entraînant une forte réponse en termes de PEMs ou un seuil moteur bas sont considérés comme l'expression d'une excitabilité forte, d'autres mesures peuvent être équivoques. Les mesures de processus inhibiteurs, comme la période de silence ou l'inhibition intracorticale n'ont pas d'interprétation consensuelle. Certains auteurs vont interpréter une forte inhibition comme une diminution d'excitabilité, alors que d'autres parleront au contraire d'une bonne capacité d'activation de réseaux inhibiteurs et donc une forte excitabilité. Cette subtilité d'interprétation des données peut être très importante pour une comparaison avec des études d'imagerie qui, en étudiant la consommation énergétique (flux sanguin, métabolisme du glucose), traduisent l'activation de neurones qui peuvent être aussi bien inhibiteurs qu'excitateurs.



La grande diversité des mesures d'excitabilité corticale, et leur constante évolution, ne nous permettront pas d'établir une liste exhaustive. Nous nous intéresserons principalement à celles utilisées dans le cadre de nos études, ainsi qu'à une mesure que nous n'avons pas pu mettre en place mais qui semble être intéressante dans le cas d'études sur la dépression, le transfert calleux.

### 3.1.1.1. Le seuil moteur (Motor Threshold, MT)

La mesure du seuil moteur (MT) est la mesure élémentaire dans l'étude d'excitabilité corticale. Elle permet, en plus d'être un indice direct sur l'excitabilité cortico-spinale, de paramétrer l'intensité pour les autres mesures. La bobine de TMS est placée sur le site optimal du cortex moteur afin d'obtenir les meilleurs PEMS sur le muscle court-abducteur du pouce ou muscle premier interosseux dorsal controlatéral (Wassermann, 1998). Le seuil moteur est défini comme la plus faible intensité permettant de recueillir au moins 5 PEMS supérieurs ou égaux à 50  $\mu$ Volts sur 10 stimulations (Rossini et al, 1994 ; Rossini et al, 1999). Ce seuil informe sur l'excitabilité membranaire des neurones pyramidaux par la conduction des canaux ioniques (sodique). Il peut être mesuré au repos (RMT) ou lors d'une contraction volontaire (active motor threshold, AMT), ce qui va augmenter les PEMS en rapprochant du seuil le potentiel membranaire des neurones spinaux. Le seuil moteur en activité (AMT) sera donc inférieur au RMT (Thompson et al, 1991) du fait de l'augmentation d'excitabilité neuronale par la contraction du muscle ciblé. Il faut tout de même noter que cette mesure présente une forte variabilité interindividuelle mais une variabilité intraindividuelle relativement faible.



### 3.1.1.2. Niveau de référence des PEMS (Baseline)

Un niveau de base des PEMS pour une intensité donnée peut être mesuré, il apportera plusieurs informations sur la conductivité cortico-spinale. Les PEMS peuvent être observés sur leurs caractéristiques d'amplitude, de latence, de durée ou d'aire.

Dans les études que nous mènerons, nous utiliserons l'amplitude de ces PEMs car théoriquement, la taille des PEMs serait relative au nombre de neurones moteurs cortico-spinaux activés (McComas, 1995 ; Devanne, Lavoie & Capaday, 1997) même si d'autres caractéristiques pourraient intervenir. On compte 3 mécanismes physiologiques susceptibles d'influencer la taille des potentiels évoqués, il s'agit du nombre de neurones moteurs recrutés dans le cordon spinal, du nombre de neurones moteurs qui déchargent plus d'une fois suite au stimulus, et enfin de la synchronisation de décharge des neurones moteurs induite par la TMS.

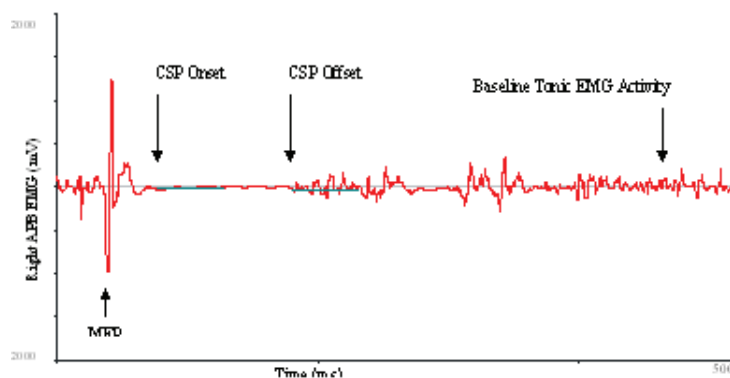
Généralement, l'intensité utilisée pour mesurer ces PEMs est déterminée par rapport au seuil moteur (souvent 120% du RMT) du sujet. Cette adaptation au seuil ne nous permet pas de faire de comparaison interindividuelle, la variabilité observée étant comprise entre 6 et 100% pour l'amplitude (Van Der Kamp et al, 1996). On retrouve également une variabilité intraindividuelle dans la taille et la forme des PEMs entre 2 stimulations consécutives, qui serait donc liée au nombre de neurones excités, au nombre de décharges répétitives et à la synchronisation (Kiers et al, 1993 ; Woodforth et al, 1996, Ellaway et al, 1998). La composante corticale des PEMs entraîne l'intervention de réseaux transynaptiques indirects (I-waves) qui seraient également impliqués dans la forte variabilité (Burke et al, 1995).

Malgré cette variabilité, le niveau de base des PEMs reste représentatif de l'excitabilité cortico-spinale et peut être utilisé dans l'interprétation, principalement dans des études longitudinales ou pour des observations interhémisphériques.

#### 3.1.1.3. Période de silence cortical (CSP)

La période de silence correspond à une extinction d'activité d'un muscle contracté volontairement, suite à une stimulation corticale contralatérale. Ce sont Mardsen et collaborateurs qui observent dans un premier temps (1983) qu'une stimulation électrique transcrânienne (TES) sur le cortex d'un muscle en activité provoquait une secousse musculaire suivie d'une suppression du signal EMG pendant 100 à 300 ms. Les auteurs suggéraient que les mécanismes impliqués étaient différents de ceux entraînant une extinction du signal suite à une stimulation du nerf périphérique, ces derniers ne durant que 40 à 50 ms (Merton, 1951). Par la suite, ce phénomène d'inhibition motrice a été rapporté après une stimulation magnétique (Calancie et al, 1987) et activement étudié.

Figure 56 : Enregistrement myographique d'une période de silence. La CSP correspond à la durée entre l'extinction et la réapparition du PEM.



Divers mécanismes physiologiques pourraient expliquer ce phénomène : par exemple, nous savons qu'une stimulation supraliminaire provoque une activation des motoneurones suivie d'une phase inhibitrice contrôlée par les cellules de Renshaw. D'autre part, les fibres descendantes du cortex moteur activent des interneurons inhibiteurs Ia responsables de potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) dans les motoneurones spinaux (Person et Kozhina, 1978). Divers processus spinaux comme la période réfractaire des motoneurones ou encore une interruption de l'activité des fuseaux musculaires peuvent participer à cette période de silence mais leurs caractéristiques physiologiques ne pourraient expliquer un effet supérieur à 50 ms. Cette CSP reflète donc des processus inhibiteurs qui peuvent être séparés en 2 composantes. La première partie de la période de silence serait principalement d'origine spinale et la partie plus tardive de l'extinction de la réponse serait alors d'origine corticale (Mardsen et al, 1983). Pour appuyer cette hypothèse, nous pouvons noter que les CSP provoquées par stimulation électrique sont plus courtes que celles liées à une stimulation magnétique (Inghilleri et al, 1993). Nous avons vu que la TES active directement les axones sous-corticaux des neurones pyramidaux responsables des D-waves (Edgley et al, 1990) alors que la TMS à intensité modérée excite des interneurons intracorticaux reliés aux neurones pyramidaux, entraînant les I-waves (Amassian et al, 1987). Associés à la possibilité d'observer une CSP avec une stimulation infraliminaire (n'activant donc pas les neurones spinaux), ces arguments démontrent que les mécanismes intracorticaux peuvent suffire. Ainsi, une stimulation magnétique supraliminaire provoque une vive contraction qui interrompt l'activité des faisceaux musculaires par une diminution d'activation et une augmentation de l'inhibition sur les neurones spinaux, contrôlées principalement indirectement par le cortex moteur.

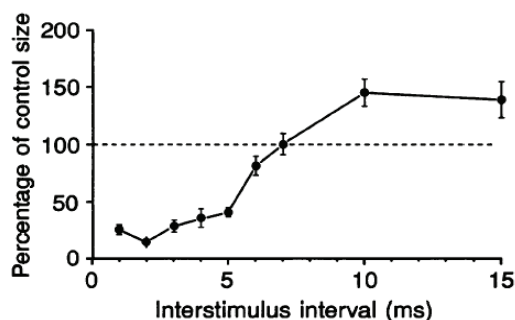
La durée de la CSP est variable et correspond à une fonction linéaire de l'intensité du stimulus (Inghilleri et al, 1993 ; Roick et al, 1993 ; Orth & Rothwell, 2004), jusqu'à un maximum atteint pour des intensités supérieures à 140 % du RMT. Elle ne serait pas significativement influencée par la force de contraction musculaire (Haug et al, 1992 ; Inghilleri et al, 1993 ; Wu et al, 2002) mais stabilisée pendant des contractions fortes (Mathis et al, 1998). Cette mesure présente également une certaine variabilité interindividuelle (20 à 35% ; Orth & Rothwell, 2004) mais une variabilité intraindividuelle faible (<10 %) (Kukowski & Haug, 1992 ; Orth & Rothwell, 2004). De plus, les sujets sains présenteraient des CSP stables entre les 2 hémisphères (différences <10 ms), ce qui permettrait d'utiliser cette mesure pour l'observation d'asymétries potentielles en pathologie et dans les études longitudinales.

Le mécanisme neurochimique impliqué est lui aussi désormais connu grâce à des études neuropharmacologiques, comme l'augmentation de sa durée par administration d'agonistes des récepteurs GABA<sub>B</sub> (Siebner et al, 1998). Il est donc admis que les processus d'inhibition dans la CSP seraient liés aux récepteurs GABA<sub>B</sub> d'interneurones du cortex moteur.

#### 3.1.1.4. Doubles stimulations : facilitation et inhibition corticales

Ces nouveaux protocoles inaugurés par Kujirai et ses collaborateurs (Kujirai et al, 1993) permettent d'étudier la modulation d'excitabilité corticale par des circuits locaux ou des afférences provenant d'autres aires corticales. Des effets facilitateurs ou inhibiteurs sur le cortex moteur vont être observés à travers des connexions intracorticales, intra- ou inter-hémisphériques.

Figure 57 : Facilitation et inhibition corticale par TMS double-pulse en fonction de l'ISI.  
D'après Kujirai et al, 1993.



Les modifications provoquées par un stimulus conditionnant (infraliminaire) précédant le stimulus test (supraliminaire) vont être estimées selon les modifications de taille des PEMS par rapport à ceux engendré par le stimulus test seul (Baseline). Pour ces valeurs d'intensité, les chercheurs ont mis en évidence des effets facilitateurs ou inhibiteurs dépendants uniquement de l'intervalle de temps (Inter Stimuli Interval : ISI) entre ces 2 stimulations.

L'équipe de Kujirai a essayé la double stimulation en TES et TMS mais a observé ces effets uniquement avec la stimulation magnétique. La différence entre ces 2 techniques de stimulation étant une stimulation pyramidale directe de la TES (D-wave) et une stimulation transynaptique de la TMS (I-wave), les auteurs suggéraient que ces phénomènes étaient dépendants de l'activation des interneurones corticaux.

#### 3.1.1.4.1. Inhibition intracorticale (ICI)

Kujirai et ses collaborateurs ont observé qu'en appliquant un stimulus conditionnant infraliminaire 1 à 5 ms avant le stimulus test supraliminaire en TMS, la taille du PEM était réduite (Kujirai et al, 1993). Ne retrouvant pas ce phénomène avec une stimulation électrique, ils suggèrent que cette inhibition serait induite au niveau des interneurones du cortex moteur primaire. L'inhibition intracorticale peut donc être quantifiée de manière relative par rapport à une stimulation simple de même intensité que le stimulus test.

Diverses études ont présenté ce phénomène inhibiteur pour des ISI variant entre 2 et 4, 5 ou 6 ms (Ziemann et al, 1996 ; Nakamura et al, 1997 ; Kujirai et al, 1993), valeurs au-dessus desquelles le stimulus conditionnant devient facilitateur. Nakamura et ses collaborateurs (1997) ont montré une autre ICI, cette fois tardive, qui vient remplacer la facilitation intracorticale (ICF) pour des ISI supérieurs à 100 ms. La modulation serait donc triphasique selon les auteurs, avec une ICI courte (Short ICI, SICI) entre 2 et 5 ms, une ICF de 6 à 100 ms, et une ICI tardive (Long ICI, LICI) à partir de 100 ms.

Le stimulus test entraîne une décharge cortico-spinale produite par l'activation indirecte via des interneurones excitateurs (I-wave). Pour des ISI compris entre 2 et 5 ms, le stimulus conditionnant diminue l'amplitude des volées indirectes tardives (I2, I3, I4-waves) par des mécanismes inhibiteurs au niveau d'interneurones localisés dans le cortex primaire. Il est suggéré que l'inhibition pour des ISI supérieurs à 100 ms résulterait de l'activation de

mécanismes inhibiteurs spinaux et supra-spinaux sur les volées indirectes tardives (Nakamura et al, 1997).

D'un point de vue neurochimique, il a été démontré que les benzodiazépines, agonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub>, augmentaient l'inhibition intracorticale, ce qui impliquerait ces récepteurs dans le mécanisme de SICI (Kujirai et al, 1993 ; Ziemann et al, 1996). La LICI mettrait plutôt en jeu les récepteurs GABA<sub>B</sub> (Daskalakis & Chen, 2008 ; Hanajima & Ugawa, 2008) qui contrôleraient eux-mêmes l'activité GABA<sub>A</sub> du fait que l'absorption d'agoniste GABA<sub>B</sub> réduit la SICI.

#### 3.1.1.4.2. Facilitation intracorticale (ICF)

De la même façon que pour les ICI, Kujirai et collaborateurs (1993) ont observé que pour des ISI compris entre 10 et 15 ms, le PEM était amplifié. D'une façon plus générale, les études suivantes ont permis de situer l'effet facilitateur pour des ISI compris entre 6 et 100 ms. Cette facilitation ne serait pas associée à la facilitation du réflexe-H périphérique, mais serait bien d'origine corticale (Ziemann et al, 1996b). Contrairement à l'ICI, l'ICF est sensible à la direction du courant, les 2 processus impliqueraient donc des circuits neuronaux différents. L'ICF étant réduite avec des antagonistes NMDA (Ziemann et al, 1998a, Schwenkreis et al, 1999), il est actuellement admis qu'elle serait dépendante des récepteurs NMDA glutamatergiques mais qu'elle pourrait être réduite par les circuits GABA<sub>A</sub> (Hanajima et al, 1998b).

#### 3.1.1.4.3. Facilitation et inhibition interhémisphériques

L'étude des connexions interhémisphériques est également possible avec la TMS. Elle nécessite l'utilisation de 2 bobines et consiste en l'application d'un stimulus conditionnant (SC) suivi d'un stimulus test (ST) controlatéral (Ferber et al, 1992). Lorsque le SC précède le ST de plus de 7 ms, le PEM est inhibé.

Cracco et ses collaborateurs (1989) ont démontré qu'une stimulation corticale motrice engendre un potentiel évoqué révélé par EEG sur le cortex moteur controlatéral avec une latence comprise entre 8,8 et 12,2 ms. Cette latence correspond à la latence transcaleuse, c'est-à-dire à la diffusion de la stimulation sur le cortex controlatéral. Le phénomène d'inhibition interhémisphérique n'étant pas retrouvé avec une stimulation électrique

(Ferber et al, 1992), l'inhibition serait donc produite au niveau cortical et transmise par les fibres motrices transcalleuses. Cette technique d'étude présenterait tout son intérêt dans le cas des recherches sur la dépression car comme nous l'avons vu précédemment, certaines équipes ont mis en évidence des déficits dans la connectivité interhémisphérique avec d'éventuelles dégénérescences du corps calleux (Lyo et al, 2002). Malheureusement, elle nécessite la synchronisation de 2 bobines sur un stimulateur, chose que nous n'avons pas pu réaliser dans ce travail de thèse.

L'évaluation des interactions entre les circuits corticaux inhibiteurs et facilitateurs peut alors être mesurée par la TMS grâce à une stimulation des interneurons agissant sur les neurones cortico-spinaux (Rothwell, 1997 ; Hallett et al, 2000). Ces mesures peuvent participer à la compréhension de certains états pathologiques et aux mécanismes des interventions thérapeutiques.

### 3.1.2. Effet de cure rTMS sur l'excitabilité corticale

La TMS répétée (rTMS) induit des modifications dans les mécanismes endogènes de neurotransmission et neuromodulation. Ces neurotransmetteurs (GABA, Glutamate, Dopamine, Sérotonine, etc.) jouent un rôle fondamental dans la régulation de l'activité neuronale et la plasticité cérébrale (McCormick et al, 1993 ; Hasselmo, 1995 ; Gu, 2002). Les troubles neurologiques ou psychiatriques sont généralement liés à un dysfonctionnement dans la neuromodulation et l'intérêt de la TMS dans le traitement de ces troubles peut passer par le rétablissement de certains de ces équilibres. Il a déjà été démontré que la rTMS excitatrice sur le cortex moteur ou le CPFDL provoquait une augmentation de dopamine dans le striatum (Ben Shachar et al, 1997 ; Kanno et al, 2004 ; Belmaker & Grisar, 1998 ; Keck et al, 2002) ce qui permettrait son utilisation dans différents troubles tels que la maladie de Parkinson.

#### 3.1.2.1. Effet de la rTMS à basse fréquence (1 Hz)

La rTMS basse fréquence correspond aujourd'hui au protocole le plus fréquemment utilisé dans la dépression car elle présente l'avantage de minimiser les risques de convulsion et de réduire la durée des séances de stimulation, pourtant, son mécanisme d'action n'est pas totalement compris.

Après une séance de rTMS à 0.9Hz et à une intensité correspondant à 115 % du MT pendant 15 minutes, Chen et ses collaborateurs (1997) ont observé une réduction de l'amplitude du PEM d'environ 20 % par rapport au niveau de base. Cet effet suppressif est dépendant de l'intensité de stimulation et n'est pas retrouvé pour des intensités inférieures à 90 % MT (Fitzgerald et al, 2002). La contribution de récepteurs GABA et NMDA dans la plasticité induite par la rTMS basse fréquence a été démontrée avec l'application de la stimulation chez des sujets traités par lorazepam (modulateurs positifs des récepteurs GABA<sub>A</sub>) ou par dextrométhorphan (antagoniste NMDA). Après 15 minutes de stimulation à 1 Hz avec une intensité supraliminaire, l'excitabilité corticale diminue dans le groupe placebo mais pas chez les sujets traités. La réponse corticale à la rTMS à 1 Hz est donc dépendante de l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> et NMDA (Fitzgerald et al, 2005).

De plus, Wassermann et son équipe (1998) ont observé une diminution de l'excitabilité dans le cortex moteur homologue non stimulé après 15 minutes de stimulation. L'effet induit par la rTMS ne serait donc pas limité aux aires directement stimulées mais également sur des sites distants interconnectés.

#### 3.1.2.2. Effet de la rTMS haute fréquence (supérieure à 1 Hz)

Pour des fréquences comprises entre 5 et 20 Hz, la rTMS tend à augmenter l'excitabilité corticale (Pascual-Leone et al, 1994) par des effets semblables à une potentialisation à long terme (LTP). Par ailleurs, en lien avec la subtilité du terme d'excitabilité corticale, Daskalakis et collaborateurs (2006) observent une augmentation de la transmission inhibitrice gabaergique, maximale après rTMS à 20 Hz, révélée par un allongement de la CSP (GABA<sub>B</sub>).

De nombreuses études ont essayé de se concentrer sur les interactions entre les fréquences, l'intensité et la durée de la rTMS. L'utilisation d'intensités faibles aurait un effet post-train supprimeur même pour des fréquences supérieures à 5 Hz (Todd et al, 2006) alors que des intensités supraliminaires facilitent les PEM (Mondugno et al, 2001). La durée des trains va également potentialiser l'effet de la stimulation ; à faible intensité un train de stimulation court (< 20 pulses) provoque un effet inhibiteur immédiat, qui devient facilitateur si le train est allongé (Mondugno et al, 2001). Le phénomène inhibiteur ou facilitateur peut donc se développer graduellement pendant les trains de stimulation.



### 3.1.3. Modification de l'excitabilité corticale dans la dépression

Les mesures de PEM peuvent être utilisées comme outil de neurodiagnostic clinique. Parmi les paramètres les plus observés, la latence du PEM va permettre une évaluation du fonctionnement du tractus pyramidal et son amplitude correspond à un marqueur du degré d'activation corticale et pyramidale. Il est important de noter que malgré une forte variabilité interindividuelle dans les mesures de seuil moteur et de CSP, l'utilisation des données bilatérales permet d'observer d'éventuelles asymétries interhémisphériques chez un sujet. De plus, l'utilisation de ces données d'un point de vue longitudinal peut informer sur l'effet d'un traitement.

L'excitabilité est dépendante d'un équilibre entre des circuits inhibiteurs qui suppriment l'activité corticale et des circuits facilitateurs qui la stimulent (Nakamura et al, 1997).

Comme nous l'avons vu précédemment, un certain nombre d'études suggère que la dépression majeure correspondrait à une dérégulation de l'activité corticale avec activité plus faible du CPFDL gauche et/ou plus forte du CPFDL droit (Baxter et al, 1989 ; Davidson & Meltzer-Brody, 1999). Les anomalies observées se situent principalement dans le CPF, donc dans des zones non motrices, mais la présentation clinique suggère que des troubles moteurs sont tout de même présents (Campbell & Mc Queen, 2006). Les échelles de dépression comportent elles-mêmes des items évaluant le ralentissement moteur. Il est donc rationnel d'évaluer le système moteur en tant que fenêtre d'observation indirecte de la pathophysiologie. De plus, les traitements antidépresseurs permettent souvent une amélioration des fonctions motrices chez les patients répondeurs. De nombreuses études ont exploré l'excitabilité cortico-spinale comme corrélât biologique potentiel de la maladie et de la récupération dans les dépressions majeures.

Samii et collaborateurs (1996) ont étudié la facilitation post-exercice chez des sujets déprimés versus des sujets contrôles. Ils ont observé une diminution de la facilitation chez les patients par rapport aux contrôles qui correspond à une déficience d'excitabilité corticale. Shajahan et son équipe (1999a) ont poursuivi ces études en émettant et validant l'hypothèse que les patients MDD médicamenteux montreraient une plus faible facilitation post-exercice que les sujets contrôles (130 % vs 210 %). De plus, la facilitation post-exercice serait reliée à la sévérité de la dépression et rétablie après rémission (Shajahan et al, 1999b) ce qui pourrait en faire un marqueur d'état.

D'un point de vue interhémisphérique, Maeda et ses collaborateurs (2000) ont retrouvé chez les patients MDD un RMT plus élevé dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit, donc une plus forte excitabilité à droite alors qu'aucune asymétrie n'est retrouvée chez les sujets contrôles. D'autres études observent une élévation du seuil moteur gauche par rapport à des sujets contrôles (Bajbouj et al, 2006 ; Lefaucheur et al, 2008) cohérente avec l'hypothèse d'un hypométabolisme gauche, et une étude présente une diminution du RMT droit chez les patients (Bajbouj et al, 2006) qui correspondrait à un hypermétabolisme droit. Steele et collaborateurs (2000) ont émis l'hypothèse que le trouble moteur observé dans la dépression serait similaire à la bradikinésie dans la maladie de Parkinson, celle-ci étant révélée par une CSP plus courte (Cantello et al, 1991). Le résultat obtenu était cette fois contraire aux attentes avec une CSP plus importante chez les MDD non corrélée à la sévérité de la maladie, mais synonyme d'une augmentation de l'inhibition corticale.

Enfin, les travaux menés par Fitzgerald et ses collaborateurs (2004) avaient pour but de voir si l'excitabilité corticale pouvait prédire la réponse à la rTMS. Pour cela, ils ont utilisé de nombreux paramètres tels que le RMT, l'AMT, l'amplitude des PEM, la CSP, l'ICI et l'ICF. Contrairement aux études précédentes, les auteurs notent une tendance d'un RMT plus faible dans l'hémisphère gauche chez les MDD. Ils observent également une corrélation positive entre l'ICF dans l'hémisphère droit et la sévérité des symptômes ; et une augmentation de l'inhibition (dans la CSP) dans le cortex gauche qui serait prédictive d'une faible réponse au traitement. Ils suggèrent qu'une augmentation de l'inhibition peut également être associée à une augmentation de flux sanguin, et donc à une augmentation d'activation corticale. Ces résultats seraient donc cohérents avec des études réalisées en PET (Kimbrell et al, 1999).

Les études d'excitabilité corticale ont également été menées chez des sujets bipolaires alternant entre des phases dépressives et maniaques (Goodwin, 1990). Ces patients présenteraient un affaiblissement dans la neurotransmission corticale inhibitrice observée sous forme d'un déficit d'ICI et de CSP par rapport aux sujets contrôles (Benes et al, 1998).

Les résultats obtenus conservent la grande variabilité interindividuelle observée dans les différents types d'études portant sur la dépression. Les modifications ne sont pas consensuelles mais les caractéristiques individuelles peuvent informer sur le métabolisme propre à chacun.

### 3.2. Hypothèses opérationnelles

Ces données bibliographiques justifient l'étude de ces mesures mais leur hétérogénéité ne permet pas de prédire les résultats. Aux vues des synthèses présentées précédemment, nous pourrions cependant nous attendre à (1) une réduction de l'excitabilité corticale chez les patients déprimés versus les sujets contrôles et (2) une asymétrie interhémisphérique en faveur de l'hémisphère droit. La rémission semblant rétablir la plupart des mécanismes, l'utilisation de ces mesures dans des études longitudinales pourrait s'avérer révélatrice voire prédictive de l'état thymique d'un patient.

Nous avons mené différentes études afin de mieux comprendre les processus physiologiques mis en jeu dans les troubles de l'humeur. Ce type de mesure devrait permettre en plus d'une observation métabolique de base, un suivi des capacités d'activation de certains réseaux neuronaux au cours d'un traitement. Si l'excitabilité corticale correspond à un marqueur d'état dans les troubles de l'humeur, des modifications pourront être observées dans une population de patients déprimés par rapport à une population contrôle et évoluer en fonction de l'efficacité d'un traitement.

De plus, nous nous interrogeons sur le lien entre la neurophysiologie, l'asymétrie et les troubles bipolaires pour lesquels l'excitabilité corticale pourrait être utilisée comme marqueur de trait et non d'état, c'est-à-dire dépendante de la phase thymique du patient.

### 3.3. Expérimentations en Excitabilité Corticale

#### 3.3.1. Méthodologie générale en excitabilité corticale

##### 3.3.1.1. Matériel

L'appareil de stimulation magnétique utilisé est un stimulateur MagPro X100 de Medtronic équipé de la MagOption permettant de délivrer les stimulations doubles. La bobine de stimulation MCF-B65 est en forme de 8 et refroidie par un fluide statique.

Tableau 7 : Caractéristiques techniques de la TMS MagPro X100

	Waveform	Pulse mode	Max. Stimulation rate at Maximum Power	MEP Monitor	Applications
MagPro X100 with MagOption	Biphasic Monophasic Half sine	Standard Burst (x5) Power (140%) Dual Twin	100 Hz for single pulses 20 Hz for dual and twin pulses	Optional	Advanced clinical MEP Advanced researches in brain stimulations and treatments
MCF-B65	8 coil Fluid cooling	2 x 75 mm	45 kT/s	2 000 pulses	Train stimulation Brain tissue

Le recueil des réponses musculaires est réalisé à l'aide d'électrodes autoadhésives gélifiées par un système d'enregistrement électromyographique Nemus d'Electrased et un logiciel d'interface Galiléo. Ces outils permettent la détermination de l'amplitude des PEMs, l'observation des latences ainsi que la mesure des durées de période de silence cortical.



Figure 58 : TMS Mag Pro X100 et enregistrement des PEM avec Nemus

### 3.3.1.2. Technique

Après avoir confortablement installé le sujet équipé d'un bonnet de bain sur un fauteuil, trois électrodes sont positionnées sur la main controlatérale à l'hémisphère stimulé de façon à pouvoir recueillir les PEMs. L'enregistrement peut se faire au niveau du muscle abducteur du pouce ou sur le premier muscle interosseux dorsal (Wassermann, 1998). Nous avons opté pour le premier interosseux dorsal.



Les mesures débutent par la recherche du site optimal au niveau du cortex moteur, c'est-à-dire le site qui permet d'obtenir les PEMs maximaux lors d'une stimulation supraliminaire. Pour cela une intensité forte est utilisée, généralement autour de 60 %, elle sera réduite lors de la recherche du seuil moteur. Le site optimal ainsi que l'orientation de bobine sont ensuite marqués sur le bonnet du sujet dans un souci de reproductibilité des résultats. La surface corticale stimulée est d'environ  $1\text{cm}^2$  par rapport au centre de la bobine et l'orientation est déterminante pour la décharge neuronale. La bobine est placée sur le site optimal tangentiellement au scalp, avec une orientation de  $45^\circ$  (poignée vers l'arrière et latéralement) par rapport au plan sagittal.

Notons que la récente acquisition d'un neuronavigateur va permettre une reproductibilité accrue des mesures pour chaque sujet. Cet outil peut être associé à une imagerie anatomique ou fonctionnelle afin de cibler un site précis et offre une visualisation du positionnement de la bobine en 3 dimensions afin de respecter l'orientation préconisée.

### 3.3.1.3. Les différentes mesures

#### 3.3.1.3.1. Seuil moteur au repos (RMT)

Comme nous l'avons vu précédemment, le RMT est défini comme la plus faible intensité de stimulation, exprimée en pourcentage de la capacité maximale du stimulateur, capable de générer au moins 5 PEMs d'au moins  $50\ \mu\text{V}$  sur 10 stimulations. La taille des PEMs correspond à l'amplitude pic-à-pic de la réponse musculaire enregistrée.

D'un point de vue expérimental, la détermination de ce seuil se fait après détermination du site optimal en diminuant progressivement l'intensité jusqu'à ne plus obtenir ces 5 PEMs.

#### 3.3.1.3.2. Baseline

La baseline correspond à l'amplitude des PEMs pour une intensité de 120 % du seuil moteur au repos. Nous effectuons 10 mesures d'amplitude pic-à-pic et conservons les 5 plus grandes valeurs afin de garder la congruence avec la technique de détermination du seuil moteur et de limiter la variabilité intraindividuelle qui de plus pourrait être liée à des décalages de la bobine durant les mesures.

#### 3.3.1.3.3. Période de silence cortical : 120 et 140 % (CSP)

La CSP est évaluée à 120 et 140% du RMT pendant la contraction volontaire du sujet du muscle cible. Pour cela, il est demandé aux sujets de serrer leur pouce et index relativement fort et de résister à l'effet de la stimulation.

Nous avons testé l'utilisation d'un dynamomètre pour ces mesures afin de contrôler la force de contraction des sujets mais cet outil ne semble pas indispensable, l'intensité de contraction du muscle cible n'influencerait pas la CSP (Haug et al, 1992 ; Kukowski & Haug, 1992 ; Triggs et al, 1992 ; Inghilleri et al, 1993 ; Roick et al, 1993). En effet, nous n'observons pas de modification dans les mesures qui présentent peu de variabilité. La littérature confirme cette observation et indique que le maintien d'une contraction forte du muscle permet une bonne stabilisation de la mesure (Mathis et al, 1998).

Dix mesures sont effectuées pour chacune des intensités (120 et 140% RMT) et nous observerons la durée (en millisecondes) entre l'extinction de la réponse musculaire et sa reprise suite à chaque stimulation.

#### 3.3.1.3.4. Doubles stimulations : Inhibition et Facilitation Intracorticales

Pour les mesures d'excitabilité intracorticale, nous avons utilisé un stimulus conditionnant infraliminaire à 80% du RMT et un stimulus test supraliminaire équivalent à la baseline, c'est-à-dire à 120% du RMT. L'inhibition intracorticale, impliquant théoriquement les réseaux gabaergiques, est généralement retrouvée pour des intervalles entre les 2 stimulations (ISI) compris entre 2 et 6 ms, nous utiliseront des ISI de 2 et 4 ms. La facilitation intracorticale, reflet de réseaux excitateurs (NMDA dépendants) a été mesurée pour des ISI de 10 et 15 ms.

Nous avons donc réalisé ces mesures avec des ISI de 2, 4, 10 et 15 ms pour lesquels nous observerons l'amplitude en pourcentage de modification (diminution ou augmentation) de l'amplitude de la baseline (stimulus à 120% seul). Une valeur négative reflètera un effet inhibiteur du stimulus conditionnant alors qu'une valeur positive indiquera un effet facilitateur.

#### 3.3.1.4. Variables expérimentales

Ces expérimentations comportent de nombreuses variables que nous allons présenter brièvement.

- Variables indépendantes :

L'une des principales variables indépendantes est la variable de groupe, il s'agit d'une variable discrète interindividuelle à deux modalités 'patient' versus 'contrôle'. Pour les études longitudinales, nous nous intéresserons à la variable 'traitement', variable discrète intrasujet dont les modalités correspondent au stade de la cure, ou à la variable 'phase thymique' à trois modalités chez les patients bipolaires. La variable commune correspond à une variable discrète intraindividuelle, l'hémisphère cérébral (Gauche ou Droit). Du fait de l'importante variabilité interindividuelle, la variable de groupe sera manipulée prudemment, l'échantillon étudié ne permettant pas d'obtenir les bases d'une inférence inductive.

- Variables dépendantes :

La détermination d'une variable unique « excitabilité corticale » serait idéale mais les difficultés conceptuelles du terme d'excitabilité ne le permettent pas. Les nombreuses mesures reflètent différents systèmes et mécanismes corticaux aussi bien inhibiteurs qu'excitateurs que nous présenterons donc individuellement. Nous observerons alors 8 VD continues qui sont : le seuil moteur au repos (RMT), l'amplitude des PEMs pour une intensité de référence à 120% du RMT (Baseline), les périodes de silence à 120 et 140% du RMT, ainsi que les modifications d'amplitude du PEM de base après un stimulus conditionnant (double pulse) pour des ISI de 2, 4, 10 et 15 ms.

- Variables contrôlées et non contrôlées :

L'ordre des mesures, pouvant influencer les effets facilitateurs ou inhibiteurs, a été rendu aléatoire pour chaque hémisphère. De plus, l'ordre de passation des 2 conditions de la variable intraindividuelle « hémisphère » a été contrebalancé. L'âge des sujets est lié à une modification de certains facteurs comme la fatigue musculaire qui pourraient indirectement biaiser l'excitabilité corticale. Nous avons donc tenté d'apparier autant que possible les sujets contrôles sur l'âge des patients malgré la présence d'un patient de 85 ans pour lequel nous n'avons pu recruter de sujet contrôle apparié.

Les traitements médicamenteux ont pu être contrôlé uniquement pour les patients

participant au PHRC (présentés dans le Chap.2) ou en intraindividuel en les stabilisant pour les études longitudinales. L'infinité des variables pouvant influencer les mesures d'excitabilité ne permet pas d'en dresser une liste exhaustive (pour revue, Rösler & Magistris, 2008). Les patients hors PHRC ou n'ayant pas été suivi en longitudinal avaient divers traitements antidépresseurs et anxiolytiques. Les médicaments administrés appartiennent à diverses classes thérapeutiques, dont les benzodiazépines, les inhibiteurs de recapture de sérotonine (ISRS), ou les tricycliques, spécifiquement connus pour modifier l'excitabilité corticale. Les benzodiazépines, antagonistes des récepteurs gabaergiques augmentent l'inhibition intracorticale et réduisent la facilitation. Les tricycliques et ISRS agissent par inhibition de la recapture présynaptique des monoamines et augmentent également l'ICI et l'ICF. Ces effets vont complexifier l'interprétation des résultats.

De façon plus générale, la variabilité interindividuelle peut également être liée à des processus attentionnels. Seyal et collaborateurs (1999) ont découvert qu'aussi bien la lecture que l'anticipation de la stimulation influent sur l'excitabilité corticale en augmentant la taille des PEMs. Pour éviter tout biais de ce type, nous avons installé les sujets face à un mur afin qu'ils n'aient aucun élément pouvant recruter leur attention. De plus, les délais entre les stimulations, bien qu'ils soient maintenus à une durée suffisante pour éviter une interaction entre les stimuli (>7 s) ne sont jamais identiques.

L'anatomie cérébrale pourrait être une variable supplémentaire. En effet, les sujets présentent une distance « cortex - boîte crânienne » différente qui semble influencer l'excitabilité cortico-spinale et qui pourrait être influencée par l'âge des sujets. Cette variable pourrait être problématique en cas d'atrophie corticale dans le groupe de patients. Malgré tout, les atrophies rapportées dans la dépression semblent plus localisées au niveau cingulaire et même si une atrophie corticale existe dans la dépression, elle serait directement corrélée à la maladie, donc marqueur de trait de la pathologie. De plus, elle influencerait principalement sur le seuil moteur en augmentant l'intensité nécessaire pour l'obtention de réponses motrices. L'utilisation d'intensités dépendantes du seuil dans les autres mesures permettrait alors de masquer ces variations anatomiques.

Nous observons donc que la majorité des variables non contrôlées qui pourraient modifier l'interprétation intergroupe sont confondues avec notre variable d'intérêt, la dépression, ce qui permet de conserver toute la pertinence de nos études.



### 3.3.2. Etude 1 : Effet de la dépression sur l'excitabilité corticale

#### 3.3.2.1. Hypothèses opérationnelles

Sur la base des données de la littérature, nous nous attendons dans cette première étude à une augmentation du seuil moteur accompagnée d'une diminution bilatérale des différentes mesures d'excitabilité chez les patients déprimés par rapport aux contrôles. De plus, nous devrions observer une interaction entre les variables de groupe (patients vs contrôles) et d'hémisphère cérébral relative à l'asymétrie dans certaines mesures chez les sujets déprimés.

#### 3.3.2.2. Sujets

Tous les sujets inclus dans l'étude ont été éclairés sur les mesures d'excitabilité corticale, ont reçu un document d'information et ont signé un formulaire de consentement.

##### - Contrôles

Le groupe de témoins est constitué de 9 individus n'ayant rapporté aucun antécédent de dépression ou autres troubles psychiatriques et ne prenant pas de traitement médicamenteux. L'âge moyen du groupe contrôle est de 34 ans ( $\pm 11$ ).

##### - Patients

Les patients recrutés dans l'étude étaient hospitalisés au département de psychiatrie du CHU de Grenoble pour épisode dépressif majeur unipolaire selon les critères du DSM-IV.

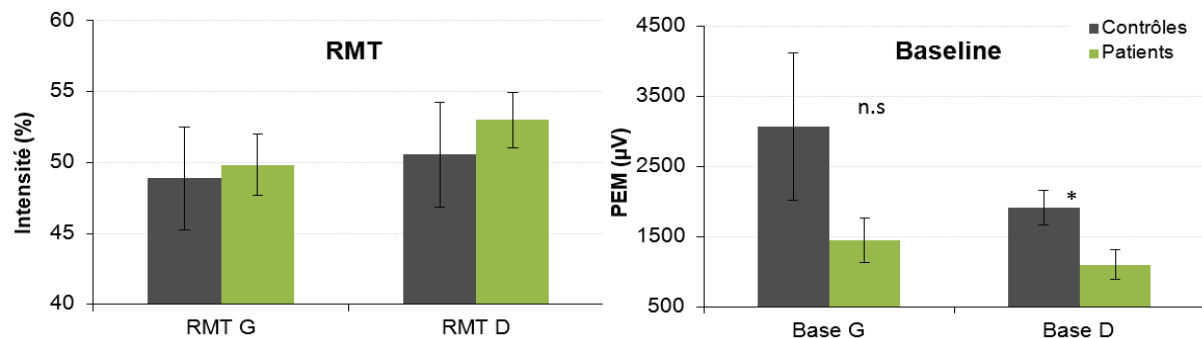
Le groupe de patient est constitué de 8 hommes droitiers et 6 femmes, 4 droitières et 2 gauchères (Annexe V). La moyenne d'âge est de 51 ans ( $\pm 15$ ), donc plus élevée que le groupe contrôle du fait, entre autre, de la présence d'un patient âgé de 85 ans pour lequel, comme déjà dit, nous n'avons pu trouver de contrôle apparié. Ce patient ne présentant pas de profil atypique en termes de mesures, nous avons conservé ses résultats dans l'étude.

#### 3.3.2.3. Analyses et résultats : Effet de la dépression

L'hétérogénéité des variances observée par le test de Levene sur certaines mesures nous oblige à utiliser des tests non paramétriques pour l'analyse statistique. L'effet de la VI

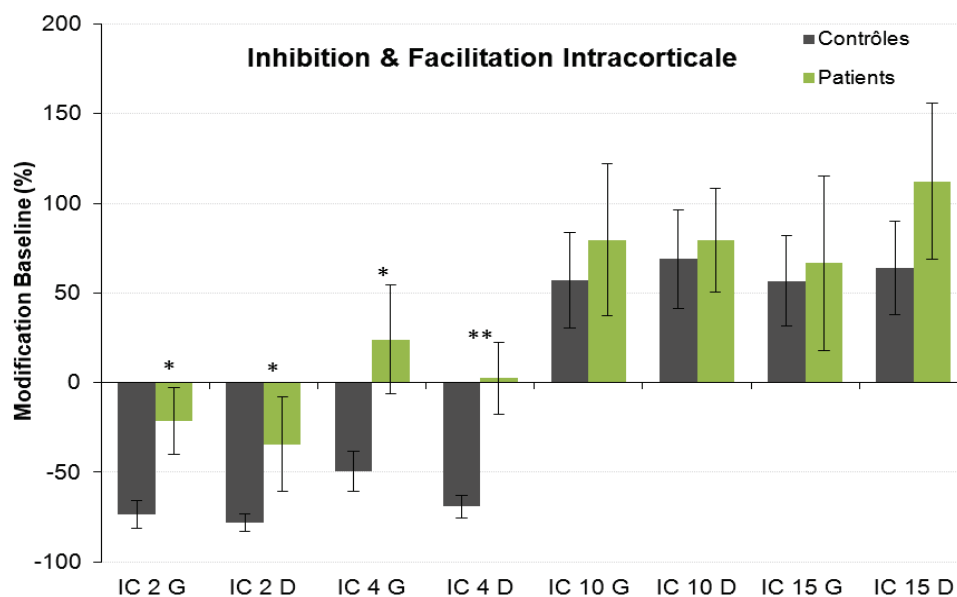
« groupe » a été observé sur les différentes VD et pour chaque hémisphère grâce au test des rangs de Wilcoxon pour échantillons indépendants (ou test U de Mann Whitney). L'effet de l'hémisphère sur chaque mesure a ensuite été testé grâce au test des rangs de Wilcoxon pour échantillons appariés. La comparaison de moyenne du groupe contrôle par rapport au groupe patient a été effectué pour chaque modalité de la VI hémisphère sur chaque VD.

Figure 59 : Présentation des seuils moteurs (RMT) et des amplitudes moyennes de PEMs pour une stimulation à 120% RMT (Baseline) par groupe avec erreur standard (ES). Significativité \* :  $p < .05$ . n.s.: non significatif.



L'observation des seuils moteurs (RMT) et de l'amplitude de base des PEMs (Baseline) montre que seule la baseline au niveau de l'hémisphère droit est réduite chez les sujets déprimés par rapport au groupe contrôle (1105 vs 1913  $\mu$ V respectivement ;  $U=27$ ,  $p < .05$ ). Nous n'observons pas d'effet principal de l'hémisphère intragroupe pour ces 2 mesures (Fig.59).

Figure 60 : Modifications de l'amplitude des PEMs de base et erreur standard (ES) en double stimulation impliquant les mécanismes d'inhibition et de facilitation intracorticales pour des ISI de 2, 4, 10 et 15 ms. Significativité \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Le graphique précédent (Fig. 60) permet de visualiser l'évolution de l'effet du stimulus conditionnant sur les PEMs en fonction de l'intervalle de temps qui le sépare du stimulus test. Comme nous l'avons vu précédemment, les données de la littérature présentent le passage de l'implication d'une circuiterie intracorticale inhibitrice à excitatrice pour des ISI supérieurs à 6 ms. Cette transition est clairement observable chez les sujets contrôles mais n'est pas retrouvée chez les patients. Pour des ISI de 2 ms (IC2), l'effet inhibiteur de la stimulation infraliminaire est fortement réduit chez les patients en comparaison aux contrôles, aussi bien dans l'hémisphère gauche (-21.5 vs -73.6% ; U=28, p<.05) que dans l'hémisphère droit (-34.4 vs -78% ; U=26, p<.05). Les données obtenues pour les ISI de 4 ms (IC4) mettent en évidence le passage à un effet facilitateur chez les patients. Cette mesure d'IC4 est connue pour impliquer les systèmes gabaergiques et réduire l'amplitude des PEMs, effet que l'on retrouve dans notre groupe contrôle mais pas chez les patients. Les modifications des PEMs sont significativement différentes entre nos groupes patients et contrôles, pour l'hémisphère gauche (+23.9 vs -49.6% ; U=26, p<.05) et l'hémisphère droit (+2.4 vs -69.2% ; U=15, p<.005). De plus, nos résultats présentent une plus forte variabilité chez les patients que les contrôles aussi bien pour les IC2 (ES : 10.2 vs 6.2) que pour les IC4 (ES : 25.1 vs 8.7). Cette forte variabilité retrouvée chez les patients met en évidence l'hétérogénéité des effets induits en double stimulation dans cette population.

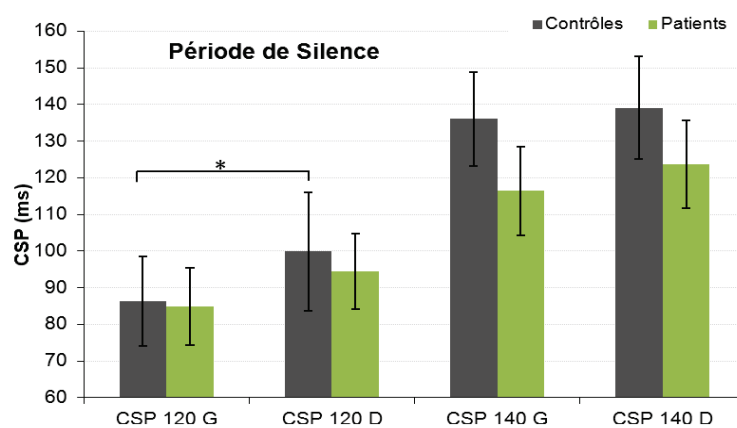


Figure 61 : Durée en millisecondes de la période de silence (CSP) et ES, par groupe et pour chaque hémisphère, induite par une stimulation lors d'une contraction volontaire.

Nous n'observons pas de différence entre les groupes pour les différentes mesures de périodes de silence (Fig. 61). Par contre, une différence significative est révélée entre l'hémisphère gauche et droit chez les sujets contrôles avec stimulation à 120% RMT (86 vs 100 ms ; W=3, p<.05). De plus, chacun des groupes présente une augmentation significative entre les mesures à 120 et 140% (T=0, p<.001).

#### 3.3.2.4. Discussion

L'effet de la dépression dans l'excitabilité corticale semble concerner l'inhibition intracorticale, qui est bilatéralement réduite chez les patients. La diminution de l'amplitude des PEM de base (significative à droite) laisse penser que d'une façon générale l'excitabilité corticale serait réduite dans la dépression. Ceci sous-entendrait que la capacité d'inhibition intracorticale pourrait être considérée comme un indice d'excitabilité, correspondant à une meilleure réponse des systèmes gabaergiques. Il serait alors logique de retrouver ce déficit gabaergique dans les mesures de CSP, ce qui n'est pas le cas dans cette étude. Malgré tout, nous notons que ces périodes de silence tendent à être moins importantes chez les patients. Ceci pourrait être lié au fait que lors des doubles stimulations, le stimulus conditionnant infraliminaire active uniquement les interneurons corticaux, alors que la CSP est dans un premier temps d'origine spinale. Cette origine spinale qui précède la composante corticale de l'inhibition pourrait alors masquer les différences intergroupes. D'un point de vue interhémisphérique, la seule asymétrie observée concerne la période de silence dans le groupe contrôle qui, isolée, ne permet pas d'interprétation fonctionnelle. Contrairement à nos attentes, aucune asymétrie interhémisphérique liée à la dépression n'apparaît dans cette étude. Ceci ne peut être imputé uniquement au calcul d'une moyenne car aucun profil ne permet, une fois supprimé, de faire apparaître un effet d'asymétrie. L'absence d'asymétrie dans une population de patients déprimés n'est pas marginale (Bajbouj et al, 2006 ; Navarro et al, 2009). L'étude de Navarro et collaborateurs portait également sur des patients traités par médicaments, le traitement pourrait alors masquer ces asymétries en agissant préférentiellement sur l'activité des réseaux neuronaux déficitaires. En effet, les travaux menés par Maeda et collaborateurs (2000) ou encore Lefaucheur et collaborateurs (2008) ayant mis en évidence une asymétrie interhémisphérique, incluaient des patients sevrés. Mais ces données de la littérature n'excluent pas d'autres facteurs expliquant cette absence de latéralisation car Bajbouj et collaborateurs (2006) étudiaient également des patients sevrés depuis 4 semaines. La détermination de sous-groupes plus précis de dépression pourrait permettre la mise en évidence d'asymétries caractéristiques. Ceci nous est impossible ici vu la faiblesse des effectifs, c'est pourquoi, afin de mieux comprendre ces mécanismes, nous allons procéder à des études individuelles longitudinales chez des patients dont le traitement est strictement suivi et contrôlé.

### 3.3.3. Etude 2 : Etude longitudinale de patients traités par cure rTMS

#### 3.3.3.1. Hypothèses opérationnelles

Les hypothèses de départ sont liées à celles formulées dans la caractérisation du profil dépressif d'excitabilité. L'expérimentation longitudinale va permettre une évaluation de l'excitabilité lors de la réponse ou non d'un patient à un traitement. Certaines études ont montré que les paramètres d'excitabilité modifiés dans la dépression se normalisaient lors de la rémission. L'excitabilité corticale comme marqueur d'état devrait donc nous permettre d'observer l'évolution neurophysiologique des patients.

Nous nous attendons donc à une normalisation exprimée par (1) une augmentation de l'excitabilité corticale motrice lors de la réponse clinique ; (2) une réduction de l'asymétrie interhémisphérique. Ces hypothèses permettent de préciser en quoi l'excitabilité corticale pourrait constituer un outil d'évaluation de la cure rTMS, voire une aide dans la détermination de la latéralisation de la cure et des paramètres de stimulation. En effet, s'il est possible de révéler des corrélations entre différents profils de patients et la réponse à un type de cure rTMS, il sera réciproquement possible de paramétrer la cure en fonction du profil du patient et ainsi augmenter les probabilités de rémission.

D'un point de vue expérimental, nous nous attendons à observer une augmentation bilatérale des différentes mesures d'excitabilité corticale et une diminution du seuil moteur corrélée à la réponse au traitement, donc à l'amélioration thymique des patients. De plus, la stimulation unilatérale de la rTMS devrait engendrer une latéralisation des effets congruente avec l'hémisphère ciblé et la fréquence de stimulation.

#### 3.3.3.2. Sujets

Cette étude comporte actuellement 3 patients inclus en parallèle dans le PHRC pour épisode dépressif majeur et ayant résisté à au moins deux stratégies thérapeutiques médicamenteuses. Les critères d'inclusion sont donc ceux du PHRC et les patients entrent dans un bras de l'étude en double aveugle. Les patients ont été précisément informés sur les mesures d'excitabilité corticale et ont signé un formulaire de consentement.

Le premier patient inclus est M. AM, droitier de 60 ans. Ce patient a été évalué en début de cure (J0), à rémission (J21), puis 3 mois (M3), 6 mois (M6) et 12 mois (M12) après rémission.

Nous n'avons pas pu effectuer la totalité des mesures pour ce patient, nous disposons donc des mesures de RMT, Baseline, IC2, IC4 et IC10. Les deux autres patients sont Mme CC, droitrière de 50 ans, et M. JMC, droitier de 57 ans. Ces 2 patients ont également été diagnostiqués comme souffrant d'un épisode dépressif majeur et continuent actuellement en étude ouverte. L'étude ouverte est proposée pour différentes situations (cf. tableau 5). Mme CC était en rémission à J42 mais elle a rapidement rechuté (M1) et M. JMC ne présentait qu'une réponse partielle à J42.

La levée de l'aveugle lors de la rémission ou en fin de phase aiguë (J42) informe sur le bras de l'étude dans lequel se situe chaque patient (répartition aléatoire). M. AM, répondeur, était inclus dans le bras TMS + venlafaxine actives, tout comme M. JMC. Mme CC, qui répondait à J42 recevait la venlafaxine active et rTMS placebo. Nous allons pouvoir observer l'évolution des mesures chez chaque sujet pour ces 2 différents types de traitements.

Nous analyserons les résultats de ces sujets comme des études de cas et les comparerons au groupe contrôle constitué dans l'étude précédente.

### 3.3.3.3. Analyses et résultats

#### 3.3.3.3.1. Patient AM

Le patient AM a été inclus dans le bras du PHRC administrant la TMS active associée à la venlafaxine. Les résultats en excitabilité sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Valeurs moyennes pour les différentes mesures d'excitabilité des contrôles et du patient AM au cours de la cure. *Les valeurs surlignées présentent les asymétries interhémisphériques significatives. Les valeurs en gras correspondent aux données significativement différentes des contrôles ( $p < .05$  ; Italique:  $p < .01$ ).*

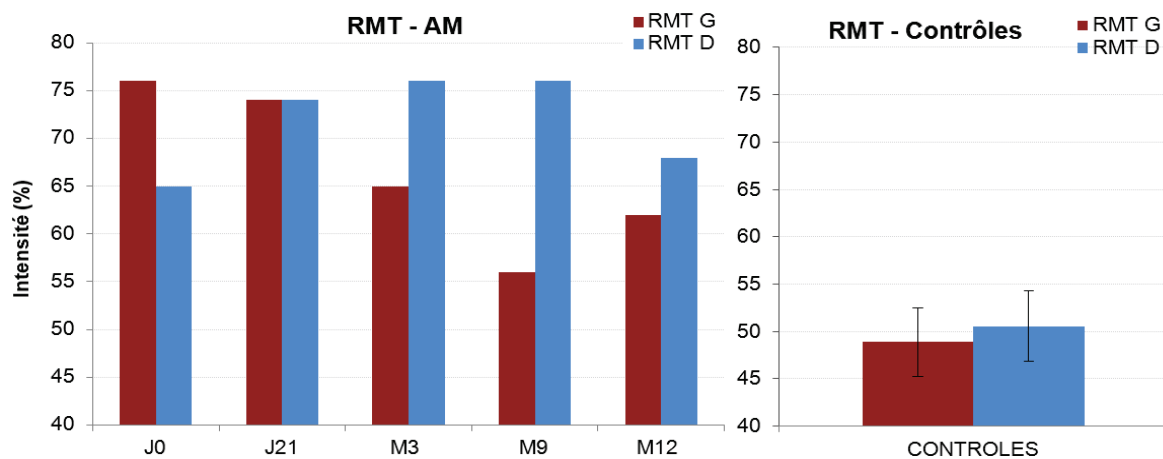
<b>Contrôles</b>	RMT G	RMT D	Base G	Base D	IC 2 G	IC 2 D	IC 4 G	IC 4 D	IC 10 G	IC 10 D
T	49	51	3068	1913	-74	-78	-50	-69	57	69
<b>AM</b>	RMT G	RMT D	Base G	Base D	IC 2 G	IC 2 D	IC 4 G	IC 4 D	IC 10 G	IC 10 D
J0	76	65	<b>263</b>	1220	<b>359</b>	<b>-8</b>	<b>962</b>	<b>31</b>	<b>336</b>	81
R (J21)	74	74	861	1488	<b>-27</b>	<b>-79</b>	-49	<b>-14</b>	-11	39
M3	65	76	<b>380</b>	<b>132</b>	<b>-44</b>	<b>-56</b>	<b>-80</b>	<b>-27</b>	-36	<b>-4</b>
M9	56	76	<b>327</b>	<b>354</b>	<b>159</b>	<b>-54</b>	<b>96</b>	<b>-18</b>	-8	<b>-9</b>
M12	62	68	882	<b>845</b>	<b>124</b>	<b>-46</b>	<b>102</b>	<b>99</b>	<b>290</b>	25

A J0, le patient AM présente une asymétrie interhémisphérique dans chaque type de mesure. De plus, l'amplitude des PEMs de base est fortement réduite dans l'hémisphère gauche par rapport aux contrôles ( $U=0$  ;  $p < .005$ ). Le déficit d'inhibition intracorticale en double stimulation est également mis en avant, principalement dans l'hémisphère gauche.

Le stimulus conditionnant engendre une facilitation avec l'obtention de PEM correspondant à 359% du PEM de base pour un ISI de 2 ms ( $U=0$  ;  $p<.005$ ) et à 962% pour un ISI de 4 ms ( $U=0$  ;  $p<.005$ ).

Ce tableau nous permet de voir qu'à rémission (J21), l'asymétrie est toujours présente dans la plupart des mesures mais celles-ci se normalisent par rapport aux contrôles. Ces asymétries semblent diminuer au cours de la cure, avec un minimum en fin de cure (M12), mais l'excitabilité générale et particulièrement les mesures impliquant les systèmes inhibiteurs ne sont pas normalisées.

Figure 62 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient AM au cours de la cure et chez les contrôles.

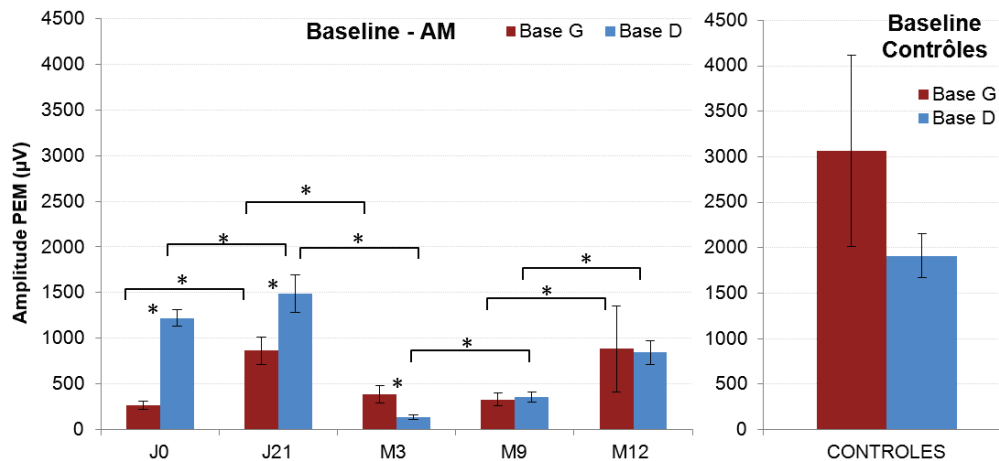


Les données de seuil moteur du patient ne peuvent être analysées statistiquement car la mesure du seuil moteur correspond à une valeur unique (Fig. 62). Il reste intéressant de les observer afin de voir la variabilité intraindividuelle et être prudent quant à l'interprétation de mesure de baseline (Fig. 63). Si les seuils présentent de fortes différences que ce soit en termes d'asymétrie ou au cours du temps, les modifications de la baseline pourrait être dues à une mauvaise détermination de ce seuil ou à des particularités anatomiques comme la présence du cortex moteur dans un sillon.

D'un point de vue général, le seuil moteur du patient semble se réduire légèrement au cours du traitement et l'asymétrie semble également diminuer en fin de cure. A J0, le seuil moteur semble plus élevé sur l'hémisphère gauche, ce qui corrèle avec les données observées précédemment, et confirme que l'asymétrie de la baseline n'est pas liée à une erreur de détermination du seuil. Malgré un seuil plus élevé à gauche, et donc l'utilisation d'intensité plus forte, l'amplitude des PEMs est inférieure à ceux de l'hémisphère droit.

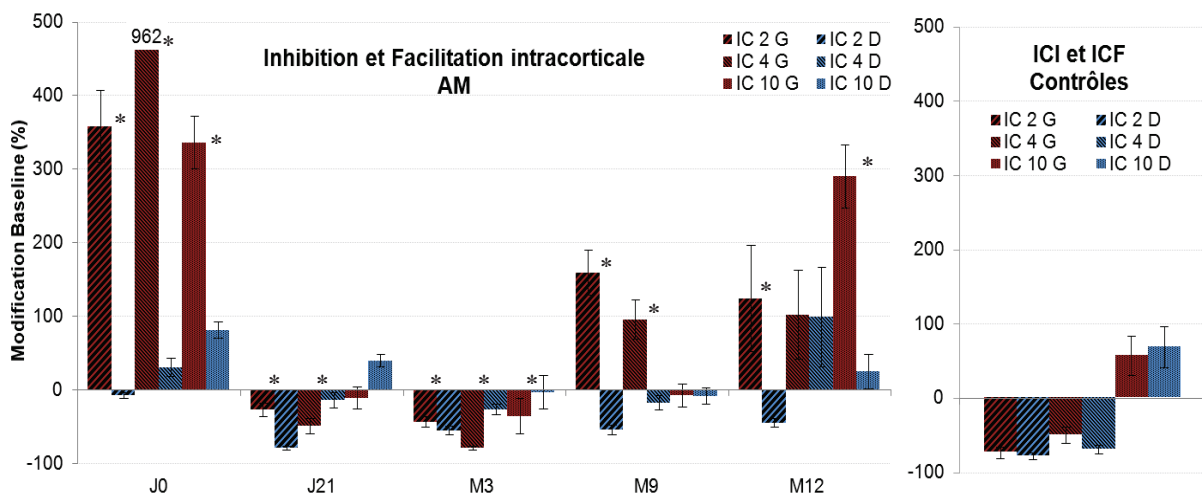
Lors de la rémission, le seuil moteur est rééquilibré entre les 2 hémisphères puis l'asymétrie semble s'inverser en défaveur de l'hémisphère droit. Bien que ces données de seuils moteurs ne puissent être réellement interprétées à cause de l'absence de tests statistiques, ces résultats concorderaient avec l'effet induit de la rTMS inhibitrice sur l'hémisphère droit.

Figure 63 : Amplitude (en  $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) chez le patient AM au cours de la cure et les contrôles. *Significativité : \* :  $p < .05$ .*



La phase aiguë (J0 à J21) a permis une augmentation bilatérale de l'amplitude des PEMs. Comme nous l'avons vu dans le tableau 8, la baseline est normalisée bilatéralement lors de la rémission. Le passage dans la phase de consolidation est associé à une diminution de l'excitabilité, les baselines sont fortement réduites bilatéralement. En fin de traitement, la baseline de l'hémisphère gauche n'est plus significativement différente des contrôles et l'asymétrie a disparu.

Figure 64 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) en double stimulation chez le patient AM au cours de la cure et les contrôles.





Les mesures en double stimulation sont particulièrement atypiques chez le patient et varient fortement au cours de la cure (Fig. 64). Avant la cure (J0), nous observons une très forte facilitation (jusqu'à 962%) dans l'hémisphère gauche induite par le stimulus conditionnant, quel que soit l'ISI. Pourtant, comme le souligne la littérature et comme nous l'observons chez les contrôles, les ISI inférieurs à 6 ms sont connus pour impliquer des mécanismes gabaergiques. La normalisation des effets de la double stimulation est maximale à J21, c'est-à-dire lors de la rémission. La cure rTMS droite associée au traitement médicamenteux aurait alors fortement réactivé les systèmes gabaergiques, principalement dans l'hémisphère gauche. Le passage en phase de consolidation et de maintenance est encore une fois associé à une diminution de l'effet induit lors de la phase aiguë. En fin de cure, les asymétries sont moins nombreuses (présentes en IC2 et IC10) mais les systèmes d'inhibition intracorticale sont à nouveau déficitaires.

Malgré une amélioration de la baseline dans l'hémisphère gauche après la cure, la notion d'excitabilité reste délicate car cette amélioration est associée à un déficit dans l'inhibition intracorticale. La rTMS inhibitrice à droite aurait alors logiquement réactivé les processus excitateurs dans l'hémisphère gauche mais le dysfonctionnement gabaergique réapparaît. Malgré tout, les résultats lors de la rémission suggèrent bien une amélioration générale de l'excitabilité corticale qui correspondrait à une réactivation des systèmes excitateurs et inhibiteurs. Les dysfonctionnements gabaergiques pourraient alors être précurseurs d'un déficit d'excitabilité qui par la suite se généralise. Dans ce cas, les éventuelles rechutes des patients pourraient être prédites par ces mesures.

#### 3.3.3.3.2. Patient JMC

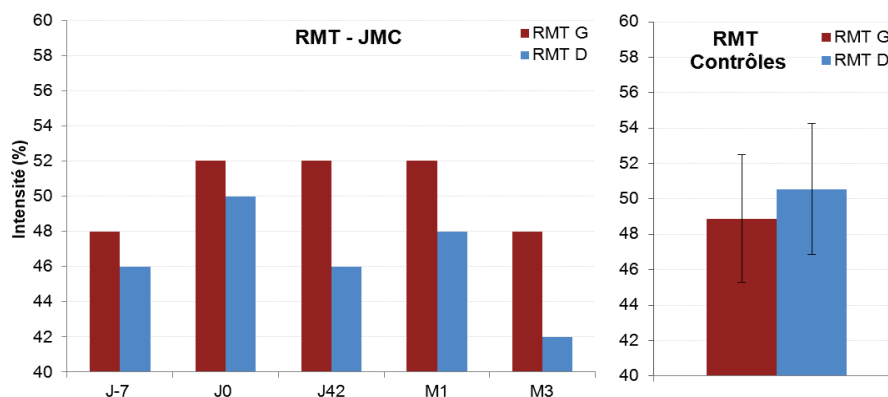
Ce second patient suivi au cours du protocole recevait la rTMS active associée à la venlafaxine. Il n'a répondu que partiellement à la phase aiguë et a donc poursuivi le traitement en étude ouverte. Lors de l'étude ouverte, M. JMC a reçu de la rTMS excitatrice (10Hz) sur le CPFDL gauche durant 15 séances. Ces dernières ne se sont pas avérées suffisamment efficaces pour faire disparaître les symptômes dépressifs.

Tableau 9 : Valeurs moyennes pour les différentes mesures d’excitabilité des contrôles et du patient JMC au cours de la cure. Les valeurs surlignées présentent les asymétries interhémisphériques significatives. Les valeurs en gras correspondent aux données significativement différentes des contrôles ( $p < .05$  ; italique :  $p < .01$ ).

Contrôles	RMT G	RMT D	Base G	Base D	IC 2 G	IC 2 D	IC 4 G	IC 4 D	IC 10 G	IC 10 D	IC 15 G	IC 15 D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
T	49	51	3068	1913	-74	-78	-50	-69	57	69	57	64	86	100	136	139
JMC	RMT G	RMT D	Base G	Base D	IC 2 G	IC 2 D	IC 4 G	IC 4 D	IC 10 G	IC 10 D	IC 15 G	IC 15 D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
J-7	48	46	2680	<b>648</b>	<b>-43</b>	<b>-9</b>	-31	<b>3</b>	<b>-41</b>	30	<b>-40</b>	19	93	80	120	<b>105</b>
J0	52	50	<b>1029</b>	<b>1181</b>	-44	<b>-51</b>	<b>20</b>	-49	54	127	102	<b>224</b>	<b>121</b>	110	132	131
J42	52	46	2120	1311	-57	<b>-50</b>	<b>6</b>	<b>-45</b>	25	<b>-68</b>	83	<b>-50</b>	<b>125</b>	<b>84</b>	131	108
M1	52	48	1060	<b>804</b>	<b>31</b>	<b>-23</b>	<b>108</b>	<b>-23</b>	<b>209</b>	2	<b>130</b>	32	103	97	118	130
M3	48	42	2180	<b>296</b>	<b>-25</b>	<b>76</b>	<b>52</b>	<b>46</b>	54	10	83	<b>-54</b>	95	61	116	<b>88</b>

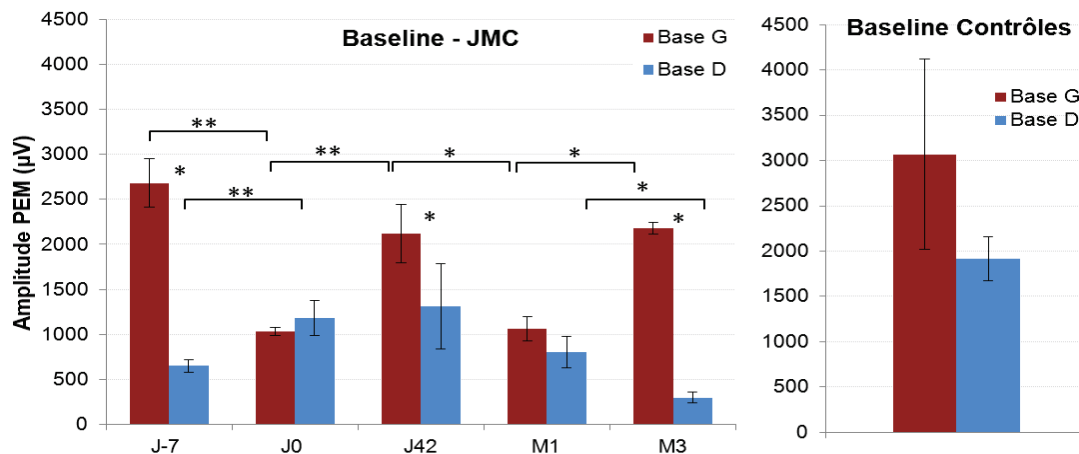
L’asymétrie interhémisphérique est présente pour chaque mesure à J-7, c’est-à-dire avant le sevrage médicamenteux. Elle est principalement en défaveur de l’hémisphère droit pour l’amplitude de base des PEMs (baseline) ainsi que dans les mécanismes d’inhibition tels que l’inhibition intracorticale et la période de silence à 140%. A l’inverse, les processus facilitateurs sont déficitaires dans l’hémisphère gauche. Le sevrage pharmacologique entraîne une disparition de l’asymétrie dans la baseline ainsi que pour les mesures d’ICI à 2 ms, d’ICF à 10 ms et la CSP 140. La baseline est alors réduite de façon bilatérale. En fin de phase aiguë (J42), le patient ne répond que partiellement au traitement. L’asymétrie est retrouvée sur la baseline en faveur de l’hémisphère gauche malgré une normalisation par rapport aux contrôles. L’étude ouverte pendant laquelle le patient reçoit de rTMS excitatrice sur le CPFDL gauche entraîne une réduction de la baseline droite provoquant une asymétrie. Les mécanismes d’inhibition intracorticale sont fortement déficitaires par rapport aux contrôles et l’hémisphère droit présente une diminution des performances dans toutes les mesures. Nous allons voir plus précisément les modifications de chaque mesure.

Figure 65 : Intensité (en % des capacités de l’appareil) du seuil moteur d’excitabilité corticale (RMT) chez le patient JMC au cours de la cure et chez les contrôles.



Comme nous l'avons vu précédemment, la mesure du seuil moteur au repos (RMT) correspond à une valeur unique qui ne peut donc être analysée statistiquement. Le RMT de l'hémisphère gauche semble malgré tout plus élevé que celui de l'hémisphère droit, ce qui correspondrait à une diminution de l'excitabilité gauche, et cette tendance est maintenue tout au long de la cure (Fig. 65).

Figure 66 : Amplitude (en  $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) chez le patient JMC au cours de la cure et les contrôles. *Significativité : \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .*

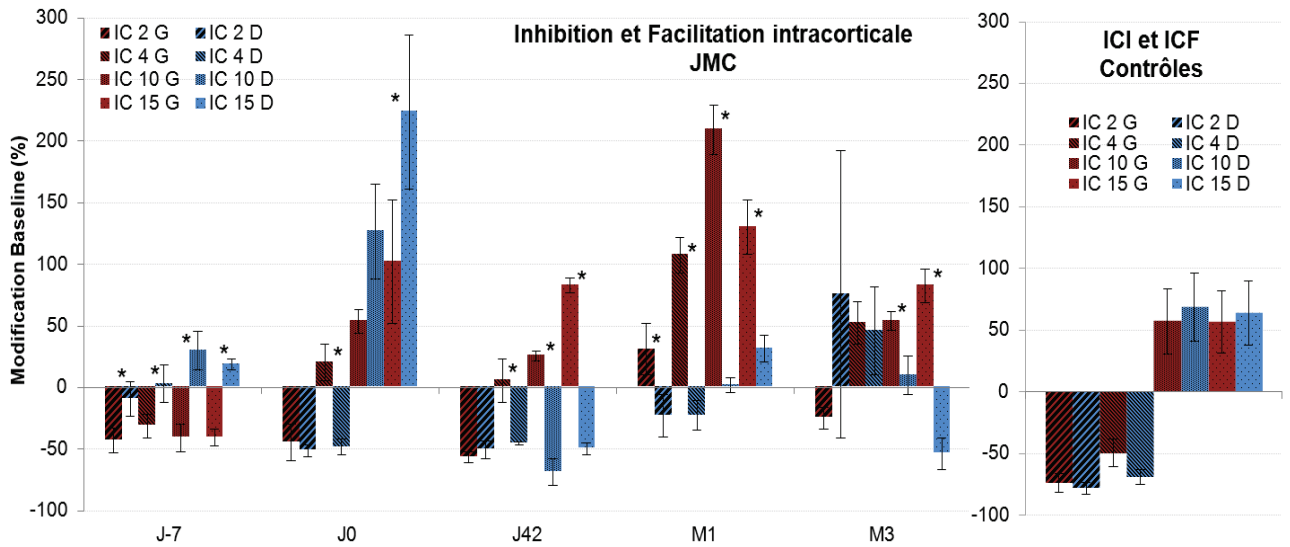


Le graphique présenté ci-dessus (Fig. 66) montre l'importante asymétrie interhémisphérique en défaveur de l'hémisphère droit en pré-inclusion (J-7). Le sevrage est accompagné de la disparition de cette asymétrie, due à une diminution d'amplitude des PEMs lors de la stimulation du cortex gauche et une augmentation par stimulation du cortex droit. La cure rTMS inhibitrice sur le cortex droit pourrait être responsable de l'augmentation de la baseline gauche faisant réapparaître l'asymétrie. Cette observation respecte l'idée qu'une stimulation inhibitrice droite réactiverait indirectement l'hémisphère controlatéral. De plus, les résultats en M1 et M3, phase pendant laquelle le patient reçoit de la rTMS excitatrice sur le CPFDL gauche, présentent également un effet inverse de la stimulation sur le cortex controlatéral, donc une inhibition du CPFDL droit. Cette interprétation reste tout de même basée sur des mesures utilisant des intensités différentes, l'évolution des baselines étant relativement proche de l'évolution du RMT, il faut rester prudent quant à sa puissance.

Le sevrage médicamenteux est associé à une augmentation des mécanismes intracorticaux qu'ils soient inhibiteurs ou facilitateurs (Fig. 67). A J0, JMC présente une asymétrie pour l'IC4 et l'IC15. L'hémisphère droit est fortement activé dans les 2 types de processus. Le déficit

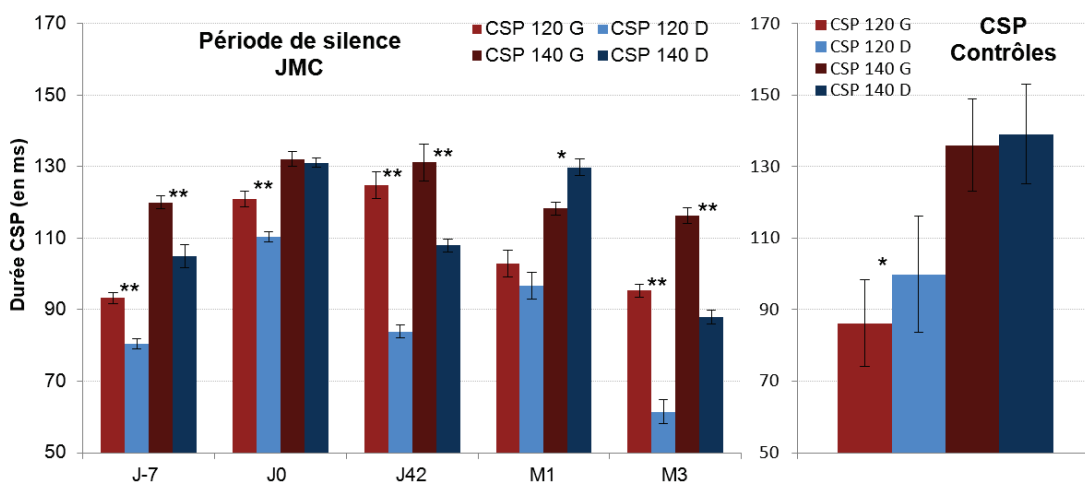
correspond à une absence du processus inhibiteur dans l'hémisphère gauche en IC4 et une suractivation facilitatrice en IC15 à droite.

Figure 67 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) en double stimulation chez le patient JMC au cours de la cure et les contrôles.



La cure rTMS en phase aiguë entrainerait la diffusion du processus inhibiteur dans l'hémisphère droit quel que soit l'ISI, alors que l'hémisphère gauche active des mécanismes facilitateurs dès 4 ms d'ISI. La poursuite de la cure en étude ouverte accroît ces modifications et instaure une asymétrie systématique. Alors qu'à J42 l'hémisphère droit inhibe quel que soit l'ISI, à M1 l'hémisphère gauche facilite le PEM pour tout ISI.

Figure 68 : Durée de la période de silence (CSP) après stimulation à 120 et 140% du RMT chez le patient JMC au cours de la cure et les contrôles.



De façon cohérente avec les résultats observés jusqu'alors, nous observons une diminution de l'effet inhibiteur en CSP au cours de la cure par rapport à J0 (Fig. 68). En M3, l'asymétrie a été renforcée par la rTMS, et ce en défaveur de l'hémisphère droit.

Si l'on observe l'état clinique du patient, M. JMC semble s'améliorer mais présente d'importantes angoisses. Ses résultats en excitabilité corticale suggèrent la présence d'asymétrie dans la plupart des processus. La baseline droite est systématiquement réduite par rapport aux contrôles, sauf à J42. De façon assez contradictoire, les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intracorticaux semblent moins perturbés à J0. Par contre, les mesures de RMT et baseline suggèrent que la rTMS semble agir chez lui principalement sur l'hémisphère controlatéral, la rTMS inhibitrice droite activerait l'hémisphère gauche alors que la rTMS excitatrice gauche inhiberait l'hémisphère droit. Les 2 types de protocoles ont alors entraîné une dominance de l'hémisphère gauche. Nous notons qu'à J42, l'hémisphère droit active les processus inhibiteurs quel que soit l'ISI, alors qu'à M1, l'hémisphère gauche facilite pour tout ISI. Enfin, à M3, ce sont les processus facilitateurs qui dominent pour des ISI inhibiteurs, et ce bilatéralement, alors que le déficit facilitateur (IC15) semble latéralisé à droite. Ceci pourrait expliquer la présence de l'asymétrie de baseline en défaveur de l'hémisphère droit.

Il faudrait donc que la suite de la cure permette une activation facilitatrice droite associée à une réactivation bilatérale des circuits inhibiteurs, peut être avec l'utilisation d'un autre protocole rTMS, qu'il soit bilatéral (dans le but de réactiver l'inhibition intracorticale) ou excitateur à droite.

#### 3.3.3.3.3. Patientte CC

Cette patientte fut incluse dans le bras venlafaxine active et rTMS placebo du PHRC. Elle répondait au traitement à J42 mais rechuta en M1. Elle poursuivit donc le protocole dans une étude ouverte. Lors de l'évaluation clinique de M2, il fut décidé de lui prescrire de la rTMS 1 Hz active en association avec la venlafaxine.

Tableau 10 : Valeurs moyennes pour les différentes mesures d'excitabilité des contrôles et de la patiente CC au cours de la cure. *Les valeurs surlignées présentent les asymétries interhémisphériques significatives. Les valeurs en gras correspondent aux données significativement différentes des contrôles ( $p < .05$  ; italique :  $p < .01$ ).*

Contrôles	RMT G	RMT D	Base G	Base D	IC 2 G	IC 2 D	IC 4 G	IC 4 D	IC 10 G	IC 10 D	IC 15 G	IC 15 D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
T	49	51	3068	1913	-74	-78	-50	-69	57	69	57	64	86	100	136	139
<b>CC</b>	RMT G	RMT D	Base G	Base D	IC 2 G	IC 2 D	IC 4 G	IC 4 D	IC 10 G	IC 10 D	IC 15 G	IC 15 D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
J-7	46	64	<b>239</b>	1780	<b>145</b>	<b>-50</b>	<b>-24</b>	-36	162	43	111	27	109	<b>154</b>	130	<b>218</b>
J0	50	56	2980	2420	-78	<b>-30</b>	-49	-58	-11	<b>-20</b>	-10	<b>-23</b>	<b>141</b>	<b>143</b>	<b>186</b>	159
J42	44	60	<b>787</b>	1440	<b>-45</b>	<b>-11</b>	<b>31</b>	<b>-5</b>	74	<b>22</b>	-17	21	106	<b>176</b>	154	<b>241</b>
M1	44	56	<b>541</b>	1760	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	62	7	74	43	111	<b>145</b>	151	<b>188</b>
M3	44	56	<b>627</b>	<b>390</b>	-88	-83	-43	-83	45	-33	75	<b>-76</b>	<b>151</b>	<b>142</b>	157	<b>168</b>

Tout au long du suivi, Mme CC présente un RMT gauche inférieur au RMT droit.

En pré-inclusion (J-7), la patiente présente une diminution de la baseline dans l'hémisphère gauche significative par rapport au groupe contrôle (239 vs 3068 ;  $p < .01$ ) ainsi qu'une asymétrie interhémisphérique (239 vs 1780 ;  $p < .05$ ). La présence de l'asymétrie doit être interprétée avec précaution car malgré la réduction significative par rapport au groupe contrôle, cette asymétrie est parallèle aux intensités utilisées (dépendante du RMT). Les mécanismes d'inhibition intracorticale (IC2 et IC4) sont déficitaires, principalement dans l'hémisphère gauche, alors que les CSP sont augmentées à droite par rapport aux contrôles, entraînant une asymétrie interhémisphérique.

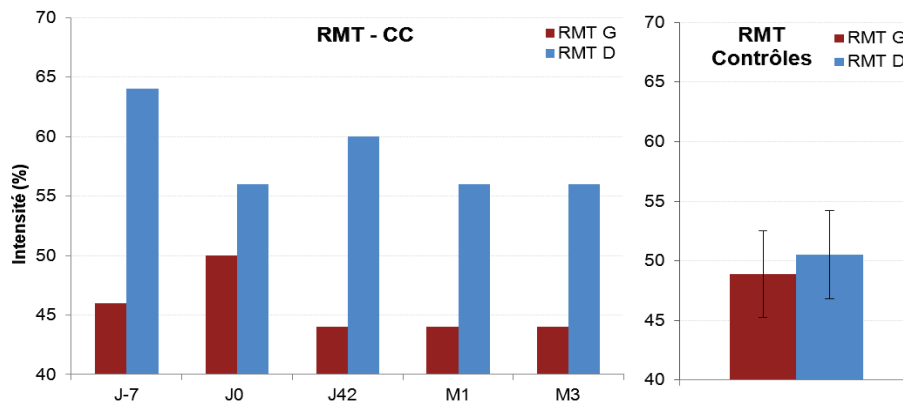
Après sevrage médicamenteux, à J0, les mesures de baseline sont normalisées mais présentent une asymétrie, cette fois en faveur de l'hémisphère gauche. A ce stade et malgré une asymétrie dans les processus d'ICI, ce sont les facilitations qui sont fortement déficitaires. Les mesures de CSP suggèrent quant à elles une augmentation de l'inhibition.

La mesure à J42 correspond au stade où la patiente présente une bonne amélioration thymique. Nous retrouvons pourtant une asymétrie dans la baseline, en défaveur de l'hémisphère gauche et significative par rapport aux contrôles. L'ICI est réduite mais présente, alors que les CSP sont augmentées dans l'hémisphère droit. Au moment de la rechute clinique, à M1, le profil est équivalent mais l'inhibition intracorticale bilatérale est cette fois inexistante. Pourtant les CSP sont toujours supérieures dans l'hémisphère droit.

En M3, après poursuite de l'étude ouverte et administration de rTMS inhibitrice à droite, les baselines sont réduites de façon bilatérale. La rTMS entraîne une diminution de l'amplitude de PEM dans l'hémisphère droit, jusqu'à l'apparition d'une asymétrie en défaveur de cet hémisphère. Ici, les ICI sont efficaces, mais l'ICF n'est pas retrouvée dans l'hémisphère droit.

Les mesures de CSP ne varient pas par rapport aux autres stades, elles sont augmentées, principalement dans l'hémisphère droit pour une intensité de 140%.

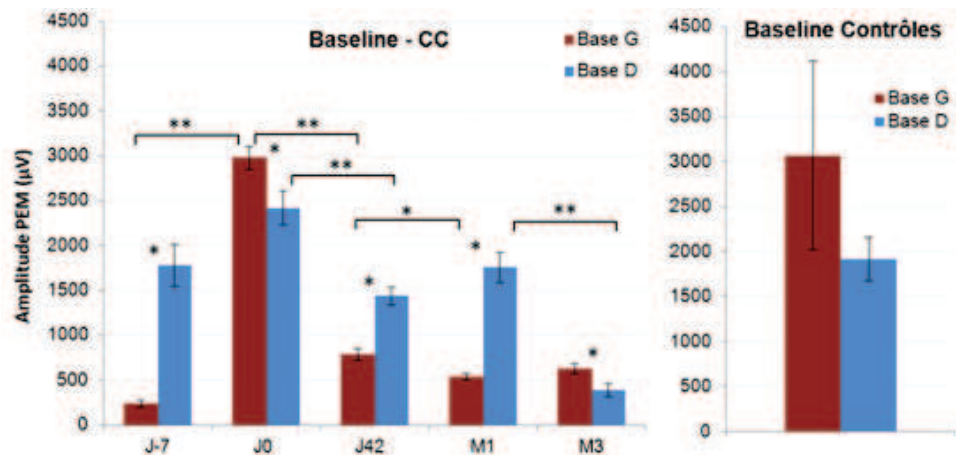
Figure 69 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez la patiente CC au cours de la cure et chez les contrôles.



Nous pouvons observer sur la figure 69 que la valeur des seuils moteurs reste stable durant le traitement mais l'asymétrie semble importante. Le seuil moteur de l'hémisphère droit reste plus élevé que le gauche, ce qui rend délicates les interprétations d'asymétrie éventuelles en faveur de cet hémisphère dans les données de baseline (Fig. 70).

Figure 70 : Amplitude (en  $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à 120% du RMT) chez la patiente CC au cours de la cure et les contrôles.

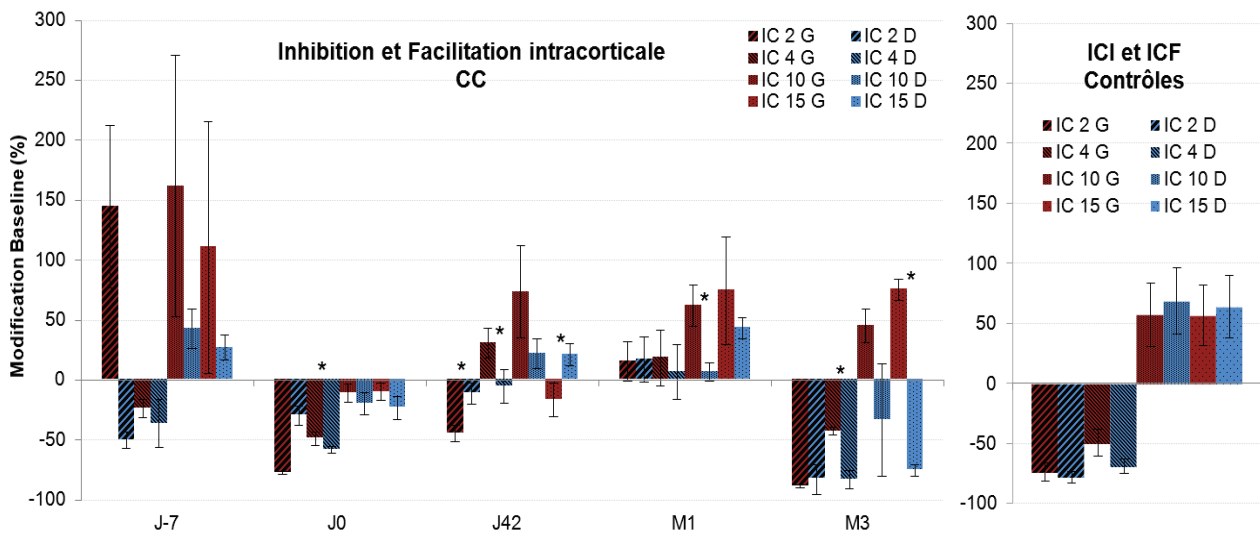
Significativité :  
\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



L'observation de la baseline présente une évolution qui semble contradictoire. En effet, l'évolution entre J-7 et J0, période difficile pour les patients due au sevrage médicamenteux, indique une amélioration de la réponse musculaire à la stimulation. L'importance des effets des médicaments sur l'excitabilité corticale peut tout de même justifier cette normalisation. La diminution de la baseline gauche à J-7 est corrigée à J0, et l'asymétrie est même inversée.

L'entrée dans la phase aiguë du PHRC qui permet une amélioration thymique chez la patiente est associée à un retour des baselines à un niveau équivalent à J-7. La période en J42 et M1 correspond à la période de rechute et nous observons une réduction de la baseline gauche renforçant l'asymétrie. A M3, nous observons une réduction de la baseline droite par rapport au test précédent, qui pourrait être logiquement due à la rTMS inhibitrice sur cet hémisphère.

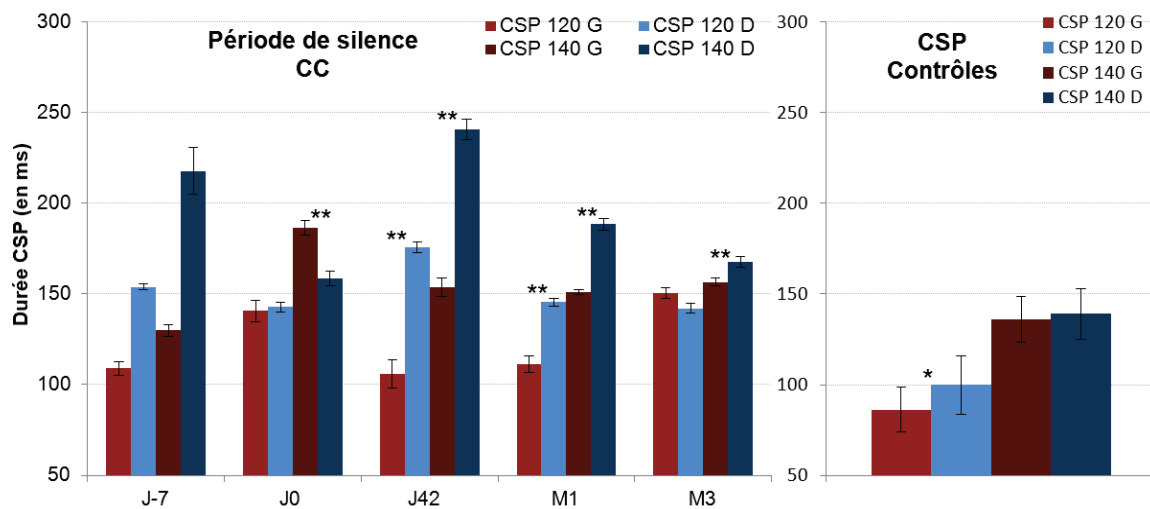
Figure 71 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) en double stimulation chez la patiente CC au cours de la cure et les contrôles. *Significativité : \* : p<.05.*



Les mécanismes d'inhibition et de facilitation intracorticales (ICI et ICF) sont étudiés au long de la cure (Fig. 71). A J-7, avant sevrage médicamenteux, la patiente semble présenter aussi bien des capacités inhibitrices que facilitatrices dépendantes des ISI, sauf pour la mesure d'ICI gauche à 2 ms d'ISI. L'arrêt des traitements est associé à une disparition des capacités facilitatrices. La phase aiguë semble avoir réactivé la majorité des processus déficitaires, pourtant, nous observons des asymétries et des processus inhibiteurs réduits. La mesure effectuée un mois après l'arrêt de la phase aiguë correspond au profil inverse de celui à J0. En effet, à ce stade nous n'observons plus d'effet inhibiteur des IC2 et IC4 et ce, de façon bilatérale. Enfin, à M3, la cure rTMS semble avoir provoqué une réactivation de ces processus inhibiteurs mais l'hémisphère droit ne semble plus capable de facilitation.



Figure 72 : Durée de la période de silence (CSP) après stimulation à 120 et 140% du RMT chez la patiente CC au cours de la cure et les contrôles.



La mesure des périodes de silence nous permet d'observer une inversion d'asymétrie entre J0 (CSP140) et J42. Ces asymétries vont perdurer tout au long des mesures, elles pourraient être dues à des excès d'inhibition dans l'hémisphère gauche à J0, puis dans l'hémisphère droit après la phase aiguë. Mme CC présentait donc à J0 un déficit dans les processus facilitateurs et une augmentation de la période de silence. A J42, lors de la réponse au traitement, la patiente semble rééquilibrer les processus intracorticaux (ICF et ICI) mais la baseline gauche est réduite. Les processus intracorticaux sont intéressants à suivre car leur évolution semble progressive, comme pour le patient précédent. En effet, à J0, le stimulus conditionnant provoque systématiquement et bilatéralement un effet inhibiteur. Lors de la rémission, ces processus sont normalisés mais la rechute est associée à une facilitation permanente.

Actuellement en M3, les mécanismes d'inhibition sont réactivés mais un déficit dans la facilitation de l'hémisphère droit demeure. Les mesures de CSP suggèrent un excès d'inhibition qui pourrait provoquer une diminution des baselines. Il faudrait alors peut être cibler principalement une suractivation gabaergique que ce soit par médication ou cure rTMS adaptée. Pour cela, il reste à déterminer si une stimulation inhibitrice basse fréquence augmentera ou réduira l'activation des réseaux gabaergiques.

#### 3.3.3.4. Discussion

Le suivi de ces 3 patients ayant été inclus dans 2 des différents bras du protocole en double aveugle confirme l'existence d'une grande variabilité interindividuelle, mais qui pourrait être due à différents types de déficits. Nous pouvons nous rendre compte au cours des passations d'une plus grande variabilité dans les mesures chez les patients que chez les sujets contrôles.

Nous pouvons ainsi noter que les RMT semblent plus élevés chez les patients et les baselines ont tendance à être réduites de façon uni- ou bilatérales. Les techniques en doubles stimulations sont particulièrement intéressantes, elles révèlent systématiquement des déséquilibres chez les patients que nous n'observons pas dans l'échantillon contrôle. Comme lors de notre étude précédente, l'ICI est modifiée dans la dépression, elle pourrait alors avoir des effets sur les autres processus et engendrer une cascade de dysfonctionnements.

Une fois le type de déficit individuel observé, il serait très intéressant de pouvoir adapter la cure afin de le cibler.

### 3.3.4. Etude 3 : évaluation longitudinale chez des patients bipolaires.

#### 3.3.4.1. Hypothèses opérationnelles

Le trouble bipolaire se caractérise par l'alternance entre des phases maniaques et dépressives (Goodwin & Jamison, 1990). Malgré un fort taux de rechute chez ces patients (>80 % ; Winokur et al, 1993) et l'importance du taux de mortalité, très peu d'études ont été réalisées pour mieux comprendre ce trouble. Quelques données neuro-anatomiques suggèrent que les patients BP présenteraient des déficits dans la transmission inhibitrice corticale (Benes et al, 1998). Levinson et collaborateurs (Levinson, Young & Daskalakis, 2006) ont utilisé la TMS pour mesurer l'inhibition intracorticale (ICI) et la période de silence chez 15 patients BP en suivi longitudinal (dont 13 médicamentés) en comparaison à 15 sujets contrôles. Les auteurs démontrent un déficit significatif de l'inhibition intracorticale et de la période de silence chez les patients par rapport aux sujets contrôles, déficit asymétrique qui de plus s'inverserait selon la phase. Parmi les rares études portant sur les patients bipolaires, la phase thymique dans laquelle les sujets se trouvent n'est pourtant pas systématiquement prise en compte. Or, la considération de cette inversion totale de l'humeur semble primordiale pour la compréhension de cette pathologie. Pour poursuivre les études longitudinales en SPECT de Gyulai et collaborateurs (1997), l'équipe de Koek (1999) a observé une tendance d'inversion métabolique fronto-temporale entre les phases maniaques et dépressives. Les études d'imagerie pourraient donc permettre une meilleure compréhension du passage d'une phase à l'autre dans le trouble bipolaire. Mais l'observation des activations corticales ne permet pas de différencier les réseaux inhibiteurs des réseaux excitateurs contrairement à l'utilisation de la TMS, différenciation dont nous avons vu l'importance dans l'étude précédente sur la dépression unipolaire.

Nous nous sommes donc intéressés au suivi longitudinal de patients bipolaires par la TMS. Ayant peu de bases bibliographiques sur ce type d'étude, nous suggérons simplement l'existence probable d'une inversion de déficits entre les mécanismes inhibiteurs et excitateurs selon les phases thymiques du patient, ou éventuellement une inversion d'asymétrie interhémisphérique du déficit inhibiteur observé par Levinson et collaborateurs (Levinson, Young & Daskalakis, 2006).

### 3.3.4.2. Sujets

Deux patients bipolaires ont été suivis sur les différentes phases thymiques (Annexe V). Le premier, M. MV, est un homme droitier de 60 ans, présentant des cas familiaux de troubles de l'humeur. Le second M. BT, 53 ans, droitier présente également des antécédents familiaux. Ces patients sont traités par des stabilisateurs de l'humeur et ont été évalués sur les 3 phases de la maladie : une fois en phase dépressive (D), une fois en phase maniaque (M) et une fois en phase euthymique (E). Les conditions de passation et les mesures réalisées sont les mêmes que lors de l'étude précédente. L'ordre des passations dans les différentes phases et des différentes mesures d'excitabilité a été contrebalancé. Le premier patient (MV) a été évalué la première fois en phase maniaque, la seconde fois en phase euthymique puis en phase dépressive. M. BT a été évalué dans un premier temps en phase dépressive, puis en phase maniaque et enfin pendant la phase euthymique.

### 3.3.4.3. Analyses et résultats

Nous allons présenter les résultats pour chaque patient. Comme précédemment, l'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de tests non paramétriques. Dans un premier temps les résultats de la variable « phase thymique » ont été analysés avec un test U de Mann Whitney sur échantillons indépendants puis comparés au groupe contrôle de la première étude. Ensuite, l'effet de l'hémisphère cérébral a été analysé par un test de Wilcoxon sur échantillons appariés.

#### 3.3.4.3.1. Patient MV

Les résultats moyens du patient MV sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Valeurs moyennes des mesures d'excitabilité des sujets contrôles et du patient MV dans les différentes phases thymiques. *Les valeurs surlignées présentent les asymétries interhémisphériques significatives. Les valeurs en gras correspondent aux données significativement différentes des contrôles ( $p < .05$ ; italique :  $p < .01$ ). Phase D : Dépressive ; E : Euthymique ; M : Maniaque.*

Contrôles	RMT G	RMT D	BaseG	BaseD	IC2G	IC2D	IC4G	IC4D	IC10G	IC10D	IC15G	IC15D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
T	49	51	3068	1913	-74	-78	-50	-69	57	69	57	64	86	100	136	139
<b>MV</b>	RMT G	RMT D	BaseG	BaseD	IC2G	IC2D	IC4G	IC4D	IC10G	IC10D	IC15G	IC15D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
Phase D	48	44	1600	<b>394</b>	-86	<b>-57</b>	-33	-50	-8	98	9	91	<b>48</b>	63	<b>64</b>	<b>78</b>
Phase E	42	44	1520	1498	-67	-73	<b>14</b>	-65	46	71	-8	-7	<b>53</b>	64	<b>70</b>	<b>78</b>
Phase M	42	48	<b>328</b>	<b>630</b>	-57	<b>-38</b>	<b>-55</b>	<b>-73</b>	70	<b>-23</b>	70	<b>-54</b>	<b>41</b>	<b>49</b>	<b>51</b>	<b>54</b>

En phase dépressive (D) de nombreux effets sont observés. L'effet de l'hémisphère est quasi omniprésent quelle que soit la mesure effectuée (VD), seule la mesure d'asymétrie en IC4 n'est pas significative ( $p=.14$ ). L'asymétrie de la baseline est en défaveur de l'hémisphère droit, comme celle de l'IC2. Par contre, la facilitation intracorticale (IC10 et IC15) est en faveur de cet hémisphère. Par rapport aux sujets contrôles, l'amplitude des PEMs de base est fortement réduite lors de la stimulation de l'hémisphère droit (1913 vs 394 ;  $p<.01$ ). L'asymétrie observée correspondrait donc à un déficit d'excitabilité de cet hémisphère. L'IC2 droit, la CSP 120 gauche et la CSP 140 bilatérale sont également réduites chez le patient dans cette phase dépressive.

L'observation des résultats en phase euthymique (E) montre une diminution du nombre d'effets. A ce stade, le patient présente une asymétrie en IC4 (absente en phase dépressive) et dans la CSP 120 (mais retrouvée également dans notre groupe contrôle). Par contre, lors de la stimulation de l'hémisphère gauche, ces 2 mesures, qui ont pour point commun l'étude des mécanismes inhibiteurs, sont significativement inférieures à celles des sujets contrôles. La CSP 140 est également réduite, cette fois bilatéralement, dans la phase euthymique par rapport aux contrôles (70 et 78 vs 136 et 139,  $p<.01$ ).

La phase maniaque (M) est associée à une réduction bilatérale de la baseline et une asymétrie interhémisphérique significative pour chaque mesure intracorticale. La facilitation intracorticale est principalement touchée. Nous observons à la place de la facilitation un effet inhibiteur du stimulus conditionnant dans l'hémisphère droit pour des ISI de 10 et 15 ms. Les périodes de silences sont également réduites chez ce patient en phase M par rapport au contrôles, aussi bien pour une intensité de 120% que de 140% et cela de façon bilatérale.

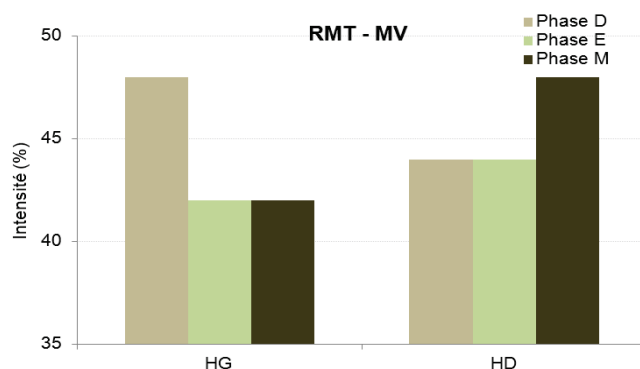


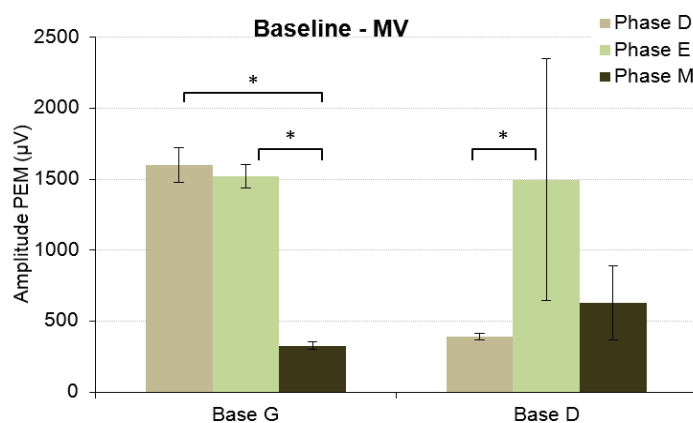
Figure 73 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient MV dans les différentes phases thymiques.

*HG et HD : Hémisphère Gauche et Droit ;  
Phases : Dépressive (D), Euthymique (E),  
Maniaque (M).*

L'évolution du seuil moteur selon les phases thymique (Fig. 73) ne peut pas être analysée statistiquement. Nous notons tout de même une tendance d'inversion symétrique entre les phases maniaque et dépressive. En effet, le RMT est supérieur pour l'hémisphère gauche dans la phase dépressive et pour l'hémisphère droit dans la phase maniaque.

L'augmentation du RMT représentant une diminution de l'excitabilité, ces observations iraient donc dans le sens des données de la littérature sur l'hypothèse de latéralisation des émotions (cf. Chap.1).

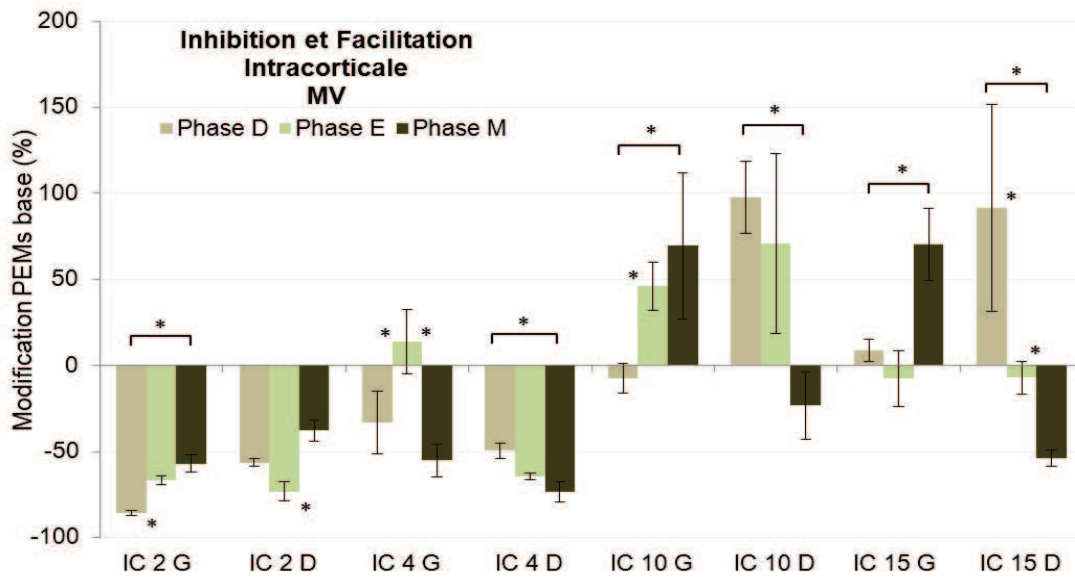
Figure 74 : Amplitude (en  $\mu$ Volt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) et ES chez le patient MV dans les différentes phases thymiques. *Base G et Base D : Baseline hémisphère Gauche et Droit ; Phases : Dépressive (D), Euthymique (E), Maniaque (M). Significativité : \* :  $p < .05$ .*



Les baselines chez le patient MV (Fig. 74) varient dans les différentes phases. Seules les mesures en phase euthymique ne diffèrent pas des sujets contrôles et ne présentent pas d'asymétrie, la phase dépressive est associée à une asymétrie et la phase maniaque à une réduction bilatérale des PEMs. Contrairement au RMT, la baseline dans la phase dépressive est supérieure pour l'hémisphère gauche. Il faut donc rester prudent quant à l'asymétrie observée sur la baseline qui pourrait provenir de la différence d'intensité utilisée.

L'observation des résultats en fonction des phases démontre une réduction significative de la baseline gauche en phase maniaque par rapport aux phases euthymique et dépressive (M : 328 vs E : 1520 et D : 1600,  $p < .05$ ). La baseline droite est réduite en phase dépressive par rapport à la phase euthymique (394 vs 1498,  $p < .05$ ).

Figure 75 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) et ES en double stimulation chez le patient MV dans les différentes phases thymiques. \*  $p < .05$ .

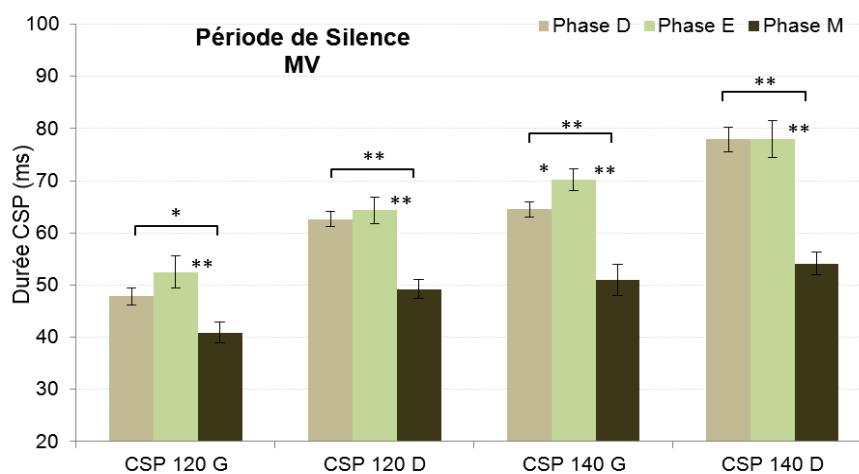


Les résultats des mesures de facilitation et d'inhibition intracorticales sont représentés sur la figure 75. Nous avons vu sur le tableau 11 que l'effet inhibiteur de l'IC2 droit est réduit dans les phases D et M par rapport au groupe contrôle, tout comme l'IC4 gauche dans la phase E et l'IC15 droit en phase M. Les mécanismes d'inhibition intracorticale semblent favorisés dans l'hémisphère gauche lors des phases D, l'effet est supérieur à celui observé dans les phases M et E. L'évolution entre les différentes phases du patient est également associée à des modifications de la facilitation intracorticale. Pour un ISI de 10 ms, l'effet facilitateur semble disparaître dans l'hémisphère gauche en phase D par rapport aux phases E et M (-8% vs. +46 et +70%,  $p < .05$ ), alors qu'il disparaît à droite dans la phase M (-23%,  $p < .05$ ). Pour des ISI de 15 ms, la facilitation est nettement réduite en phase D par rapport à la phase M pour l'hémisphère gauche (9 vs 70%,  $p < .05$ ), et inversement pour l'hémisphère droit (91 vs -54%,  $p < .05$ ).

Les résultats présentés sur la figure 76 mettent en évidence une diminution systématique et bilatérale de la CSP lors de la phase M par rapport aux phases E et D.

D'un point de vue général, toutes les mesures de CSP sont significativement réduites par rapport aux données des sujets contrôles.

Figure 76 : Durée en millisecondes de la période de silence (CSP) induite par une stimulation lors d'une contraction volontaire ( $\pm$  ES) du patient MV lors des différentes phases thymiques. \* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .



Pour résumer les résultats de M. MV, nous pouvons dire que l'excitabilité corticale semble moins affectée dans la phase euthymique. Cependant, ce patient présente durant cette phase certains déficits tels que des modifications d'inhibition intracorticale. L'analyse des résultats en phases maniaque et dépressive, toutes deux opposées sur le plan thymique et comportemental est très intéressante. En effet, la comparaison de ces phases nous permet d'observer des inversions en termes d'asymétrie et d'effet. En phase D, le patient présente un déficit d'inhibition mais une bonne facilitation dans l'hémisphère droit et un déficit de la facilitation (voire une disparition) associé à une augmentation d'inhibition dans l'hémisphère gauche en comparaison aux autres phases. Un profil quasi inversé est observé en phase M, la facilitation semble disparaître dans l'hémisphère droit, et l'inhibition semble réduite mais cette fois de façon non latéralisée (CSP bilatérale).

Toutes ces données seraient donc cohérentes avec une asymétrie en défaveur de l'hémisphère gauche dans les phases dépressives. Ce déficit pourrait ne pas être lié à une diminution d'activité neuronale proprement dite mais plutôt à une dominance des réseaux inhibiteurs à gauche sur les réseaux facilitateurs, opposée à une activation facilitatrice à droite qui provoquerait un fort déséquilibre interhémisphérique. La phase maniaque pourrait être liée à une diminution de la facilitation de l'hémisphère droit, ce qui permettrait une dominance de l'hémisphère gauche, considéré comme le siège des émotions positives, et à un affaiblissement des circuiteries inhibitrices associées au contrôle comportemental. Ces différentes observations nous permettent, de plus, de considérer le RMT comme un



indicateur de la dominance hémisphérique excitatrice car ces données correspondent logiquement à une dominance de l'hémisphère gauche sur le droit dans la phase M (RMT D supérieur) inversée dans la phase D (RMT G élevé).

### 3.3.4.3.2. Patient BT

Les résultats moyens du patient bipolaire BT sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Valeurs moyennes des mesures d'excitabilité des contrôles et du patient BT dans les différentes phases thymiques. *Les valeurs surlignées présentent les asymétries interhémisphériques significatives. Les valeurs en gras correspondent aux données significativement différentes des contrôles ( $p < .05$  ; italique :  $p < .01$ ).*

Contrôles	RMT G	RMT D	BaseG	BaseD	IC2G	IC2D	IC4G	IC4D	IC10G	IC10D	IC15G	IC15D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
T	49	51	3068	1913	-74	-78	-50	-69	57	69	57	64	86	100	136	139
BT	RMT G	RMT D	BaseG	BaseD	IC2G	IC2D	IC4G	IC4D	IC10G	IC10D	IC15G	IC15D	CSP120G	CSP120D	CSP140G	CSP140D
Phase D	46	36	<b>449</b>	1441	-55	<b>29</b>	-63	<b>82</b>	<b>-52</b>	<b>-20</b>	7	7	112	70	152	<b>97</b>
Phase E	43	32	1660	1434	-18	-69	-15	-62	-17	<b>-62</b>	3	<b>-80</b>	76	45	<b>98</b>	<b>83</b>
Phase M	46	34	<b>663</b>	1352	-63	<b>-10</b>	7	<b>11</b>	162	21	<b>-42</b>	<b>-25</b>	142	98	162	134

En phase dépressive (D), le patient BT présente une asymétrie interhémisphérique sur les données de baseline en défaveur de l'hémisphère gauche, asymétrie ne pouvant être attribuée à l'intensité utilisée car le RMT est plus élevé à gauche. Cette baseline gauche est également réduite par rapport au groupe contrôle (449 vs 3068  $\mu\text{V}$  ;  $p < .01$ ). Les mécanismes intracorticaux comptent également certaines modifications avec des asymétries sur 3 des 4 mesures. Les mesures en double stimulation (IC2 et IC4) montrent une absence d'inhibition intracorticale dans l'hémisphère droit, l'absence de facilitation bilatérale pour des ISI de 15 et 10 ms, l'IC10 suggérant même un effet inhibiteur du stimulus conditionnant. Nous observons également une asymétrie dans les périodes de silence, en défaveur de l'hémisphère droit. Globalement, les données en phase D présentent un déficit des mécanismes excitateurs dans l'hémisphère gauche, opposé à un déficit des processus inhibiteurs dans l'hémisphère droit.

La phase euthymique (E) semble réduire les déficits et les asymétries du patient par rapport aux contrôles et en comparaison aux autres phases thymiques. Les mesures de baseline et d'inhibition intracorticale ne se différencient pas statistiquement de celles du groupe contrôle et ne présentent plus d'asymétrie. Pourtant, les mécanismes d'inhibition semblent être mis en jeu car les mesures de CSP sont réduites bilatéralement, principalement pour une intensité de 140% du RMT. Les processus les plus touchés dans cette phase

« intermédiaire » sont les facilitations intracorticales. La stimulation conditionnante n'engendre pas d'augmentation des PEMs aussi bien pour des ISI de 10 que de 15 ms. L'asymétrie n'est significative que pour la mesure d'IC15 mais les IC10 et IC15 de l'hémisphère droit sont significativement réduites par rapport au groupe contrôle.

Lors de la phase maniaque (M), nous observons de nouveau une asymétrie au niveau de la baseline en défaveur de l'hémisphère gauche avec réduction significative par rapport aux contrôles (663 vs 3068  $\mu$ V ;  $p < .05$ ). Les asymétries interhémisphériques des autres mesures sont, elles, souvent en défaveur de l'hémisphère droit, qu'il s'agisse de processus facilitateurs ou inhibiteurs. Pour des ISI de 2 ms, l'inhibition intracorticale est réduite dans l'hémisphère droit par rapport à l'hémisphère gauche (-10 vs -63% ;  $p < .05$ ) et par rapport aux contrôles (-10 vs -78% ;  $p < .05$ ) alors qu'elle est bilatéralement absente pour des ISI de 4 ms (IC4). En facilitation intracorticale, une asymétrie en faveur de l'hémisphère gauche est observée pour des ISI de 10 ms alors que les ISI de 15 ms sont associés à une réduction bilatérale des PEMs de base. Les périodes de silence sont relativement importantes, et auraient même tendance à être augmentées dans l'hémisphère gauche par rapport aux contrôles, comme nous l'observons pour le CSP 120G (142 vs 86 ms ;  $p < .05$ ).

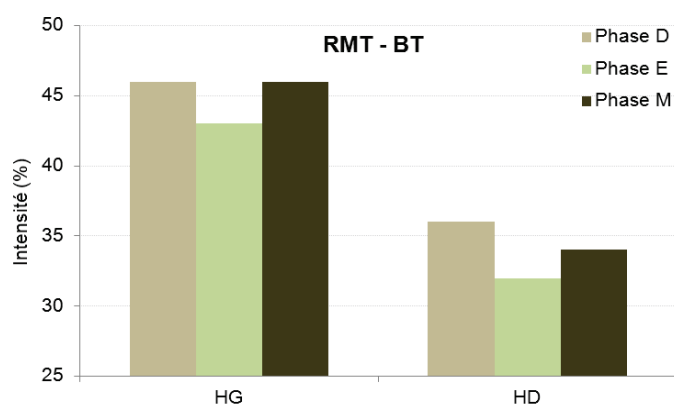


Figure 77 : Intensité (en % des capacités de l'appareil) du seuil moteur d'excitabilité corticale (RMT) chez le patient BT dans les différentes phases thymiques.

*HG et HD : Hémisphère Gauche et Droit ; Phases : Dépressive (D), Euthymique (E), Maniaque (M).*

L'observation graphique des seuils moteurs du patient BT en fonction des phases thymiques nous permet de voir une certaine stabilité dans ces mesures, paramètre important car souvent mis en doute dans les mesures d'excitabilité corticale (Fig. 77). De plus cette stabilité du seuil nous autorise à éliminer le risque de biais lié à l'intensité dans les différentes mesures réalisées. Malgré l'absence de test statistique, nous pouvons tout de même noter que les RMT sont légèrement plus élevés dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit et donc que le cortex gauche semble moins excitable que le droit.

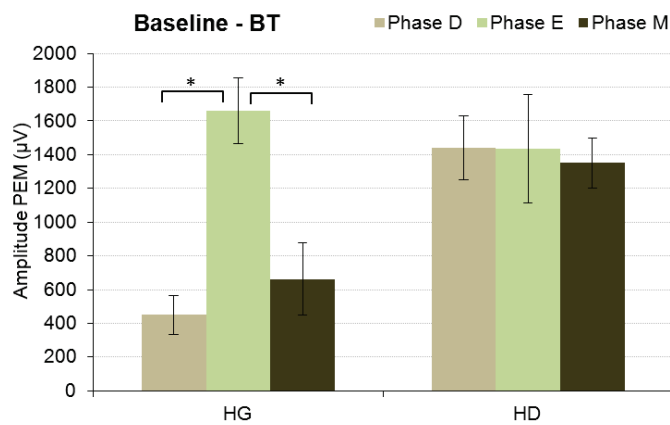


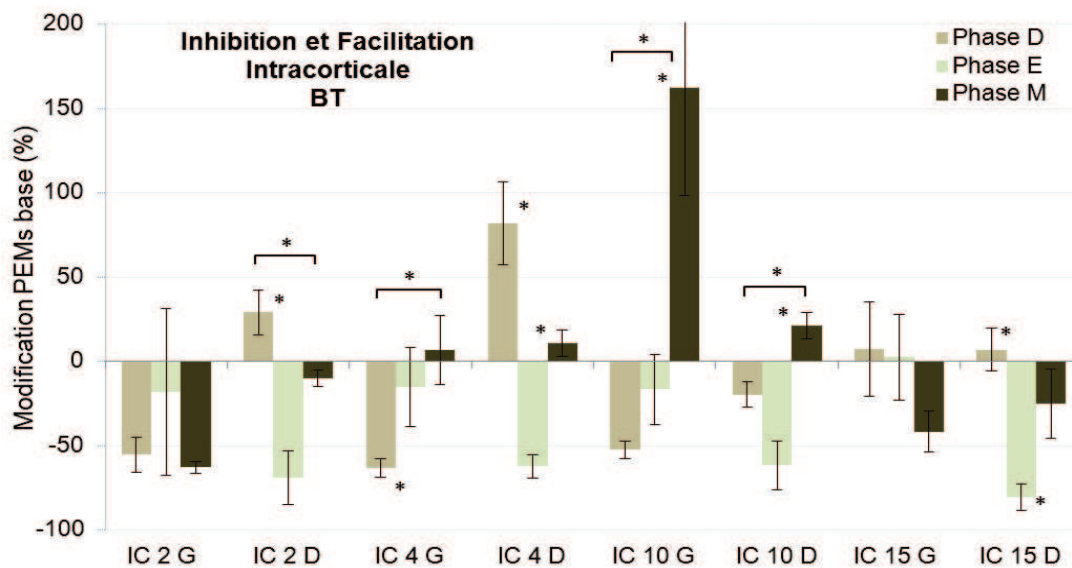
Figure 78 : Amplitude (en µVolt) des PEMs du niveau de base (baseline à une intensité de 120% du RMT) et ES chez le patient BT dans les différentes phases thymiques.

HG et HD : Hémisphères Gauche et Droit ; Phases : Dépressive (D), Euthymique (E), Maniaque (M).

Significativité : \* :  $p < .05$

Les mesures d'amplitude de base des PEMs en fonction des différentes phases du patient (Fig. 78) nous permettent de voir que l'effet principal correspond à la baseline de l'hémisphère gauche, où les PEMs sont fortement réduits en phase D et M par rapport à la phase E.

Figure 79 : Modification de l'amplitude des PEMs (en %) et ES en double stimulation chez le patient BT dans les différentes phases thymiques. \*  $p < .05$ .



Les résultats des mesures de facilitation et d'inhibition intracorticales sont représentés sur la figure 79. Nous observons que la phase D est associée à un effet facilitateur pour des ISI de 2 et 4 ms dans le cortex droit par rapport à la phase E alors que ces ISI sont connus pour impliquer des mécanismes gabaergiques. A l'inverse, l'utilisation d'ISI de 10 ms provoque une inhibition anormale et bilatérale des PEMs en phase D et E, alors qu'en phase M la facilitation est importante, principalement dans l'hémisphère gauche. La phase D présente

des résultats dépendants de l'hémisphère pour l'ICI, alors que la phase M semble montrer un décalage temporel dans l'implication des mécanismes facilitateurs (ISI de 4 et 10 ms). Malgré un fort effet pour un ISI de 10 ms, la facilitation n'est pas retrouvée avec des ISI de 15 ms. La phase E semble liée à un déficit dans les processus de facilitation, un effet inhibiteur est systématiquement retrouvé dans les stimulations de l'hémisphère droit.

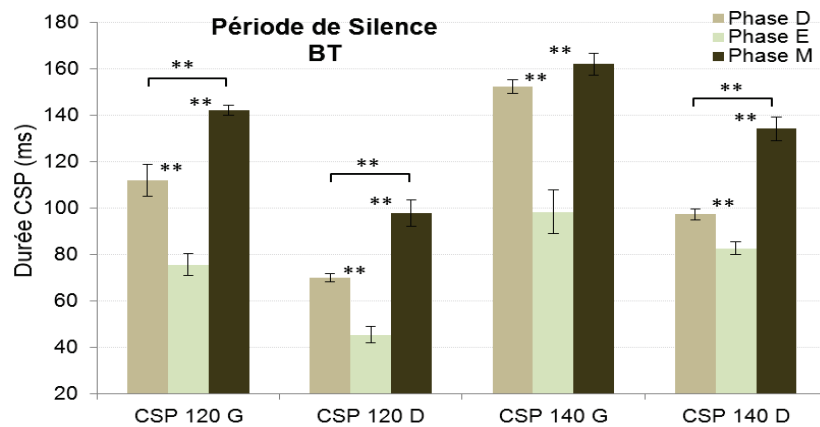


Figure 80 : Durée en millisecondes de la période de silence (CSP) induite par une stimulation lors d'une contraction volontaire ( $\pm$  ES) du patient BT lors des différentes phases thymiques.

\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$ .

Les durées des périodes de silence induites par stimulation du cortex moteur pendant une contraction volontaire sont représentées sur le graphique précédent (Fig. 80). Nous observons une diminution significative des durées lors de la phase E par rapport aux phases D et M. De plus, cette CSP est systématiquement plus importante dans l'hémisphère gauche que dans le droit, quelle que soit la phase ou l'intensité. Nous retrouvons également une différence significative entre les phases D et M, les périodes de silences étant supérieures en phase M sur la CSP 120 et la CSP 140 droite.

Pour résumer les résultats du patient BT, nous pouvons noter des modifications dans chaque phase par rapport au groupe contrôle ainsi qu'un effet de la VI 'phase' en intraindividuel chez le patient. Les données lors de la phase euthymique sont les plus proches des sujets contrôles, ce qui est cohérent avec les diminutions de modifications comportementales et thymiques des patients bipolaires. Les résultats présentent une certaine normalité dans les différentes mesures avec tout de même des altérations dans la facilitation intracorticale ainsi qu'une légère diminution de la période de silence. Malgré la diversité et la complexité des mesures, si l'on essaie de synthétiser les résultats obtenus au cours des différentes phases chez ce patient, nous observons dans les phases dépressive et maniaque une diminution de l'excitabilité dans l'hémisphère gauche, mise en évidence par une réduction

de la baseline associée à une augmentation du RMT. Les différences entre ces 2 phases sont observées dans les mesures des processus intracorticaux. En effet, durant la phase D, l'hémisphère droit présente une incapacité à impliquer les circuits inhibiteurs (IC2 et IC4) alors que le déficit en facilitation est bilatéral. Par contre, lors de la phase M, nous pouvons observer une augmentation de la période de silence dans l'hémisphère gauche révélée par la CSP 120 associée à une absence de facilitation bilatérale également pour un ISI de 15 ms alors que ces mêmes mécanismes sont bien activés avec un ISI de 10 ms et particulièrement importants dans l'HG.

L'asymétrie interhémisphérique sur la baseline en phase dépressive est en défaveur de l'hémisphère gauche. Si nous regardons les résultats synthétisés précédemment, nous pouvons suggérer que (1) l'hémisphère droit présente un déficit de facilitation et d'inhibition, ce qui pourrait permettre de compenser le déficit exciteur en conservant un métabolisme équilibré en terme de baseline ; (2) l'hémisphère gauche présente uniquement un déficit de facilitation alors que les mécanismes inhibiteurs sont normaux, ce qui entraîne dans ce cas un déséquilibre entre ces processus en défaveur des réseaux excitateurs mis en évidence dans la baseline.

Les données sur la baseline lors de la phase maniaque présentent une asymétrie en défaveur de l'hémisphère gauche également, comme au cours de la phase D. Ce déséquilibre pourrait être lié au fait que l'hémisphère droit inhibe et facilite moins, alors que l'hémisphère gauche présente une forte inhibition malgré la présence d'une bonne facilitation pour l'IC10. La dominance des processus inhibiteurs dans l'hémisphère gauche pourrait alors engendrer la diminution de la baseline.

On retrouve donc ici la notion délicate d'excitabilité corticale. Si l'excitabilité telle qu'elle est abordée parfois, est représentée par l'amplitude d'une réponse motrice à un stimulus et donc à travers le niveau de la baseline, nous pouvons penser que les phases D et M présentent un même déficit latéralisé à gauche. En revanche, si l'on considère l'excitabilité comme la capacité d'activation des neurones, qu'ils soient inhibiteurs ou facilitateurs, dans l'hémisphère gauche la phase D correspondrait à une diminution de l'excitabilité des neurones excitateurs alors que la phase M serait reliée à une augmentation de l'excitabilité des neurones inhibiteurs gabaergiques.

#### 3.3.4.4. Discussion sur l'excitabilité corticale chez les patients bipolaires

L'étude longitudinale de l'excitabilité corticale chez ces 2 patients bipolaires présente encore une fois des profils qui semblent différents. Toutefois, ces résultats marquent une implication forte des réseaux intracorticaux dans les troubles bipolaires et suggèrent un lien de causalité entre ces déficits intracorticaux et le déséquilibre interhémisphérique observé.

Le premier patient MV semble présenter en phase D un déficit gabaergique dans l'hémisphère droit, associé à un déficit glutamatergique et une augmentation gabaergique dans l'hémisphère gauche. Ces résultats indiqueraient une dominance activatrice de l'hémisphère droit, qui pourrait être corrélée avec l'hypothèse de latéralisation des émotions. En phase M, l'observation d'un déficit aussi bien glutamatergique que gabaergique à droite et uniquement gabaergique à gauche irait dans le sens d'une dominance activatrice de l'hémisphère gauche, également cohérente avec les modifications thymiques et comportementales. Il est intéressant de noter ici l'asymétrie retrouvée en baseline. En effet, dans des cas où l'asymétrie de la baseline est inversée par rapport au seuil moteur, l'interprétation de ces mesures est vraiment délicate car une mauvaise mesure du seuil moteur pourrait suffire à engendrer des erreurs d'interprétation. Pour éviter ce risque d'erreur, l'idéal serait, en cas de RMT déséquilibrés entre les 2 hémisphères cérébraux, de réaliser une mesure de baseline avec une intensité commune supraliminaire. Malheureusement, du fait de la longueur de l'expérimentation (plus de 100 mesures par passation) nous n'avons pas pu ajouter cette mesure.

Ce problème ne s'est pas posé avec le second patient BT car il présente des RMT stables entre les différentes phases. On constate des déficits gabaergiques et glutamatergiques dans l'hémisphère droit et dans les différentes phases, alors que l'hémisphère gauche présenterait une augmentation des réseaux inhibiteurs gabaergiques en phase M opposée à une diminution excitatrice glutamatergique en phase D.

Globalement, MV souffrirait donc d'une diminution latéralisée des processus inhibiteurs, et cette asymétrie s'inverserait entre les phases M et D, alors que BT présenterait dans l'hémisphère gauche soit une diminution des mécanismes excitateurs (phase D), soit une augmentation des mécanismes inhibiteurs (phase M). Ces résultats ne nous permettent donc pas de privilégier une des 2 hypothèses opérationnelles, mais confirmerait l'existence de troubles dans les processus intracorticaux.

### 3.4. Discussion des études d'excitabilité corticale

L'effet de la dépression sur l'excitabilité corticale met en évidence l'implication des réseaux intracorticaux dans la dépression, principalement des systèmes inhibiteurs gabaergiques. L'étude de groupe des patients déprimés montre une diminution bilatérale de l'activation de ces réseaux, ainsi qu'une réduction de l'amplitude de base des PEMs par rapport au groupe contrôle. Par contre, nous n'observons pas d'asymétrie interhémisphérique, ce qui peut être dû à la grande variabilité interindividuelle et nécessiterait peut-être la constitution de sous-groupes de patients plus homogènes. En effet, l'observation longitudinale individuelle réalisée dans la seconde étude montre de nombreuses asymétries. Les données intraindividuelles ne permettent pas non plus une interprétation générale de l'asymétrie spécifique liée à la dépression. Par contre, le suivi de l'effet de la cure rTMS sur l'excitabilité semble indiquer une réelle congruence avec les bases théoriques des cures à haute ou basse fréquence. La connaissance de l'effet induit par une thérapie en cours permettrait alors d'avancer vers l'objectif de ce travail de thèse, c'est-à-dire l'adaptation des protocoles de stimulation pour chaque patient.

Enfin, le suivi de patients bipolaires dans les différentes phases thymiques semble également offrir de nouvelles perspectives. Ce type d'étude, particulièrement lourd, est rarement effectué. Pourtant, la compréhension des mécanismes neurophysiologiques impliqués pourrait également aider à la compréhension du trouble dépressif unipolaire. Les résultats des 2 patients suggèrent qu'aussi bien une inversion d'asymétrie dans le déficit gabaergique, que l'inversion d'activation des réseaux inhibiteurs et facilitateurs dans un même hémisphère, peuvent conduire à un phénotype thymique identique.

Dans les perspectives de recherche, nous suggérons qu'il serait intéressant d'ajouter une mesure des baselines des 2 hémisphères avec une même intensité supraliminaire. Cette mesure permettrait, en cas de déséquilibre important dans le seuil moteur, de comparer les baselines et s'assurer de l'absence de biais dans la détermination du seuil. La structure anatomique pouvant faire qu'une cible d'un des cortex moteurs soit dans un sillon plus profond que son équivalent controlatéral, un simple décalage dans la position ou l'orientation de la bobine pourrait engendrer de fortes différences dans les PEMs. Mais nous pouvons tout de même considérer que si la détermination du seuil moteur est réalisée sur

un site moins accessible, le maintien d'une position exacte par neuronavigation permet de stabiliser ce biais et donc de ne laisser apparaître cette différence qu'en termes de RMT.

L'interprétation des résultats nécessiterait également certaines simplifications. Nous pouvons par exemple imaginer l'utilisation d'un index d'asymétrie, correspondant à un rapport d'activation entre les hémisphères, afin d'observer rapidement l'évolution d'un éventuel déséquilibre en fonction d'un type de traitement. L'idéal serait tout de même l'élaboration d'une notion « d'excitabilité » globale mais celle-ci reste délicate du fait de l'interprétation même du terme d'excitabilité corticale. En effet, comme nous l'avons déjà énoncé, et en vue de l'étude 1, nous pourrions considérer une diminution de baseline et une augmentation des processus inhibiteurs comme une diminution d'excitabilité corticale. Elle correspondrait dans ce cas à une diminution de la réponse musculaire à une stimulation. Mais cette interprétation n'est alors plus comparable à un hypométabolisme observé en imagerie car une augmentation d'activation des réseaux inhibiteurs entrainera en imagerie une augmentation du signal.



## DISCUSSION GÉNÉRALE

---

## 1. Résumés et interprétations des principaux résultats

L'objectif de ce travail de thèse était de trouver des marqueurs objectifs des troubles de l'humeur afin d'aider à la caractérisation du phénotype clinique et à la mise en place de stratégies thérapeutiques, mais également à la compréhension pathophysiologique de ces troubles. Cette approche devrait permettre d'établir un lien entre les indicateurs psychophysiques et cliniques, et entre dimensions cliniques et hypothèses pathophysiologiques. L'étude des fonctions psychophysologiques pourrait alors présenter un intérêt dans la recherche fondamentale et appliquée.

### 1.1. Oculométrie

Nos principaux résultats en oculométrie ont dans un premier temps révélé la complexité du choix et de l'élaboration d'un paradigme optimal pour une utilisation chez le patient. Nous avons vu que les mouvements oculaires étaient sous le contrôle de réseaux neuronaux précis et distincts et qu'une simple modification d'instruction pouvait modifier les réseaux impliqués. En plus de cette variabilité et des biais méthodologiques pouvant être rencontrés dans l'étude des mouvements oculaires, l'importante variabilité interindividuelle dans une population de patients nécessitait une adaptation spécifique des paradigmes. Les premiers tests pouvaient alors être interprétés comme des tests de faisabilité de l'utilisation de ce type de tâche chez les patients atteints de troubles de l'humeur. Malgré cette variabilité, nous avons pu observer différentes variables d'intérêt relatives au déficit cognitif dans les performances saccadiques. Les patients présentaient principalement des difficultés d'inhibition de mouvements réflexes observés dans les tâches d'AS, et un taux trop élevé d'erreurs d'inhibition pourrait être prédictif de l'absence de réponse à un traitement comprenant la rTMS. Cette observation pourrait signifier une plus forte résistance et des déficits plus profonds chez les patients, répercutés sur les activations préfrontales. Malgré tout, le choix d'un paradigme mixte semble préférable par l'implication forte et durable du contrôle cognitif qu'il nécessite, permettant de révéler une certaine fatigabilité des patients. Nous nous sommes alors interrogés sur la présence de l'effet d'instruction de la tâche liée à l'utilisation de la consigne d'identification dans le paradigme mixte. En effet, une tâche d'identification permettait de rendre l'épreuve plus compréhensible pour les patients mais nous avons vu dans nos premières études que cette consigne pouvait modifier les

circuiteries impliquées en PS. Pour vérifier l'absence de masquage de déficit par cette consigne, quelques patients ont réalisé les tâches dans les 2 conditions. Les résultats n'ont pas été présentés car peu nombreux mais les performances saccadiques semblaient stables malgré la modification d'instruction. Malgré la présence de PS dans le paradigme mixte, l'absence de l'effet d'identification ne serait pas surprenante. En effet, comme nous l'avons vu avec les PS volontaires ou les AS, l'effet d'instruction s'atténue ou disparaît en fonction du degré d'implication des fonctions exécutives dans la tâche principale. L'AS active fortement le CPFDL quelle que soit l'instruction. L'effet d'identification, lié à un processus top-down, est donc en compétition avec l'activation préfrontale due à la tâche et n'est plus observé. Le choix du paradigme mixte étant basé sur le fait que ce type de tâche active de façon tonique le cortex préfrontal du fait d'un coût cognitif élevé, il est logique de ne pas retrouver cet effet d'identification dans une tâche mixte. De plus, nous avons observé que ce paradigme nous permettait de caractériser les phases maniaques chez les patients bipolaires par leur incapacité à maintenir une fixation durant un essai de non-saccade. Ce déficit dans la suppression de réponses inadéquates dans les troubles maniaques a été observé récemment (Harris et al, 2009) et pourrait être lié à un déficit fronto-striatal. Cette observation est particulièrement intéressante car même s'il existe des études portant sur les déficits liés à une phase maniaque ou dépressive, la différenciation entre les phases thymiques chez un même patient est très rarement discutée.

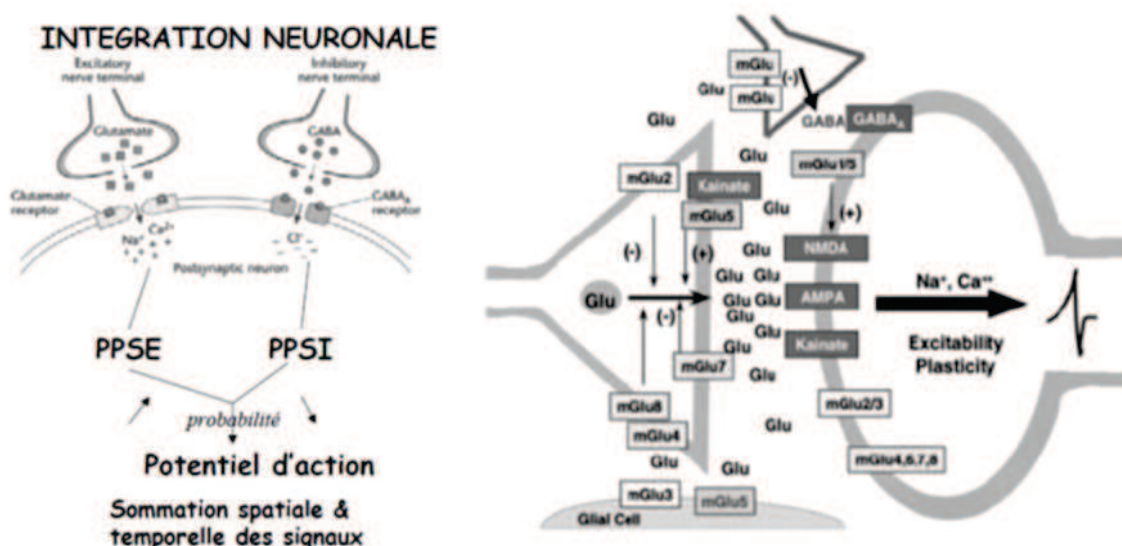
Le déficit fronto-limbique pourrait expliquer les dérèglements de contrôle émotionnel dans les troubles de l'humeur et l'utilisation d'outils neuropsychologiques impliquant fortement le cortex préfrontal semble être une piste à suivre. Ainsi l'observation de déficits fonctionnels dans une tâche de contrôle saccadique connue pour impliquer fortement le CPFDL permettrait d'observer indirectement des dysfonctionnements éventuellement latéralisés. Cette recherche de latéralisation était un des points principaux dans le choix de cette technique psychophysique. En effet, elle correspond au principal avantage qu'aurait l'oculométrie face à d'autres tests neuropsychologiques. Nous avons pu observer ainsi des asymétries plus ou moins importantes mais il est aujourd'hui impossible de déterminer un pattern général de latéralisation chez ces patients. La littérature concernant la latéralisation hémisphérique dans les troubles de l'humeur confirme ces mêmes résultats de variabilité interindividuelle. Aucun consensus n'apparaît ici possible malgré les importantes études

menées sur ce sujet. L'intérêt de l'utilisation de l'oculométrie pourrait alors se trouver renforcé par cette absence de consensus. En effet, s'il n'existe pas de latéralisation spécifique phénotypique des troubles de l'humeur, l'observation individuelle pourrait être indispensable à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique, principalement lorsque cette thérapeutique utilise des techniques agissant sur un éventuel déséquilibre de la balance cérébrale comme le fait la rTMS.

## 1.2. Excitabilité corticale

Les mesures d'excitabilité corticale effectuées grâce à la TMS et l'enregistrement des PEMs nous ont permis de voir que les patients déprimés unipolaires ou bipolaires présentaient un déficit des mécanismes intracorticaux de facilitation et d'inhibition. Les baselines, que l'on pourrait interpréter comme mesures générales de l'excitabilité à condition de considérer la réponse motrice comme reflétant directement cette excitabilité, semblent être plus souvent réduites chez les patients déprimés. Des asymétries sont observables dans les analyses intraindividuelles mais ne ressortent pas dans l'étude de groupe. Comme pour les mesures d'oculométrie, ces asymétries ne correspondraient pas à un marqueur univoque de la pathologie mais seraient propre à chaque individu.

Figure 81 : Schéma d'intégration neuronale résultant d'afférences excitatrices et inhibitrices.



Encore une fois, l'observation des données de chaque patient est nécessaire pour mieux comprendre les déficits impliqués. Le déficit de contrôle de l'humeur serait alors dû à un déséquilibre entre les processus intracorticaux excitateurs et inhibiteurs mais ces déséquilibres pourraient être de plusieurs types. Il serait alors intéressant, à partir de données contrôles, d'établir un index d'excitabilité. Cet index pourrait être élaboré plus précisément par le rapport entre les processus inhibiteurs et excitateurs. En effet, d'un point de vue neuronal, la résultante d'une stimulation correspond à une sommation temporelle et spatiale des signaux en termes de potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs (Fig.81). Le déséquilibre observé chez les patients pourrait correspondre à une asymétrie interhémisphérique fonctionnelle, engendrant un déficit du contrôle des émotions par le système limbique.

Les mécanismes impliqués dans les effets intracorticaux observés en doubles stimulations sont très complexes et leur interprétation nécessite beaucoup de prudence. Les mécanismes inhibiteurs étudiés dans cette thèse utilisent des ISI de 2 et 4 ms. Pour ces intervalles, les mécanismes inhibiteurs seraient dépendants de l'activation des récepteurs post-synaptiques GABA<sub>A</sub> maximale à 2 ms (Lambert et al, 1996), après quoi des potentiels post-synaptiques excitateurs apparaissent. Par contre, les mesures de période de silence, étudiant également des processus inhibiteurs, impliquent des récepteurs post-synaptiques GABA<sub>B</sub> (Siebner et al, 1998). Les 2 types de résultats sont donc à dissocier même s'ils restent étroitement liés. En effet, des récepteurs GABA<sub>B</sub> présynaptiques contrôleraient l'activation des interneurons inhibiteurs. L'activation de réseaux inhibiteurs GABA<sub>B</sub> entrainerait alors une diminution d'activation des réseaux GABA<sub>A</sub> et donc une désinhibition qui faciliterait le potentiel d'action. Cette désinhibition serait plutôt observée sur des ISI plus long, c'est-à-dire lors de l'activation de l'inhibition intracorticale tardive (LICI). Ceci illustre principalement le fait que tous ces mécanismes résultent d'activations chimiques spécifiques mais restent indissociables dans l'interprétation générale. L'activation finale va dépendre de la compétition ou de la coopération de ces processus. Ainsi lorsque l'inhibition intracorticale précoce (SICI) arrive en fin d'activation (environ 5 ms), la superposition avec la facilitation intracorticale va faire que cette dernière sera impliquée (Ziemann et al, 2006).

Les modifications observées dans les troubles psychiatriques sont souvent interprétées comme des déficits d'inhibition corticale mais nous ne pouvons affirmer sur la seule base des mesures en double stimulation si la diminution voire la disparition d'un mécanisme inhibiteur est simplement lié à un déficit gabaergique, à une augmentation excitatrice ou à l'addition de ces 2 dysfonctionnements. Nous avons essayé de conserver les différentes hypothèses afin de respecter ces différentes possibilités, et la prise en compte d'autres mesures (RMT, Baseline, CSP) permet également de repérer plus précisément la nature du déficit.

Nous proposons ainsi que les mesures d'excitabilité associées à celle des performances cognitives pourraient être un indicateur supplémentaire des processus pathophysiologiques en cause.

## 2. Lien entre excitabilité corticale et performances en oculométrie

Dans cette partie, nous avons analysé les résultats obtenus en oculométrie et en excitabilité corticale dans le but de pouvoir proposer une interprétation plus intégrée et donc plus puissante des déficits observés. De plus, du fait de l'absence de consensus sur la notion même d'excitabilité, l'observation d'une diminution des performances en oculométrie parallèlement à des modifications de l'excitabilité intracorticale pourrait nous donner un indice pour interpréter les modifications métaboliques et fonctionnelles en cause dans les troubles de l'humeur.

### 2.1. Intérêt d'une interprétation commune des 2 mesures

Si nous replaçons nos études dans leurs contextes théoriques avec les hypothèses posées préalablement, nous avons pour but d'observer (1) indirectement la capacité d'activation du CPFDL de façon latéralisée grâce à l'oculométrie, et (2) l'activation de processus neurochimiques intracorticaux du cortex moteur avec l'excitabilité. Ces 2 types de mesures étaient choisis pour les indications indirectes qu'elles fournissent sur le métabolisme préfrontal (CPFDL) chez les patients souffrant de troubles de l'humeur, troubles pour lesquels l'implication de cette zone du cortex préfrontal est désormais admise. Notre point d'intérêt central est donc le cortex préfrontal. Le dysfonctionnement de cette région cérébrale dans les troubles de l'humeur, bien qu'il soit aujourd'hui démontré et accepté dans la littérature, n'est cependant pas clairement expliqué. Nous avons vu dans ce cadre que deux hypothèses de latéralisation des processus émotionnels semblaient expliquer le lien entre déficit préfrontal et trouble de l'humeur. Ces hypothèses s'opposent malgré tout sur la latéralisation du déficit éventuel dans la dépression, l'hypothèse de la valence émotionnelle privilégierait un déficit de l'hémisphère gauche alors que l'hypothèse de dominance de l'hémisphère droit mettrait en cause ce dernier, donc un dysfonctionnement droit ou bilatéral. Quoi qu'il en soit, un nouveau paramètre vient s'ajouter au point commun de ces études, il s'agit de la cure rTMS ciblant actuellement le CPFDL afin de rééquilibrer une balance interhémisphérique qui serait en défaveur de l'hémisphère gauche. Il serait donc déterminant de comprendre, si les déficits cognitifs sont latéralisés, quels processus neurochimiques pourraient être impliqués dans ce dysfonctionnement. L'association d'une mesure psychophysique et d'une mesure neurophysiologique pourrait permettre de

répondre à cette question. Quel que soit le processus, la rémission d'un épisode dépressif semble associée à une récupération fonctionnelle en termes de performances cognitives (psychophysique) et de modifications neurophysiologiques (excitabilité corticale).

Dans cette partie, nous allons présenter brièvement les résultats de quelques patients qui ont pu participer aux 2 mesures afin de discuter le lien pouvant les unir.

## 2.2. Patients et résultats

Nous allons reprendre les résultats déjà présentés précédemment mais en les présentant en parallèle, afin de mieux repérer si une interprétation commune est possible entre les différents tests. Nous allons nous intéresser aux patients bipolaires qui ont été évalués sur les 3 phases thymiques, ainsi qu'à un patient unipolaire inclus dans le PHRC.

### 2.2.1. Patients bipolaires

#### - Patient MV

En oculométrie, MV a passé le paradigme mixte comprenant les AS, les NS et les PS. Nous avons observé des latences très courtes chez ce patient aussi bien en PS qu'en AS. L'analyse des erreurs montrait des taux élevés d'erreurs d'inhibition en AS dans les 3 phases mais nous avons observé une très forte augmentation des erreurs en NS dans la phase maniaque. Dans cette même phase, les taux d'erreurs en NS et AS semblaient supérieurs dans le CVD (CPFDL gauche). Par contre en phase dépressive, pour des taux d'erreurs identiques, les rares latences mesurables sont supérieures après présentation du stimulus (Cue) dans le CVG, donc pour une saccade dans le champ visuel droit et donc lié au déclenchement par l'hémisphère gauche.

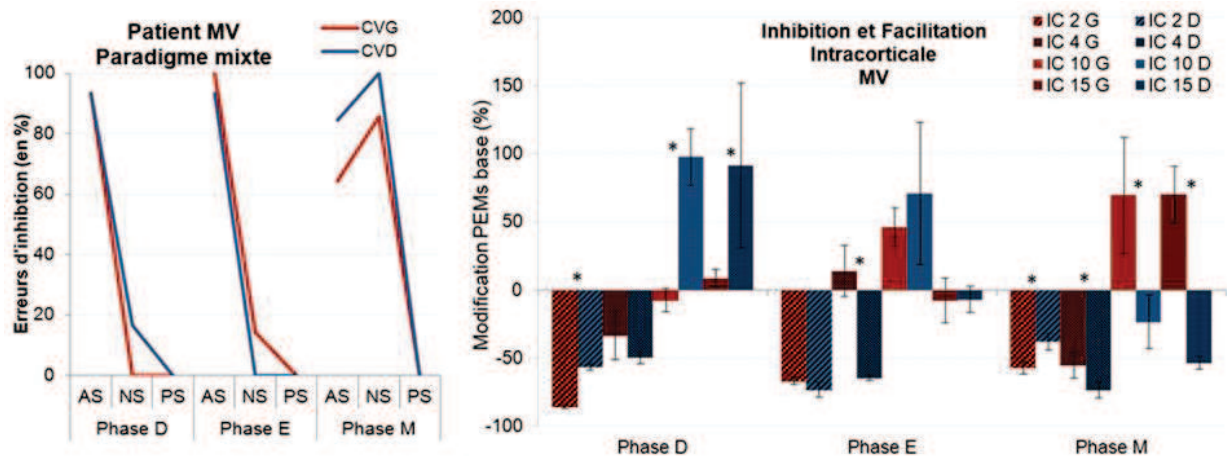
Les mesures d'excitabilité corticale présentaient en phase dépressive (D) et maniaque (M), une inversion des effets et des asymétries. Pendant la phase D, les réseaux inhibiteurs dominaient dans l'hémisphère gauche alors que les réseaux facilitateurs dominaient dans l'hémisphère droit d'où la dominance hémisphérique droite. La phase M était associée à une diminution de facilitation de l'hémisphère droit non retrouvée dans l'hémisphère gauche, alors que les 2 hémisphères présentaient une diminution des mécanismes inhibiteurs. Le



déséquilibre serait donc plus important dans l'hémisphère droit, où les mécanismes inhibiteurs seraient dominants.

L'interprétation des résultats en oculométrie aux vues des mécanismes neurophysiologiques révélés par l'excitabilité pourrait mettre en évidence le lien entre les réseaux inhibiteurs gabaergiques et les capacités d'inhibition des mouvements oculaires.

Figure 82 : Rappel des données de MV en oculométrie et excitabilité corticale.



En effet, la diminution d'inhibition intracorticale bilatérale dans la phase M pourrait être impliquée dans le manque de contrôle saccadique observé. Comme l'hémisphère droit présente en parallèle un déficit dans les processus facilitateurs contrairement à l'hémisphère gauche, ceci pourrait expliquer la légère asymétrie en termes d'erreurs pour le CVD. L'hémisphère gauche ne présentant pas de déficit facilitateur mais un déficit gabaergique, le contrôle des mouvements oculaires pourrait être plus fortement déficitaire dans cet hémisphère.

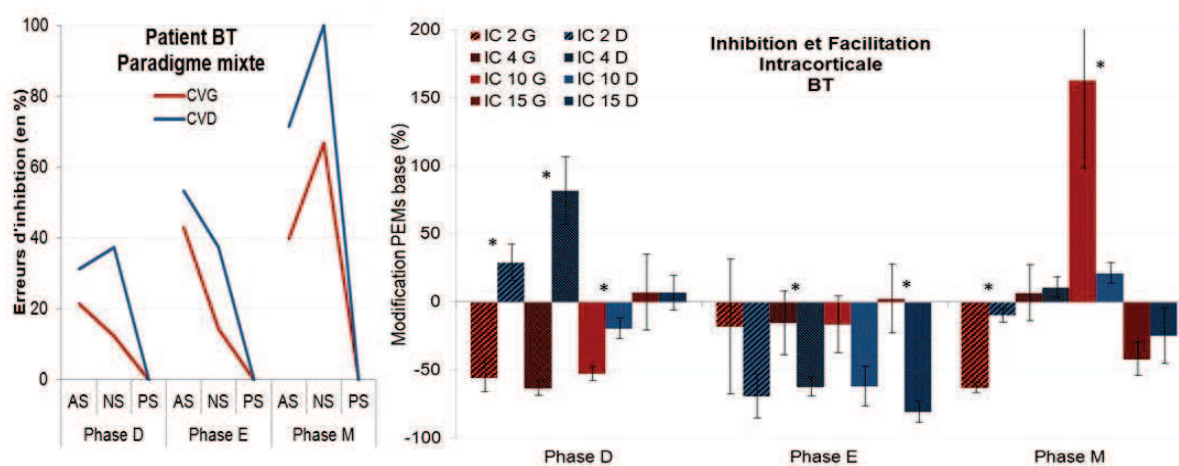
- Patient BT

Ce second patient bipolaire a également passé les tests d'oculométrie avec le paradigme mixte. L'analyse des erreurs d'inhibition montre une augmentation des erreurs lorsque le stimulus est présenté dans le CVD par rapport au CVG. De plus, la tâche de NS entraîne un taux d'erreur beaucoup plus élevé lorsque ce patient est en phase maniaque.

Ces mesures en excitabilité démontraient une certaine stabilité dans les seuils moteurs, augmentés dans l'hémisphère gauche, entre les différentes phases. De plus, malgré un seuil élevé et donc l'utilisation d'intensités plus importantes, la baseline gauche était fortement

réduite dans les phases D et M. Nous avons résumé les mesures intracorticales par des déficits aussi bien gabaergiques que glutamatergiques dans l'hémisphère droit quelle que soit la phase thymique, associés à une augmentation des réseaux inhibiteurs dans l'hémisphère gauche en phase M, ou une réduction glutamatergique en phase D.

Figure 83 : Rappel des données de BT en oculométrie et excitabilité corticale.



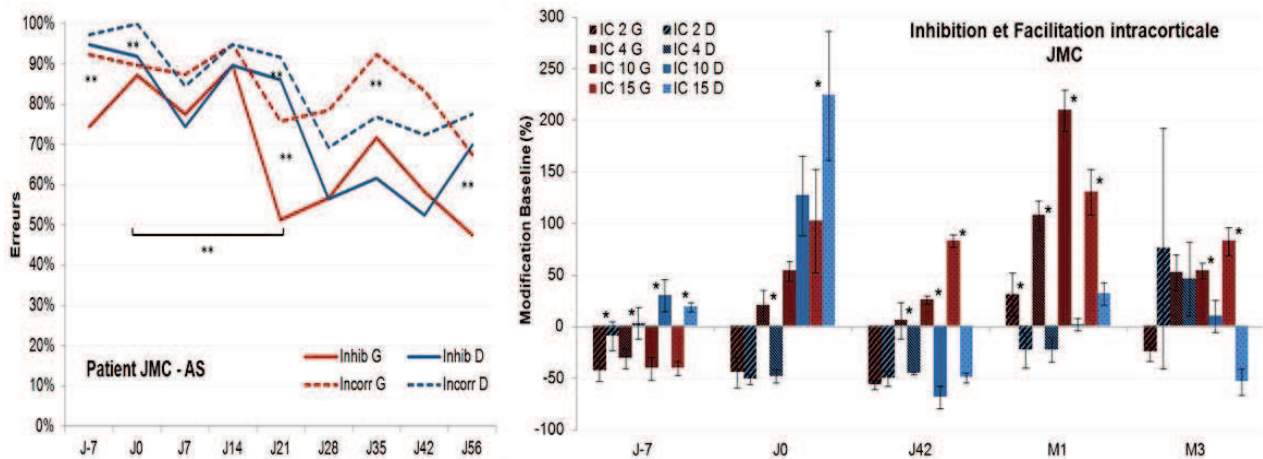
L'observation des graphiques présentés dans la figure 83 tend à impliquer les asymétries interhémisphériques dans l'interprétation d'une corrélation entre les mesures. La phase E présente moins d'asymétries que ce soit en oculométrie ou en excitabilité corticale. La phase D présente une disparition des mécanismes inhibiteurs principalement dans l'hémisphère droit, ce qui suggère une dominance de cet hémisphère. Les erreurs en oculométrie sont principalement en défaveur de l'hémisphère gauche, ce qui pourrait correspondre à une diminution des performances moins importante dans l'hémisphère dominant. Cette dominance est représentée dans la phase D aussi bien par le déséquilibre des mécanismes intracorticaux, que par les seuils moteurs et les baselines.

En phase M, nous observons une diminution des mécanismes intracorticaux dans l'hémisphère droit et une augmentation de ces derniers dans l'hémisphère gauche, principalement en termes d'inhibition. La figure 83 nous montre également que par rapport aux autres phases, la facilitation pour l'IC10 est supérieure dans l'hémisphère gauche. C'est ce même hémisphère qui va induire une dominance des erreurs (CVD) en oculométrie. Encore une fois, nous avons une cohérence entre l'hémisphère dominant en excitabilité et en oculométrie, un hémisphère gauche déficitaire en excitabilité (RMT, baseline, mécanismes intracorticaux) et en oculométrie (erreurs dans le CVD).

2.2.2. Patient PHRC : JMC

Le patient JMC est un patient déprimé unipolaire suivi dans le cadre du PHRC. Le suivi de JMC en oculométrie montrait des effets assez surprenants en termes de performances. L'administration de rTMS basse fréquence inhibitrice sur le CPFDL droit améliorait ses performances alors que la rTMS haute fréquence excitatrice à gauche diminuait ses performances pour cet hémisphère.

Figure 84 : Rappel des données de JMC en oculométrie et excitabilité corticale



Les mesures d'excitabilité de baseline et RMT démontraient un effet opposé à celui de la stimulation sur l'hémisphère controlatéral. Cette communication interhémisphérique n'est pas particulièrement surprenante car elle correspond aux observations au niveau du cortex moteur ainsi qu'aux principes utilisés dans le choix des protocoles de stimulation rTMS. En effet, si le choix est d'inhiber l'HD ou d'exciter l'HG pour rétablir un équilibre, ceci sous-entend qu'une inhibition du cortex droit pourrait permettre une réactivation du gauche. Malgré tout, comme nous l'avons expliqué précédemment, cette interprétation ne peut être suffisante car la même asymétrie est retrouvée en termes de seuil moteur et de baseline, l'évolution de ces mesures pourrait alors être juste liée aux intensités utilisées.

L'observation des effets intracorticaux associés aux performances en oculométrie dans la tâche d'AS est intéressante. Nous avons vu que la mesure d'excitabilité à J0 semblait indiquer une amélioration des processus inhibiteurs et facilitateurs intracorticaux, voire une suractivation des processus facilitateurs dans l'HD. Pourtant, les performances en AS n'étaient pas améliorées. A J42, la rTMS inhibitrice à droite a entraîné une disparition de l'effet facilitateur dans cet hémisphère, et les performances en AS sont améliorées. Après

administration de rTMS excitatrice à gauche, les mécanismes facilitateurs remplacent l'inhibition intracorticale dans cet hémisphère et les performances en oculométrie sont altérées. Ces résultats suggèrent une interprétation plus simple dans l'implication des réseaux en oculométrie mais également en lien avec la cure rTMS. JMC présentait à J0 un excès de facilitation intracorticale dans l'hémisphère droit. D'autre part, l'hémisphère droit semblerait impliqué dans les processus d'anxiété (Williams, 1992). Cette augmentation de facilitation pourrait alors être en lien avec l'importance des symptômes anxieux de ce patient. La cure rTMS basse fréquence sur le CPFDL droit aurait un effet inhibiteur sur les réseaux facilitateurs glutamatergiques alors que la rTMS haute fréquence sur le CPFDL gauche diminuerait l'inhibition intracorticale et augmenterait les mécanismes de facilitation. Les erreurs d'inhibition pourraient alors être reliées à un excès d'activation des processus facilitateurs, ce qui provoquerait un déficit de contrôle dans les mouvements oculaires.

### 2.3. Discussion des liens entre les outils de mesure et les troubles de l'humeur

L'observation couplée des résultats en excitabilité corticale et en oculométrie mettrait en évidence plusieurs types de liens entre ces mesures. D'un point de vue général, le déséquilibre dans les processus intracorticaux est omniprésent dans les troubles de l'humeur et associé à des baisses de performances cognitives. Les déficits peuvent être de plusieurs types. La perte de contrôle saccadique pourrait être associée à une réduction d'activation gabaergique, ou à un excès d'activation des mécanismes facilitateurs glutamatergiques. De plus, le déséquilibre entre les réseaux gabaergiques et glutamatergiques peut engendrer une dominance hémisphérique. Dans ce type de cas, l'hémisphère majoritairement déficitaire serait moins performant lors de tâches cognitives.

L'observation de ces différentes mesures, même si elle est complexe du fait du nombre important de variables impliquées, pourrait dans certains cas comme nous venons de le voir avec le patient JMC, permettre de mieux comprendre l'effet d'un traitement mais également les conséquences de ces effets en termes cognitifs. Cette approche permet ainsi de faire un lien entre les manifestations cliniques du trouble de l'humeur évaluées par des échelles standardisées, et les performances cognitives ou activations neurophysiologiques plus objectives. La corrélation de ces résultats présente le lien existant entre émotion, cognition et fonctionnement neuronal.

### 3. Discussion générale des différents résultats

Malgré l'absence d'un profil 'type' pouvant caractériser ces pathologies, nous avons observé en oculométrie une augmentation des erreurs d'inhibition allant parfois jusqu'à l'incapacité totale d'inhiber un mouvement réflexe, ainsi que la production de saccades hypométriques. En parallèle, les mesures d'excitabilité corticale ont démontré la présence de déficits dans les processus intracorticaux pouvant être responsable du déséquilibre neurofonctionnel.

L'observation couplée des résultats oculométriques et neurophysiologiques peut nous aider dans la compréhension des mécanismes induisant une diminution des performances cognitives. Ces résultats pourraient suggérer plus globalement qu'un déficit dans les processus inhibiteurs intracorticaux pourrait être responsables des erreurs d'inhibition, et les déficits de facilitation impliquant les réseaux glutamatergiques engendreraient plutôt des déficits de production, observables à travers les hyposaccades (saccades incorrectes).

La figure 85 (d'après Munoz & Everling, 2004) correspond à un des modèles de contrôle des mouvements oculaires les plus précis à l'heure actuelle. Ce schéma met en évidence les différentes circuiteries impliquées et l'importance des réseaux inhibiteurs et excitateurs. Nous pouvons voir que les réseaux inhibiteurs peuvent avoir un rôle activateur sur une structure par l'inhibition d'un réseau inhibiteur (désinhibition). Ce type de processus rend néanmoins délicate l'interprétation des déficits observés. Même en connaissant le rôle inhibiteur ou exciteur du circuit apparaissant déficitaire, les cascades d'activation peuvent faire, par exemple, qu'un déficit exciteur afférent aux neurones gabaergiques engendrera une diminution d'activation de ces neurones inhibiteurs, ou à l'inverse, qu'un déficit inhibiteur, de par la succession de synapses inhibitrices, peut engendrer un déficit d'excitation. Quoi qu'il en soit, un déficit dans la transmission intracorticale va engendrer des déséquilibres qui vont permettre à un type de processus ou à un hémisphère d'être dominant.

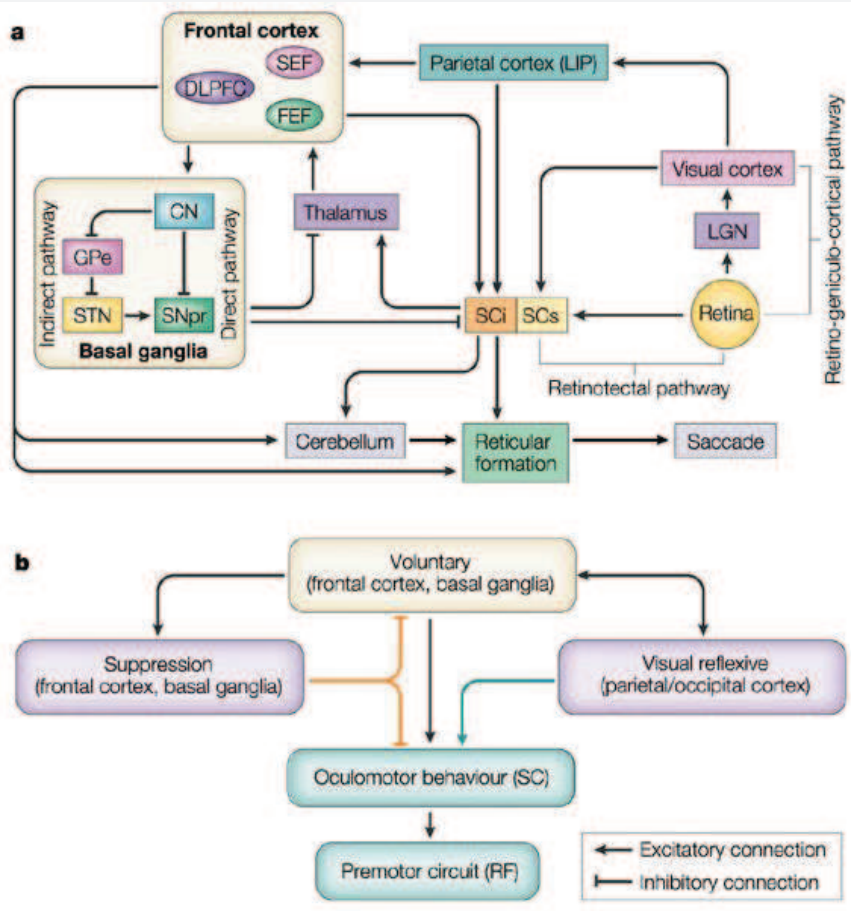
Comme nous l'avons vu dans les études menées en excitabilité, le déséquilibre peut entraîner une dominance hémisphérique ou la dominance d'un processus facilitateur ou inhibiteur de façon bilatérale.

Figure 85 : Circuiterie neuronale du contrôle des mouvements oculaires. D'après Munoz & Everling, 2004.

Les données de littératures (lésions, comportemental, imagerie fonctionnelle, neurophysiologie et neuroanatomie) ont permis d'identifier de nombreuses aires cérébrales impliquées dans le contrôle d'une fixation visuelle et des mouvements oculaires. Ces régions correspondent entre autres : à des aires corticales, aux ganglions de la base, au thalamus, au colliculus supérieur, à la formation réticulée, et au cervelet.

Une entrée visuelle arrive depuis la voie rétinogéniculocorticale sur le cortex visuel primaire et depuis la voie rétinotectale sur les couches superficielles du colliculus supérieur.

L'information visuelle est traitée à travers de nombreuses aires visuelles extrastriées avant d'influencer l'action par les structures motrices. L'aire intrapariétale



latérale (LIP) située dans le cortex pariétal postérieur correspond à l'interface entre les traitements sensoriels et moteurs. Le LIP projette aussi bien sur les couches intermédiaires du CS que sur les aires corticales frontales oculomotrices (dont FEF, SEF, DLPFC). Le FEF est connu pour son rôle crucial dans l'exécution de saccades volontaires, le SEF pour la prise de décision endogène et le séquençage des saccades. Le CPFDL est impliqué dans les fonctions exécutives comme la mémoire de travail spatiale et la suppression de de réponses réflexes automatiques. Toutes ces régions frontales vont elles-mêmes projeter sur le CS, nœud vital dans le circuit prémoteur où les signaux corticaux et sous-corticaux convergent et sont intégrés. Les FEF, SEF et CS projettent directement vers la formation réticulée pontique paramédiane afin d'apporter la stimulation nécessaire au circuit prémoteur saccadique, i.e. l'initiation ou la suppression de la saccade. Les aires corticales frontales oculomotrices projettent également sur le noyau caudé (NC), qui projette des neurones gabaergiques par voie directe sur la substance noire pars reticulata (SNpr). Les neurones de la SNpr forment la principale source de sortie du circuit des ganglions de la base. Ils contiennent du GABA et projettent sur les couches intermédiaires du CS et sur le noyau du thalamus qui projette sur le cortex frontal. Les afférences corticales sur la voie directe conduisent à une désinhibition du CS et du thalamus suite au passage des signaux à travers 2 synapses inhibitrices. Il existe aussi une voie indirecte via les ganglions de la base dans laquelle un groupe distinct de neurones GABA dans le NC projettent vers un segment externe du globus pallidus (GPe). Les neurones GABA du GPe projettent alors sur le noyau subthalamique (STN). Les neurones du STN envoient des projections excitatrices sur les neurones de la SNpr, qui en retour projettent sur le CS et le thalamus. Les afférences corticales sur la voie indirecte mènent à une inhibition du CS et du thalamus suite au passage des signaux à travers 3 synapses inhibitrices.

SC : Colliculus supérieur (CS) ; SCi : couches intermédiaires du CS ; SCs : Couches superficielles du CS ; LIP : aire intrapariétale latérale ; FEF : Frontal Eye Field ; SEF : Supplementary Eye Field ; DLPFC : Cortex Prefrontal Dorsolateral (CPF DL) ; CN : Noyau Caudé (NC) ; SNpr : Substance Noire pars reticulata ; GPe : Globus Pallidus externe ; STN : Noyau subthalamique ; LGN : Noyau géniculé latéral.

C'est alors ce déséquilibre qui pourra être observé aussi bien en excitabilité qu'en oculométrie. Dans ce dernier cas, nous pouvons réinterpréter les résultats obtenus en oculométrie en estimant que plus qu'un déficit inhibiteur, une dominance excitatrice pourrait être associée à une diminution du contrôle oculomoteur et donc à des erreurs d'inhibition. A l'inverse, la dominance des réseaux inhibiteurs sur les réseaux facilitateurs pourrait réduire la capacité à produire une saccade correcte et engendrerait une saccade hypométrique.

Si l'on prend en compte les observations cliniques, nous pourrions émettre l'hypothèse, dans une perspective « Jacksonienne » que la dépression serait caractérisée par des symptômes positifs et négatifs reflétant respectivement soit un excès, soit un déficit d'activation. Ainsi, comme nous l'avons vu avec le patient JMC qui présente d'importants troubles anxieux, ce symptôme pourrait être considéré comme positif car il correspond en quelque sorte à un fonctionnement excessif des perceptions normales. Il en est de même pour l'irritabilité, l'agitation (souvent associée à l'anxiété), la tachyphémie ou encore la tachypsychie, ces derniers symptômes étant retrouvés dans les phases maniaques des patients bipolaires ou dans les états mixtes.

De ce point de vue, états maniaques ou mixtes et états dépressifs correspondraient à un processus physiopathologique commun plus qu'opposé, étayant la proposition de J. Delay d'y voir les manifestations d'une hyperthymie fondamentale.

A l'inverse, l'effondrement dépressif de l'humeur, l'anhédonie ou le ralentissement idéatoire et sensorimoteur, pourraient alors correspondre à des symptômes négatifs. Dans ce cas, il serait nécessaire de vérifier si les symptômes positifs ne pourraient pas être liés à une dominance excitatrice et les symptômes négatifs au contraire à un déficit d'activation, ou une dominance inhibitrice. Du point de vue de l'oculométrie, les symptômes de types positifs pourraient alors être associés à l'instabilité et le déficit de contrôle observé en NS alors que les symptômes négatifs pourraient être représentés par un ralentissement et la production d'hyposaccades. La présence systématique d'erreurs d'inhibition en AS pourrait alors être expliquée soit par un déficit de contrôle, soit par une suractivation d'un mouvement réflexe.

La compréhension précise de ces mécanismes, qu'ils soient intra- ou inter- hémisphériques, nécessite des investigations spécifiques et ouvrent donc de nouvelles perspectives.

## 4. Perspectives

### 4.1. Poursuite des suivis de patients

Dans un premier temps, les études présentées dans cette thèse ont permis l'élaboration d'un paradigme mixte d'oculométrie permettant l'observation de déficits dans les troubles de l'humeur que nous appellerons SPAN (Saccades Pro-, Anti- et Non-). Ce paradigme est actuellement utilisé pour suivre les performances de différents types de patients. Nous suivons ainsi des patients traités par rTMS aussi bien au long d'une cure qu'en observation phasique avant et après une séance en théta-burst (présenté plus bas). Ce type de suivi s'élargit à d'autres populations de patients qui pourraient présenter des déficits similaires tels que les enfants hyperactifs (TDAH) ou des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de TOC, avant et après implantation d'électrodes cérébrales profondes.

Malgré toutes les données de littérature sur les mouvements oculaires, il serait intéressant et utile d'étudier les activations liées à la production de ces saccades dans notre paradigme SPAN. La comparaison des activations cérébrales lors d'essais corrects ou d'erreurs et dans les 3 types de saccades (AS, PS, NS) nous permettrait de cibler plus précisément les déficits neurophysiologiques sous-jacents. De plus, nous pourrions caractériser la communication interhémisphérique dans les tâches d'AS et la comparer au modèle de boucle neuronale que nous avons proposé (Fig. 17), ainsi que l'activation frontale controlatérale en PS et NS. La compréhension de tous ces mécanismes pourrait alors permettre de déterminer les sites de stimulation rTMS optimum pour chaque patient.

Pour avancer dans ce sens, différents projets de recherche ont été élaborés. Certaines études se sont déjà intéressées à ces types de recherches mais elles restent relativement rares par rapport à l'augmentation constante du nombre de publications portant sur la TMS. Aujourd'hui, PubMed répertorie plus de 6200 articles relatifs à la TMS, le premier ne datant que de 1987.

### 4.2. Couplage EEG et oculométrie

Dans un premier temps, un couplage EEG-Oculométrie va permettre d'observer ces activations cérébrales au cours de la passation du paradigme SPAN. Mené chez des sujets contrôles et des patients, il permettra d'observer le décours temporel des activations et



d'identifier les anomalies liées aux différents types d'erreurs. La recherche de publications sur PubMed portant sur les mots clés « DLPFC, EEG et antisaccade » ne propose qu'un article étudiant les performances oculomotrices chez des patients schizophrènes (McDowell & Clementz, 2001). Il est donc important de focaliser les recherches sur l'activation du CPFDL lors de tâches oculométriques grâce à des techniques d'EEG afin de valider notre paradigme SPAN comme outil de suivi des troubles psychiatriques.

#### 4.3. Couplage TMS et oculométrie

Le second projet correspond au couplage TMS-Oculométrie. Dans ce cadre, la TMS est utilisée comme outil d'investigation cognitif, elle va en effet permettre une interruption d'un réseau neuronal sur un site choisi et offre une excellente résolution temporelle. Ce couplage permettrait de tester par exemple les performances en AS suite à une stimulation du CPFDL précédant de quelques millisecondes l'apparition du stimulus. Ce type de mesure permet d'observer et de cartographier les différentes zones corticales impliquées dans une tâche cognitive et leurs dimensions temporelles en mimant une lésion cérébrale. Seulement 3 études récentes sont référencées dans PubMed sur les termes « DLPFC, TMS, antisaccade ». Elles ont permis une première exploration temporelle des activations préfrontales nécessaires à l'exécution de saccades correctes (Pierrot-Deseilligny et al, 2005 ; Müri & Nyffeler, 2008 ; Nagel et al, 2008).

Ces études ont démontré que l'implication du CPFDL dans l'exécution d'AS correctes était perturbée lorsque la stimulation TMS était appliquée en amont de l'apparition du Cue. Plus précisément, l'interruption du réseau 100 ms avant présentation du stimulus augmenterait les erreurs d'inhibition. Il serait alors intéressant d'élargir la fenêtre temporelle d'exploration et d'observer précisément l'effet de la stimulation du CPFDL gauche ou droit lors de la présentation du Cue dans l'hémichamp visuel controlatéral.

#### 4.4. Couplage TMS et EEG associé l'oculométrie

L'utilisation couplée de la TMS et de l'imagerie devient un axe de recherche important en neurophysiologie. Nous proposons donc un projet de recherche couplant la TMS à l'EEG, qui peut offrir 2 types d'observations. D'un point de vue thérapeutique, le couplage de la rTMS avec l'EEG pourrait permettre un suivi 'on-line' de la diffusion de la stimulation, comme le

contrôle de l'effet d'excitation ou d'inhibition d'un hémisphère sur l'hémisphère controlatéral. Si certains patients présentent des déficits interhémisphériques ou intracorticaux, l'effet engendré pourrait ne pas correspondre à l'effet désiré. Rappelons que les protocoles de stimulation actuels ont pour objectif de rééquilibrer la balance interhémisphérique, principalement en activant l'hémisphère gauche directement ou indirectement. Seulement, les effets d'une cure excitatrice à gauche ne semblent pas correspondre systématiquement à une inhibition de l'hémisphère droit, et inversement, l'inhibition de l'hémisphère droit ne permet pas toujours une réactivation gauche (Knoch et al, 2006 ; Bajwa et al, 2008). Il serait donc intéressant de suivre les effets produits dans des régions distantes et voir si des corrélations sont retrouvées avec les déficits neurochimiques mesurés en excitabilité corticale.

L'utilisation cognitive de ce couplage fait intervenir l'oculométrie. Elle correspond donc à une association entre TMS-EEG-Oculométrie. La recherche d'article sur PubMed portant sur « TMS, EEG, oculometry » ne nous donne aucune référence. Nous voudrions utiliser cette technique d'étude dans le même cadre que le couplage TMS-oculométrie présenté précédemment tout en ajoutant l'observation métabolique par l'EEG. Nous pourrions alors voir si l'impulsion TMS se propage dans d'autres réseaux neuronaux qui pourraient être impliqués dans la boucle fonctionnelle nécessaire à la réalisation de différentes tâches oculométriques.

#### 4.5. Intérêts et objectifs des couplages

Ce type de recherche est prometteur comme l'observent Barr et collaborateurs (2009) dans une étude en EEG menée chez des sujets avant et après une séance de rTMS haute fréquence sur le CPFDL. Les auteurs retrouvent après stimulation rTMS une augmentation importante des oscillations gamma dans les régions frontales pendant la réalisation d'une tâche cognitive (Fig. 86). Les oscillations  $\gamma$  seraient augmentées lors de la réalisation de tâches cognitives coûteuses et corrèleraient avec les niveaux de performances (Cho, Konecky & Carter, 2006). Certains auteurs ont suggéré que ces oscillations correspondraient à l'activation d'interneurones gabaergiques, et que ces neurones GABA du CPFDL contribueraient à la génération et à la synchronisation des neurones pyramidaux dans les épreuves de mémoire de travail (Wang & Buzsaki, 1996 ; Traub et al, 2004). L'augmentation

de la transmission inhibitrice gabaergique serait cohérente avec les données de Daskalakis et collaborateurs (2006) qui observaient une augmentation de la CSP ( $GABA_B$ ) après rTMS à haute fréquence, maximale pour des fréquences de 20 Hz. L'étude de Barr et collaborateurs ne démontre de modifications que dans les régions frontales et dans les fréquences  $\gamma$ , les fréquences  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  et  $\beta$  ne présentant pas de changement d'activation. La rTMS à haute fréquence ayant justement démontré qu'elle pouvait permettre une amélioration de performances cognitives (Little et al, 2000 ; Sparing et al, 2001 ; Martis et al, 2003 ; O'Connor et al, 2005), nous retrouvons donc un lien entre performances cognitives, activité  $\gamma$  dans le CPFDL et rTMS haute fréquence.

Cette étude récente présente l'intérêt de l'utilisation de l'EEG, idéale pour l'investigation temporelle des activations corticales et apportant en plus des informations en terme de potentiels évoqués positifs ou négatifs. L'observation des oscillations permettrait de plus d'identifier l'efficacité des réseaux inhibiteurs, efficacité que l'on pourrait alors comparer aux données obtenues en excitabilité corticale. Les dysfonctionnements cognitifs, métaboliques et thymiques semblent converger vers une implication de ces interneurons gabaergiques. Si les études de couplage permettent une identification précise des différents réseaux neuronaux impliqués dans nos mesures et dans les différents protocoles de stimulation, nous pourrions aisément réaliser les tests d'oculométrie et d'excitabilité chez chaque patient, et ainsi guider les praticiens dans le choix d'un protocole de stimulation rTMS.

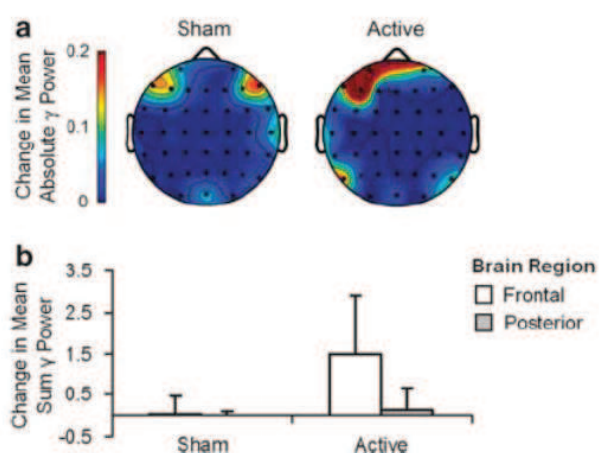


Figure 86 : D'après Barr et al, 2009. (a) Illustration topographique des modifications moyennes absolues (post rTMS-pré rTMS) dans l'activité  $\gamma$  pendant tâche de mémoire de travail après rTMS active ou placebo.

*Les modifications maximales sont retrouvées après rTMS active dans les régions frontales.*

(b) Modification moyenne des activités  $\gamma$  dans les électrodes frontales (FPZ + FP1 + FP2 + AF3 + AF4) vs postérieures (OZ + O1 + O2 + PO3 + PO4) dans la tâche de rappel après rTMS active et placebo.

*Barres d'erreurs : erreur standard.*

Aujourd'hui, en plus des recherches sur les stimulations basses ou hautes fréquences latéralisées qui étaient basées sur les fondements théoriques de l'utilisation de la rTMS thérapeutique, de nouveaux protocoles sont imaginés et testés. Nous avons parlé de la possibilité d'associer les protocoles basse et haute fréquence en stimulation bilatérale (Hausman et al, 2004 ; Fitzgerald et al, 2006b) ou de stimuler bilatéralement avec des hautes fréquences (Loo et al, 2003). Ces recherches remettent indirectement en question l'asymétrie systématique en défaveur de l'hémisphère gauche dans les troubles dépressifs.

Actuellement de nouveaux types de stimulation apparaissent, la principale étant l'utilisation de la rTMS en théta-burst (TBS). La TBS consiste à administrer des trains de stimulation de très haute fréquence (50 Hz), eux-mêmes distribués selon une certaine fréquence (Fig. 87).

Cette technique de stimulation, proposée en 2005 par Huang et collaborateurs, aurait pour intérêts un effet plus important et durable avec l'utilisation d'intensités plus faibles et des séances de stimulations beaucoup plus courtes (Huang et al, 2005). Les mécanismes impliqués ne sont pas clairement identifiés mais correspondraient à des effets de type LTP et LTD ainsi qu'à l'intervention de processus inhibiteurs avec une modulation gabaergique.

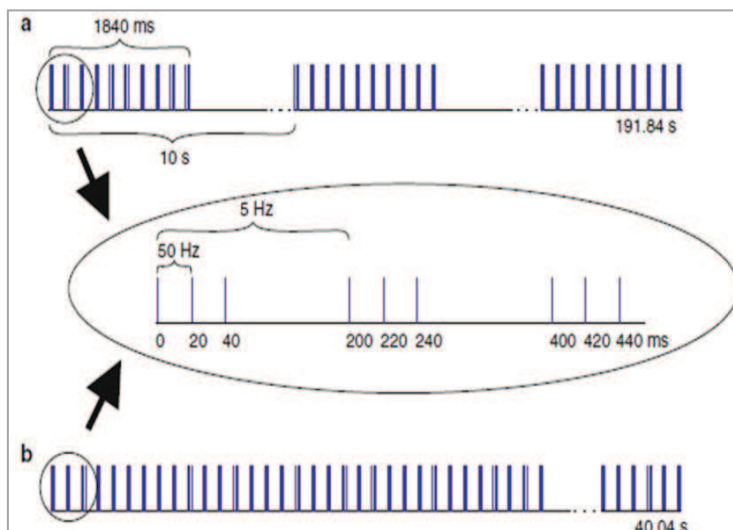


Figure 87 : Différentes modalités de stimulation théta-burst (TBS). D'après Cardenas-Morales et al, 2010.

(a) TBS intermittente (iTBS). (b) TBS continue (cTBS). Le modèle consiste à délivrer 3 pulsations à 50 Hz toutes les 200 ms, simulant un rythme théta. En iTBS, 10 'rafales' sont groupées et répétées toutes les 10 secondes, pour une durée totale de 191,84 s résultant à 20 trains et 600 pulsations. En cTBS, 200 'rafales' sont délivrées sans interruption pour une durée totale de 40,04 s résultant à 600 stimulations.

La TBS pourrait alors agir sur les réseaux glutamatergiques en modulant l'activité des récepteurs NMDA et AMPA par des mécanismes de potentialisation ou de dépression à long terme, prouvés par administration d'agoniste ou d'antagoniste NMDA (Huang et al, 2007 ; Teo et al, 2007), mais elle aurait également des effets sur les systèmes gabaergiques (Huang

et al, 2005 ; Talelli et al, 2007 ; Suppa et al, 2008). L'implication des réseaux inhibiteurs a également été démontrée avec les protocoles de rTMS 'classiques' mais elle présente une variabilité plus importante dans les études (Pascual-Leone et al, 1998 ; Wu et al, 2000 ; Fitzgerald et al, 2002, 2006 ; Daskalakis et al, 2006). Cette intervention des réseaux inhibiteurs dans la modulation neuronale n'est pas surprenante si l'on reprend les travaux montrant qu'un amorçage électrique 200 ms avant une stimulation haute fréquence diminuait l'efficacité des synapses inhibitrices (Diamond et al, 1988). Un intervalle de 200 ms entre les stimulations, soit 5 Hz, permettrait donc une réduction de l'inhibition et une augmentation de la LTP (Davies et al, 1991 ; Thickbroom, 2007). Un autre intérêt important est que le choix entre iTBS ou cTBS permettrait d'engendrer des phénomènes soit de LTP soit de LTD, respectivement (Huang et al, 2007 ; Cardenas-Morales et al, 2010).

Toutes ces données et l'effet important d'amorçage dont nous venons de parler mettent en évidence l'importance de l'état d'activation des neurones corticaux au moment de la stimulation. Cet état de base aurait une influence cruciale sur l'ampleur et le sens des modifications provoquées par la TMS sur l'excitabilité cérébrale (Cardenas-Morales et al, 2010). Ces observations renvoient au mécanisme de métaplasticité évoqué par Abraham et Bear en 1996. La métaplasticité réfère à des modifications de l'activité neuronale dépendantes de l'activité de base, qui module par la suite la plasticité synaptique par LTP ou LTD, c'est-à-dire 'une plasticité de plasticité synaptique' dépendante d'une activité amorcée. Nous pouvons alors penser que, qu'elle soit dépendante d'une stimulation conditionnante ou d'un métabolisme de base particulier, une stimulation pourrait avoir différents effets sur les mécanismes de plasticité neuronale engendrés. Les effets recherchés par une stimulation chez un patient ne correspondraient alors pas à ceux observés chez des sujets contrôles. Bajwa et collaborateurs (2008) montrent justement dans une étude que la rTMS 1 Hz sur le cortex moteur engendre chez les contrôles une diminution d'excitabilité ipsilatérale associée à une augmentation contralatérale, alors qu'elle n'engendre qu'une diminution d'excitabilité sur le cortex stimulé chez les patients. Les déficits de modulations intra- et inter-hémisphériques pourraient alors modifier tous les effets de neuroplasticité recherchés voire les inverser.

## CONCLUSION

---

Pour conclure ce travail de thèse, nous voulions souligner les avancées technologiques, matérielles et problématiques entre la quasi 'tabula rasa' du début de nos recherches et la plateforme actuelle. L'élaboration de projets de recherches au fur et à mesure des observations empiriques et théoriques a permis la construction et l'amélioration d'une plateforme technique optimale. A partir d'une étude de faisabilité sur l'utilisation de l'oculométrie comme outil diagnostique dans les troubles dépressifs, nous avons développé une plateforme de recherche équipée de systèmes d'eye-trackers et d'une TMS 'recherche' associée à un neuronavigateur au sein même du pavillon de psychiatrie, et une plateforme EEG a été mise en place au CHU de Grenoble afin de réaliser les couplages décrits précédemment.

Nos différentes études ne permettent pas de catégoriser les troubles de l'humeur sur la base d'un seul type de déficit. Malgré tout, ces résultats ne sont pas marginaux car les études ayant démontré un type standard de modification neurophysiologique ont toujours été contredites par d'autres montrant des observations différentes voire inverses. Il faut donc considérer davantage les troubles de l'humeur comme un groupe de troubles comprenant plusieurs sous-types correspondant à différents mécanismes pathophysiologiques associés, reflétés par la variabilité interindividuelle. Les différentes dimensions pathologiques pourraient néanmoins être associées à des déficits neurophysiologiques précis, comme cela pourrait être le cas entre l'anxiété et la dominance neurochimique excitatrice, ou entre des caractéristiques génétiques, tels que les antécédents familiaux, et l'asymétrie interhémisphérique. Les déficits au niveau de la transmission intracorticale sont néanmoins constants et semblent être liés à la perturbation des fonctions cognitives dans les troubles de l'humeur. Les liens entre ces diverses caractéristiques pourraient éclairer les praticiens dans la détermination des cibles thérapeutiques. L'utilisation de techniques psychophysiques telle que l'oculométrie, associées à une mesure neurophysiologique d'excitabilité corticale offrirait une appréciation plus précise et objective de la pathophysiologie de chaque patient.

L'observation d'un déficit dans les processus inhibiteurs intracorticaux par mesure d'excitabilité corticale ne donne pas les mêmes informations que l'observation d'un hypométabolisme en imagerie. Les hypoactivations généralement présentées dans l'hémisphère gauche chez les patients déprimés en IRMf correspondent à l'observation

d'une réduction du signal BOLD, donc de consommation énergétique, qui peut être liée à une diminution d'activation de réseaux pouvant être excitateurs ou inhibiteurs. De ce fait, même en l'absence d'activité électrique résultant de la convergence d'entrées excitatrices et inhibitrices, il existe un coût énergétique traduit par l'illustration d'activation en imagerie (notamment en TEP). En imagerie fonctionnelle, une région qui produit un signal métabolique pourrait être inhibée et non activée, l'excitabilité corticale pourrait alors permettre une dissociation de ces processus. Un déficit inhibiteur révélé par l'excitabilité corticale, s'il est associé à un hypométabolisme en imagerie, pourrait alors correspondre à une diminution d'activation des réseaux gabaergiques, alors qu'associé à un hypermétabolisme, il pourrait correspondre à une suractivation excitatrice ou à une désinhibition causée par une suractivation de plusieurs réseaux gabaergiques consécutifs.

L'apport du couplage technique peut être illustré comme une observation chimique (excitatrice ou inhibitrice) associée à une observation fonctionnelle (hypo- ou hyper-activation) qui de plus pourra être éventuellement latéralisée. Le choix d'un couplage avec l'EEG, basé dans un premier temps sur des caractéristiques de coût et de pratique, apporterait de plus l'avantage de pouvoir observer les signaux en termes d'activités rythmiques, caractéristiques de certaines classes de neurones (comme les oscillations  $\gamma$ ), ou en termes de potentiels évoqués.

Les troubles de l'humeur seraient donc associés à des déficits intracorticaux, déséquilibrant la balance intra- et/ou inter-hémisphérique, qu'il serait important de connaître afin de choisir les paramètres de stimulation optimum dans l'optique d'une cure rTMS. Les effets des hautes ou basses fréquences sur la transmission chimique sont essentiels mais dépendants de l'état d'activation neuronal de base du sujet et le développement de protocoles en théta-burst pourrait permettre d'agir de façons opposées sur les phénomènes de plasticité cellulaire. Si l'on arrive à identifier le déficit présent chez un patient, en termes de neurotransmission ou d'hémisphère impliqué, nous pourrions alors sélectionner le protocole optimal permettant de remédier à ce déficit et contrôler l'effet de la thérapie sélectionnée. L'adaptation des paramètres de stimulation pourrait alors répondre à l'absence d'effet d'une cure rTMS chez certains patients pharmaco-résistants et éviter une détérioration liée à un protocole de stimulation inadapté (Kimbrell et al, 1999) voire prévenir un virage maniaque.



Les troubles de l'humeur restent idiopathiques, ainsi la citation du neurobiologiste Alain Prochiantz « Ce n'est pas le cerveau qui génère la pensée, mais c'est bien la pensée qui génère le cerveau », peut être réfléchi mais semble sommaire dans les troubles de l'humeur. Le lien de causalité entre dépression et déficit neurophysiologique pourrait être dépendant de la forme de la pathologie, où les caractéristiques d'endogénicité seraient primordiales. Une causalité 'réciproque' existerait dans les mécanismes neurologiques, un déficit de base pouvant activer une cascade de dysfonctionnements et entraîner les patients dans un 'cercle vicieux' où l'humeur et les processus neurobiologiques s'engrènent. La recherche du processus en cause dans le déclenchement de la maladie pourrait alors aider les praticiens dans la stratégie thérapeutique.

## REFERENCES

---

- Abou-Saleh, M.T., Al Suhaili, A.R., Karim, L., Prais, V., Hamdi, E. (1999). Single photon emission tomography with 99m Tc-HMPAO in Arab patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 55, 115-123.
- Abraham, W.C., Bear, M.F. (1996). Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 19, 126-130.
- Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchon, J.M., Capdevila, A., Vallejo, J. (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1143-1145.
- Amassian, V.E., Stewart, M., Quirk, G.K., Rosenthal, J.L. (1987). Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, 20, 74-93.
- Aouizerate, B., Martin-Guehl, C., Cuny, E., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., Fabrigoule, C., Allard, M., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., Burbaud, P. (2005). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and major depression. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2192.
- Arnone, D., McIntosh, A.M., Chandra, P., Ebmeier, K.P. (2008). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 357-362.
- Atmaca, M., Ozdemir, H., Yildirim, H. (2007). Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 37(5), 699-704.
- Bajbouj, M., Lisanby, S. H., Lang, U. E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P. (2006). Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 59(5), 395-400.
- Bajwa, S., Bermpohl, F., Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S., Fregni, F. (2008). Impaired interhemispheric interactions in patients with major depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(9), 671-677.

- Barr, M.S., Farzan, F., Rusjan, P.M., Chen, R., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J. (2009). Potentiation of gamma oscillatory activity through repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 34, 2359-2367.
- Bauer, M., London, E.D., Rasgon, N., Berman, S.M., Frye, M.A., Altshuler, L.L., Mandelkern, M.A., Bramen, J., Voytek, B., Woods, R., Mazziotta, J.C., Whybrow, P.C. (2005). Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Molecular Psychiatry*, 10, 456-469.
- Baxter Jr., L.R., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Selin, C.E., Gerner, R.H., Sumida, R.M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 243-250.
- Beauregard, M., Paquette, V., Levesque, J. (2006). Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*, 17, 843-846.
- Belmaker, R.H., Grisar, N. (1998). Magnetic stimulation of the brain in animal depression models responsive to ECS. *The Journal of ECT*, 14, 194-120.
- Benes, F.M., Kwok, E.M., Vincent, S.L., Todtenkopf, M.S. (1998). A reduction of non-pyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biological Psychiatry*, 44(2), 88-97.
- Ben-Shachar, D., Belmaker, R.H., Grisar, N., Klein, E. (1997). Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *Journal of Neural Transmission*, 104, 191-197.
- Berretta, S., Pantazopoulos, H., Lange, N. (2007). Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62, 884-893.
- Berton, O., Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 137-151.
- Bezchlibnyk, Y., Sun, X., Wang, J., Macqueen, G., McEwen, B., Young, L. (2007). Neuron somal size is decreased in the lateral amygdalar nucleus of subjects with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry of Neuroscience*, 32, 203-210.

- Brambilla, P., Nicoletti, M.A., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., Keshavan, M.S., Soares, J.C. (2003). Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 1294-1297.
- Brambilla, P., Nicoletti, M., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Frank, E., Keshavan, M.S., Soares, J.C. (2004). Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 221-225.
- Brody, A.L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L.A., Fairbanks, L.A., Alborzian, S., Phelps, M.E., Huang, S.C., Wu, H.M., Ho, M.L, Ho, M.K., Au, S.C., Maidment, K., Baxter Jr, L.R. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 631-640.
- Brunelin, J., Poulet, E., Boeue, C., Zeroug-Vial, H., d'Amato, T., Saoud, M. (2007). Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans le traitement de la dépression : revue de la littérature. *Encéphale*, 33, 126-134.
- Burke, D., Hicks, R., Stephen, J., Woodforth, I., Crawford, M. (1995). Trial-to-trial variability of corticospinal volleys in human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 97, 231-237.
- Burt, T., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 73-103.
- Calancie, B., Nordin, M., Wallin, U., Hagbarth, K.E. (1987). Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 58, 1168-1185.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 598-607.
- Campbell, S., MacQueen, G. (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(1), 25-33.

- Cantello, R., Gianelli, M., Bettucci, D., Civardi, C., De Angelis, M.S., Mutani, R. (1991). Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*, 41(9), 1449-1456.
- Cardenas-Morales, L., Nowak, D.A., Kammer, T., Wolf, R.C., Schönfeldt-Lecuona, C. (2010). Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain topography*, 22, 294-306.
- Charnallet, A., Carbonnel, S., David, D., Moreaud, O. (2007). Associative visual agnosia: A case study. *Behavioural Neurology*, 18, 1-4.
- Chen, R., Samii, A., Canos, M., Wassermann, E.M., Hallett, M. (1997). Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 49, 881-883.
- Cho, R.Y., Konecky, R.O., Carter, C.S. (2006). Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 103, 19878-19883.
- Clark, C.P., Brown, G.G., Frank, L., Thomas, L., Sutherland, A.N., Gillin, J.C. (2006). Improved anatomic delineation of the antidepressant response to partial sleep deprivation in medial frontal cortex using perfusion-weighted functional MRI. *Psychiatry Research*, 146, 213-222.
- Coffman, J.A., Bornstein, R.A., Olson, S.C., Schwarzkopf, S.B., Nasrallah, H.A. (1990). Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 27, 1188-1196.
- Couturier, J.L., (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 30, 83-90.
- Cracco, R.Q., Amassian, V.E., Maccabee, P.J., Cracco, J.B. (1989). Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 74(6), 417-424.
- Crawford, J.R., Garthwaite, P.H. (2006). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40, 1196-1208.

- Crawford, T.J., Bennett, D., Lekwuwa, G., Shaunak, S., Deakin, J.F. (2002). Cognition and the inhibitory control of saccades in schizophrenia and Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, 140, 449-466.
- Crevits, L., Van den Abbeele, D., Audenaert, K., Goethals, M., Dierick, M. (2005). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: a pilot study. *Psychiatry Research*, 135(2), 113-119.
- Davidson R.J. (1992). Emotion and affective style: hemispheric substrates. *Psychological Science*, 3, 39-43.
- Davidson, R.J., Meltzer-Brody, S. (1999). The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(suppl. 7), 4-9.
- Davidson, R.J. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51, 68-80.
- Davidson, R.J., Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 11-21.
- Davidson, R.J., Schwartz, G.E., Saron, C., Bennett, J., Goleman, D.J. (1979). Frontal versus parietal EEG asymmetry during positive and negative affect. *Psychophysiology*, 16, 202-203.
- Daskalakis, Z.J., Moller, B., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., Gunraj, C., Chen, R. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Experimental Brain Research*, 174, 403-412.
- Daskalakis, Z.J., Chen, R. (2008). Evaluating the interaction between cortical inhibitory and excitatory circuits measured by TMS. In: *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation - Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH, 1st ed. Oxford: Oxford University Press*, 119-132.
- Davies, C.H., Starkey, S.J., Pozza, M.F., Collingridge, G.L. (1991). GABA autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature*, 349, 609-611.

- DeSouza, J. F., Menon, R. S., Everling, S. (2003). Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, *89*(2), 1016–1023.
- Devanne, H., Lavoie, B.A., Capaday, C. (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, *114*, 329-338.
- Diamond, D.M., Dunwiddie, T.V., Rose, G.M. (1988). Characteristics of hippocampal primed burst potentiation in vitro and in the awake rat. *The Journal of Neuroscience*, *8*, 4079-4088.
- Diefendorf, A.R., Dodge, R. (1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, *31*, 451-489.
- Dorris, M.C., Munoz, D.P. (1995). A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *Journal of Neurophysiology*, *73*(6), 2558-2562.
- Drevets, W.C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, *48*, 813-829.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Bardgett, M.E., Reich, T., Todd, R.D., Raichle, M.E. (2002). Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *71*, 431-447.
- Dyckman, K. A., Camchong, J., Clementz, B. A., & McDowell, J. E. (2007). An effect of context on saccade-related behavior and brain activity. *Neuroimage*, *36*(3), 774-784.
- Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., Miller, S. (1990). Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *Journal of Physiology (London)*, *425*, 301-320.
- Ella, R., Zwanzger, P., Stampfer, R., Preuss, U.W., Muller-Siecheneder, F., Moller, H.J., Padberg, F. (2002). Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 249.
- Ellaway, P.H., Davey, N.J., Maskill, D.W., Rawlinson, S.R., Lewis, H.S., Anissimova, N.P. (1998). Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *109*, 104-113.



- Ettinger, U., Ffytche, D.H., Kumari, V., Kathmann, N., Reuter, B., Zelaya, F., Williams, S.C. (2008). Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related fMRI. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1148-1159.
- Everling, S., Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, *36*, 885-899.
- Feifel, D., Farber, R.H., Clementz, B.A., Perry, W., Anllo-Vento, L. (2004). Inhibitory deficits in ocular motor behavior in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *56*(5), 333-339.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G., Marsden, C.D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, *453*, 525-546.
- Fischer, B., Weber, H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behavioral and Brain Sciences*, *16*(3), 553-567.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J. (2002). The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *105*, 324-340.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N., Daskalakis, Z.J., de Castella, A., Kulkarni, J. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 1002-1008.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A., Daskalakis, Z.J., de Castella, A., Bradshaw, J.L., Kulkarni, J. (2004). Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *Journal of Affective Disorders*, *82*, 71-76.
- Fitzgerald, P.B., Benitez, J., Oxley, T., Daskalakis, Z.J., De Castellan, J., Kulkarni, J. (2005). A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, *16*, 1525-1528.
- Fitzgerald, P.B., Fountain, S., Daskalakis, Z.J., (2006a). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*, *117*, 2584-2596.

- Fitzgerald, P.B., Benitez, J., de Castella, A., Daskalakis, Z.J., Brown, T.L., Kulkarni, J. (2006b). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *The American Journal of Psychiatry*, *163*, 88-94.
- Fitzgerald, P.B., Fountain, S., Hoy, K., Maller, J., Enticott, P., Laycock, R., Upton, D., Daskalakis, Z.J. (2007). A comparative study of the effects of repetitive paired transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability. *Journal of Neuroscience Methods*, *165*(2), 265-269.
- Fitzgerald, P.B., Hoy, K., and McQueen S. Herring, S., Segrave, R., Been, G., Kulkarni, J., Daskalakis, Z.J. (2008). Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *28*, 52-58.
- Fleischmann, A., Prolov, K., Abarbanel, J., Belmaker, R.H. (1995). The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Research*, *699*, 130-132.
- Ford, K.A., Goltz, H.C., Brown, M.R., & Everling, S. (2005). Neural processes associated with anti-saccade task performance investigated with event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, *94*(1), 429-440.
- Fountoulakis, K.N., Giannakopoulos, P., Kövari, E., Bouras, C. (2008). Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Research Reviews*, *59*(1), 9-21.
- Fox, N.A. (1991). If it's not left, it's right: Electroencephalograph asymmetry and the development of emotion. *American Psychologist*, *46*, 863-872.
- Frodl, T., Schule, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., Bottlender, R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H.J., Meisenzahl, E.M. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 410-416.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Morita, N., Yamashita, I. (1990). Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, *28*, 943-958.

- Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., Yamashita, I., Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 23(7), 670-677.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6, 1853-1856.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M., (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid rate transcranial magnetic stimulation (RTMS) of the prefrontal cortex. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 172-180.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Kimbrell, T.A., Little, J.T., Williams, W.E., Danielson, A.L., Greenberg, B.D., Hallett, M., Post, R.M. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *The American Journal of Psychiatry*, 154(12), 1752-1756.
- George, M. S., Lisanby, S. H. Sackeim, H. A. (1999). Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 56, 300-311.
- George, M.S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A., Oliver, N., Li, X.B., Arana, G., Risch, S., Ballenger, J. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48, 962-970.
- Gershon, A.A., Dannon, N.P., Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 835-845.
- Gooding, D. (2008). Saccade research with adult psychiatric patients. *Brain and Cognition*, 68(3), 371-390.
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (1990). Manic-Depressive Illness. *Oxford University Press, New York*, 938.

- Greenberg, B.D, George, M.S., Martin, J.D., Benjamin, J., Schlaepfer, T.E., Altemus, M., Wassermann, E.M., Post, R.M., Murphy, D.L. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, 154(6), 867-869.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Birmaher, B., Niehaus, L., Boeker, H., Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: An fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 369-376.
- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, 111(4), 815-835.
- Gur, E., Lerer, B., Dremencov, E., Newman, M.E. (2000). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport*, 11, 2925-2929.
- Guyader, N., Malsert, J., Marendaz, C. (2010). Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades. *Psychological Research*, 74(1), 12-20.
- Gyulai, L., Alavi, A., Broich, K., Reilly, J., Ball, W.B., Whybrow, P.C. (1997). I-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. *Biological Psychiatry*, 41(2), 152-161.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147-150.
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., Kanazawa, I. (1998). Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I-waves. *Journal of Physiology (London)*, 509, 607-618.
- Hanajima, R., Ugawa, Y. (2008). Paired-pulse measures. In: *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation - Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH, eds. Oxford: Oxford University Press*, 103-117.

- Harris, M.S., Reilly, J.L., Thase, M.E., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 150-156.
- Harvey, P.O., Fossati, P., Pochon, J.B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J.F., Duboiset, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, 26, 860-869.
- Hasselmo, M.E. (1995). Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behavioural Brain Research*, 67(1), 1-27.
- Haug, B.A., Schonle, P.W., Knobloch, C., Kohne, M. (1992). Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85, 158-160.
- Hausmann, A., Kemmler, G., Walpoth, M., Mechtcheriakov, S., Kramer-Reinstadler, K., Lechner, T., Walch, T., Deisenhammer, E.A., Kofler, M., Rupp, C.I., Hinterhuber, H., Conca, A. (2004). No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 320-322.
- Henriques, J.B., Davidson, R.J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 535-545.
- Herrmann, L.L., Ebmeier, K.P. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1870-1876.
- Hickie, I.B., Naismith, S.L., Ward, P.B., Scott, E.M., Mitchell, P.B., Schofield, P.R., Scimone, A., Wilhelm, K., Parker, G. (2007). Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 98(1-2), 137-142.
- Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S., Möller, H.J. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Human Psychopharmacology*, 8, 361-365.

- Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Zundorf, G., Triemer, A., Ludecke, S., Winiecki, P., Koch, R., Fuchtner, F., Herholz, K. (2004). Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*, 184-194.
- Holtzheimer, P., Russo, J., Avery, D. (2001). A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology Bulletin*, *35*, 149-169.
- Hoppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schläfke, D., Richter, J. (2003). Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, *253*(2), 103-109.
- Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*, 201-206.
- Huang, Y.Z., Chen, R.S., Rothwell, J.C., Wen, H.Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, *118*, 1028-1032.
- Hurwitz, T.A., Clark, C., Murphy, E., Klonoff, H., Martin, W.R., Pate, B.D. (1990). Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, *35*, 684-688.
- Hutton, S.B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, *68*, 327-340.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M. (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *Journal of Physiology (London)*, *466*, 521-534.
- Isenberg, K., Downs, D., Pierce, K., Svarakic, D., Garcia, K., Jarvis, M., North, C., Kormos, T.C. (2005). Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Annals of Clinical Psychiatry*, *17*(3), 153-159.

- Iskandar H. (2003). La dépression réfractaire. Quand rien ne va plus... *Le Clinicien*, 18(6), 75-80.
- Iyer, M.B., Schleper, N., Wassermann, E.M. (2003). Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 23(34), 10867-10872.
- Johnston, K., Everling, S. (2006a). Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends task-selective signals directly to the superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 26(48), 12471-12478.
- Johnston, K., Everling, S. (2006b). Neural activity in monkey prefrontal cortex is modulated by task context and behavioral instruction during delayed-match-to-sample and conditional prosaccade-antisaccade tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(5), 749-765.
- Johnston, K., Everling, S. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and voluntary saccades in non-human primates. *Brain and Cognition*, 68, 271-283.
- Kaneda, K., Phongphanphanee, P., Katoh, T., Isa, K., Yanagawa, Y., Obata, K., Isa, T. (2008). Regulation of burst activity through presynaptic and postsynaptic GABA<sub>B</sub> receptors in mouse superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 28(4), 816-827.
- Kanno, M., Matsumoto, M., Togashi, H., Yoshioka, M., Mano, Y. (2004). Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *Journal of the Neurological Sciences*, 217(1), 73-81.
- Keck, M.E., Engelmann, M., Müller, M.B., Henniger, S.H., Hermann, B., Rupprecht, R., Neumann, I.D., Toschi, N., Landgraf, R., Post, A. (2000a). Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 265-276.
- Keck, M.E., Sillaber, I., Ebner, K., Welt, T., Toschi, N., Kaehler, S.T., Singewald, N., Philippu, A., Elbel, G.K., Wotjak, C.T., Holsboer, F., Landgraf, R., Engelmann, M. (2000b). Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *European Journal of Neuroscience*, 12, 3713-3720.

- Keck, M.E., Welt, T., Mueller, M.B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F., Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, 43, 101-109.
- Keller, J., Shen, L., Gomez, R.G., Garrett, A., Solvason, H.B., Reiss, A., Schatzberg, A.F. (2008). Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 872-880.
- Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Dunn, R.T., Speer, A.M., Benson, B.E., Willis, M.W., Danielson, A., Frye, M.A., Herscovitch, P., Post, R.M. (2001). Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49, 97-109.
- Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K.H., Fang, J. (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, 415-423.
- Kimbrell, T.A., Little, J.T., Dunn, R.T., Frye, M.A., Greenberg, B.D., Wassermann, E.M., Repella, J.D., Danielson, A.L., Willis, M.W., Benson, B.E., Speer, A.M., Osuch, E., George, M.S., Post, R.M. (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biological psychiatry*, 46(12), 1603-1613.
- Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D., Feinsod, M. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 315-320.
- Klein, E., Kolsky, Y., Puyerosky, M., Koren, D., Chistyakov, A., Feinsod A. (1999b) Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biological Psychiatry*, 46, 1451-1454.
- Knoch, D., Treyer, V., Regard, M., Müri, R.M., Buck, A., Weber, B. (2006). Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, 31(2), 641-648.



- Koek, R.J., Yerevanian, B.I., Tachiki, K.H., Smith, J.C., Alcock, J., Kopelowicz, A. (1999). Hemispheric asymmetry in depression and mania: A longitudinal QEEG study in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 53(2), 109-122.
- Kozel, F., George, M. (2002). Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *Journal of Psychiatric Practice*, 8, 270-275.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501-519.
- Kukowski, B., Haug, B. (1992). Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 32, 373-378.
- Lambert, J.D., Fueta, Y., Roepstorff, A., Andreasen, M. (1996). Analysis of the kinetics of synaptic inhibition points to a reduction in GABA release in area CA1 of the genetically epileptic mouse El. *Epilepsy Research*, 26, 15-23.
- Lefaucheur, J.P., Lucas, B., Andraud, F., Hogrel, J.Y., Bellivier, F., Del Cul, A., Rousseva, A., Leboyer, M. & Paillère-Martinot, M. L. (2008). Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 389-398.
- Lettvin, J.Y., Maturana, H. R., McCulloch, W.S., Pitts, W. (1959). What the frog's eye tells the frog's brain. *Proceedings of the IRE*, 47(11), 1940-1951.
- Levinson, A.J., Young, L.T., Daskalakis, Z.J. (2006). In *Collegium International Neuropsychopharmacologicum*. Chicago.
- Lisanby, S.H., Belmaker, R.H. (2000). Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depression and Anxiety*, 12, 178-187.
- Little, J.T., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., Grafman, J., Figueras, S., Dunn, R.T., Danielson, A., Repella, J., Huggins, T., George, M.S., Post, R.M. (2000). Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13, 119-124.

- Loo, C., Sachdev, P., Elsayed, H., McDarmont, B., Mitchell, P., Wilkinson, M., Parker, G., Gandevia, S. (2001). Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biological psychiatry*, 49(7), 615-623.
- Loo, C.K., Mitchell, P.B., Croker, V.M., Malhi, G.S., Wen, W., Gandevia, S.C., Sachdev, P.S. (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychological Medicine*, 33(1), 33-40.
- Loo, C.K., Mitchell, P.B. (2005). A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of Affective Disorders*, 88(3), 255-267.
- Lyoo, I.K., Kwon, J.S., Lee, S.J., Han, M.H., Chang, C.G., Seo, C.S., Lee, S.I., Renshaw, P.F. (2002). Decrease in genu of the corpus callosum in medication-naïve, early-onset dysthymia and depressive personality disorder. *Biological Psychiatry*, 52(12), 1134-1143.
- Macmaster, F.P., Mirza, Y., Szeszko, P.R., Kmiecik, L.E., Easter, P.C., Taormina, S.P., Lynch, M., Rose, M., Moore, G.J., Rosenberg, D.R. (2008). Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 63(4), 385-390.
- Maeda, F., Keenan, J.P., Pascual-Leone, A. (2000). Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *The British journal of psychiatry*, 177, 169-173.
- Maeda, F., Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology*, 168, 359-376.
- Mah, L., Zarate Jr., C.A., Singh, J., Duan, Y.F., Luckenbaugh, D.A., Manji, H.K., Drevets, W.C. (2007). Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biological Psychiatry*, 61, 765-775.

- Manoach, D. S., Thakkar, K. N., Cain, M. S., Polli, F. E., Edelman, J. A., Fischl, B., Barton, J.J.S. (2007). Neural activity is modulated by trial history: A functional magnetic resonance imaging study of the effects of a previous anti-saccade. *Journal of Neuroscience*, 27(7), 1791-1798.
- Mardsen, C.D., Merton, P.A., Morton, H.B. (1983). Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. *Advances in Neurology*, 39, 387-391.
- Marendaz, C., Guyader, N., Malsert, J. (2007). « Ce que l'œil nous dit du cerveau » Fonctions exécutives, saccades oculaires et neuropsychologie - neuropsychiatrie. *Revue de Neuropsychologie*, 17(1), 1-35.
- Marendaz, C., Guyader, N., Malsert, J., Peyrin, C., Charnallet, A. (soumis). Having to identify a target reduces saccades latencies, even in the case of alexia.
- Martin, J.L., Barbanoj, M.J., Schlaepfer, T.E., Thompson, E., Perez, V., Kulisevsky, J. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 182, 480-491.
- Martinot, J.L., Hardy, P., Feline, A., Huret, J.D., Mazoyer, B., Attar-Levy, D., Pappata, S., Syrota, A. (1990). Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1313-1317.
- Martis, B., Alam, D., Dowd, S.M., Hill, S.K., Sharma, R.P., Rosen, C., Pliskin, N., Martin, E., Carson, V., Janicak, P.G. (2003). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1125-1132.
- Mathis, J., de Quervain, D., Hess, C.W. (1998). Dependence of the transcranially induced silent period on the 'instruction set' and the individual reaction time. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 109, 426-435.
- Matsuda, T., Matsuura, M., Ohkubo, T., Ohkubo, H., Matsushima, E., Inoue, K., Taira, M., Kojima, T. (2004). Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and anti-saccades: Cortical and subcortical networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(2), 147-155.

- Matsuo, K., Glahn, D.C., Peluso, M.A., Hatch, J.P., Monkul, E.S., Najt, P., Sanches, M., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J.L., Fox, P.T., Gao, J.H., Soares, J.C. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 12, 158-166.
- Matthews, A., Flohr, H., Everling, S. (2002). Cortical activation associated with midtrial change of instruction in a saccade task. *Experimental Brain Research*, 143(4), 488-498.
- Mayberg, H.S., Lewis, P.J., Regenold, W., & Wagner, H.N. (1994). Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *The Journal of Nuclear Medicine*, 35(6), 929-934.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., Fox, P.T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 675-682.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M., Kennedy, S.H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45, 651-660.
- Mayfrank, L., Mobashery, M., Kimming, L., Fischer, B. (1986). The role of fixation and visual attention in the occurrence of express saccades in man. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 235(5), 269-275.
- McComas, A.J. (1995). Motor-unit estimation: the beginning. *Journal of clinical neurophysiology*, 12, 560-564.
- McCormick, D.A., Wang, Z., Huguenard, J. (1993). Neurotransmitter control of neocortical neuronal activity and excitability. *Cerebral Cortex*, 3, 387-398.
- McDowell, J.E., Clementz, B.A. (2001). Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biological Psychology*, 57(1-3), 5-22.
- McDowell, J.E., Brown, G.G., Paulus, M., Martinez, A., Stewart, S.E., Dubowitz, D.J., Braff, D.L. (2002). Neural correlates of refixation saccades and anti-saccades in normal and schizophrenia subjects. *Biological Psychiatry*, 51(3), 216-223.

- McDowell, J.E., Kissler, J.M., Berg, P., Dyckman, K.A., Gao, Y., Rockstroh, B., Clementz, B.A. (2005). Electroencephalography/magnetoencephalography study of cortical activities preceding prosaccades and anti-saccades. *Neuroreport*, *16*(7), 663-668.
- McDowell, J.E., Dyckman, K.A., Austin, B.P., Clementz, B.A. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: Evidence from studies of humans. *Brain and Cognition*, *68*, 255-270.
- McGarvey, K.A., Zis, A.P., Brown, E.E., Nomikos, G.G., Fibiger, H.C. (1993). ECS-induced dopamine release: effects of electrode placement, anticonvulsant treatment, and stimulus intensity. *Biological Psychiatry*, *34*, 152-157.
- McKay, W.B., Tuel, S.M., Sherwood A.M., Stokic, D., Dimitrijevic, M.R. (1995). Focal depression of cortical excitability induced by fatiguing muscle contraction: a transcranial magnetic stimulation study. *Experimental Brain Research*, *105*, 276-282.
- McNamara, B., Ray, J.L., Arthurs, O.J., Boniface, S. (2001). Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, *31*, 1141-1146.
- Merton, P.A. (1951). The silent period in a muscle of the human hand. *Journal of Physiology*, *114*, 183-198.
- Merton, P. A., Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, *285*, 227.
- Modugno, N., Currà, A., Giovannelli, M., Priori, A., Squitieri, F., Ruggieri, S., Manfredi, M., Berardelli, A. (2001). The prolonged cortical silent period in patients with Huntington's disease. *Clinical Neurophysiology*, *112*(8), 1470-1474.
- Moore, B.J. (2000). Transcranial magnetic stimulation: asymmetrical excitability and depression. *The British Journal of Psychiatry*, *177*, 468.
- Mosimann, U. P., Felblinger, J., Colloby, S. J., Muri, R. M. (2004). Verbal instructions and top-down saccade control. *Experimental Brain Research*, *159*, 263-267.
- Munoz, D.P., Dorris, M.C., Paré, M., Everling, S. (2000). On your mark get set: Brainstem circuitry underlying saccadic initiation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *78*(11), 934-944.

- Munoz, D.P., Armstrong, I.T., Hampton, K.A., Moore, K.D. (2003). Altered control of visual fixation and saccadic eye movements in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neurophysiology*, 90, 503-514.
- Munoz, D.P., Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218-228.
- Müri, R.M., Heid, O., Nirkko, A.C., Ozdoba, C., Felblinger, J., Schroth, G., Hess, C.W. (1998). Functional organisation of saccades and anti-saccades in the frontal lobe in humans: A study with echo planar functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 65(3), 374-377.
- Müri, R.M., Nyffeler, T. (2008). Using transcranial magnetic stimulation to probe decision-making and memory. *Progress in Brain Research*, 171, 413-418.
- Nagel, M., Sprenger, A., Lencer, R., Kömpf, D., Siebner, H., Heide, W. (2008). Distributed representations of the "preparatory set" in the frontal oculomotor system: a TMS study. *BMC Neuroscience*, 9, 89.
- Nahas, Z., Bohning, D.E., Molloy, M., Outz, J.A., Risch, S.C., George, M.S. (1999). Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 50-52.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., Tsuji, H. (1997). Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *Journal of Physiology*, 498, 817-823.
- Navarro, R., Zarkowski, P., Sporn, A., Avery, D. (2009). Hemispheric Asymmetry in Resting Motor Threshold in Major Depression. *Journal of ECT*. 25(1), 39-43.
- Nestler, E., Barrot, M., DiLeone, R., Eisch, A., Gold, S., Monteggia, L. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1): 13-25.
- Nierenberg, AA., Katz, J., Fava, M. (2007). A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 30, 13-29.

- O'Connor, M.G., Jerskey, B.A., Robertson, E.M., Brenninkmeyer, C., Ozdemir, E., Leone, A.P. (2005). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with major depressive disorder. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *18*, 223-227.
- O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., McDonald, W.M., Avery, D., Fitzgerald, P.B., Loo, C., Demitrack, M.A., George, M.S., Sackeim, H.A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, *62*(11), 1208-1216.
- Öngür, D., Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, *10*, 206-219.
- Orth, M., Rothwell, J.C. (2004). The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 1076-1082.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E., Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117*, 847-858.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., Catala, M.D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, *348*(9022), 233-237.
- Pascual-Leone, A., Tormos, J.M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., Catala, M.D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *15*, 333-343.
- Person, R.S., Kozhina, G.V. (1978). Study of orthodromic and antidromic effects of nerve stimulation on single motoneurons of human and muscles. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, *18*, 437-456.
- Petty, F. (1995). GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, *34*, 275-281.

- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54, 504-514.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually guided saccades. *Brain*, 114, 1473-1485.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R.M., Ploner, C.J., Gaymard, B., Rivaud-Péchox, S. (2003a). Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Progress in Brain Research*, 142, 3-17.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R.M., Ploner, C.J., Gaymard, B., Demeret, S., Rivaud-Pechoux, S. (2003b). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, 126, 1460-1473.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R.M., Nyffeler, T., Milea, D. (2005). The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1039, 239-251.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 88-109.
- Post, R.M., Kimbrell, T.A., McCann, U.D., Dunn, R.T., Osuch, E.A., Speer, A.M., Weiss, S.R. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *Journal of ECT*, 15, 39-59.
- Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., d'Amato, T., Saoud, M. (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(2), 188-191.
- Rachid, F., Bertschy, G. (2006). Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*, 36(3), 157-183.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Dilley, G., Overholser, J., Meltzer, H., Stockmeier, C.A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45, 1085-1098.



- Robin, E., Zwanzger, P., Stampfer, R., Preuss, U., Mueller-Siecheneder, F., Moeller, H.-J., Padberg, F. (2002). Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 249.
- Roick, H., von Giesen, H.J., Benecke, R. (1993). On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Experimental Brain Research*, *94*, 489-498.
- Rosenberg, R. (2000). Outcome measures of antidepressive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *101*, 41-44.
- Rösler, K., Magistris, M. (2008). The size of motor-evoked potentials: influencing parameters and quantification. In: *The Oxford Handbook of Transcranial stimulation*, edited by Wassermann, E., Epstein, C., Ziemann, U., Walsh, V., Paus, T., Lisanby, S. Oxford University Press, Oxford, 77-90.
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lüking, C.H. (1994). Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Report of an IFCN committee. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *91*, 79-92.
- Rossini, P.M., Pauri, F., Cicinelli, P., Pasqualetti, P., Traversa, R., Tecchio, F. (1999). Neuromagnetic recordings and magnetic brain stimulation in the evaluation of sensorimotor hand area interhemispheric difference: normative, experimental and patients' data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, *50*, 210-220.
- Rothwell, J.C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, *74*(2), 113-122.
- Ruhé, H. G., Mason, N. S. Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, *12*, 331-359.
- Sachdev, P.S., McBride, R., Loo, C.K., Mitchell, P.B., Malhi, G.S., Croker, V.M. (2001). Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(12), 981-984.

- Sachdev, P.S., McBride, R., Loo, C.K., Mitchell, P.M., Malhi, G.S., Croker, V. (2002). Effects of different frequencies of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biological Psychiatry*, 51, 474-479.
- Sackheim, HA, Gur, RC, Saucy, M. (1978). Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. *Science*, 202, 434-436.
- Samii, A., Wassermann, E. M., Ikoma, K., Mercuri, B., George, M. S., O'Fallon, A., Dale, J. K., Straus, S. E., Hallett, M. (1996). Decreased postexercise facilitation of motor evoked potentials in patients with chronic fatigue syndrome or depression. *Neurology*, 47, 1410-1414.
- Saslow, M.G. (1967). Latency for saccadic eye movement. *Journal of the Optical Society of America*, 57(8), 1030-1033.
- Savitz, J., & Drevets, W. (2009). BP and Major Depressive Disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience and behavioral reviews*, 33, 699-771.
- Schiller, P.H., True, S.D., Conway, J.L. (1980). Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. *Journal of Neurophysiology*, 44, 1175-1189.
- Schwenkreis, P., Witscher, K., Janssen, F. (1999). Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neuroscience Letters*, 270, 137-140.
- Seminowicz, D.A., Mayberg, H.S., McIntosh, A.R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z., & Rafi-Tari, S. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*, 22, 409-418.
- Seyal, M., Mull, B., Bhullar, N., Gage, B. (1999). Anticipation and execution of a simple reading task enhance corticospinal excitability. *Clinical Neurophysiology*, 110(3), 424-429.
- Shajahan, P.M., Glabus, M.F., Gooding, P.A., Shah, P.J., Ebmeier, K.P. (1999a). Reduced cortical excitability in depression. Impaired post-exercise motor facilitation with transcranial magnetic stimulation. *The British Journal of Psychiatry*, 174, 449-454.

- Shajahan, P.M., Glabus, M.F., Jenkins, J.A., Ebmeier, K.P. (1999b). Postexercise motor evoked potentials in depressed patients, recovered depressed patients, and controls. *Neurology*, 53(3), 644-646.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H., Price, J.L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 9, 2023-2028.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Mintun, M.A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry*, 50, 651-658.
- Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C., Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle and Nerve*, 21, 1209-1212.
- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R., Thase, M.E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological Psychiatry*, 61, 198-209.
- Silberman, E.K., Weingartner, H. (1986). Hemispheric Lateralization of Functions Related to Emotion. *Brain and Cognition*, 5, 322-353.
- Smith, E.E., Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.
- Sparing, R., Mottaghy, F.M., Hungs, M., Brugmann, M., Foltys, H., Huber, W., Töpper, R. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18, 326-330.
- Sparks, D.L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 952-964.
- Steele, J.D., Glabus, M.F., Shajahan, P.M., Ebmeier, K.P. (2000). Increased cortical inhibition in depression: a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychological Medicine*, 30, 565-570.

- Steiner, J., Bielau, H., Brisch, R., Danos, P., Ullrich, O., Mawrin, C., Bernstein, H.G., Bogerts B. (2008). Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 151-157.
- Suppa, A., Ortu, E., Zafar, N., Deriu, F., Paulus, W., Berardelli, A., Rothwell, J.C. (2008). Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 586, 4489-4500.
- Sweeney, J.A., Mintun, M.A., Kwee, S., Wiseman, M.B., Brown, D.L., Rosenberg, D.R., Carl, J.R. (1996). Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *Journal of Neurophysiology*, 75(1), 454-468.
- Talelli, P., Cheeran, B.J., Teo, J.T.H., Rothwell, J.C. (2007). Pattern-specific role of the current orientation used to deliver Theta Burst Stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 118, 1815-1823.
- Tang, Y., Wang, F., Xie, G., Liu, J., Li, L., Su, L., Liub, Y., Hub, X., Hea, Z., Blumberg H.P. (2007). Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: a voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 156, 83-86.
- Thickbroom, G.W. (2007). Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Experimental Brain Research*, 180, 583-593.
- Thomas, D.N., Nutt, D.J., Holman, R.B. (1992). Effects of acute and chronic electroconvulsive shock on noradrenaline release in the rat hippocampus and frontal cortex. *British Journal of Pharmacology*, 106, 430-434.
- Thompson, P.D., Day, B.L., Rothwell, J.C., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D. (1991). Further observations on the facilitation of muscle responses to cortical stimulation by voluntary contraction. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 81, 397-402.

- Tien, A.Y., Ross, D.E., Pearlson, G., Strauss, M.E. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(6), 331-338.
- Todd, G., Butler, J.E., Gandevia, S.C., Taylor, J.L. (2006). Decreased input to the motor cortex increases motor cortical excitability. *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2496-2503.
- Tranulis, C., Guéguen, B., Pham-Scottez, A., Vacheron, M., Cabelguen, G., Costantini, A., Valero, G., & Galinovski, A. (2006). Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Clinical Neurophysiology*, 36(1), 1-7.
- Traub, R.D., Michelson-Law, H., Bibbig, A.E., Buhl, E.H., Whittington, M.A. (2004). Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 548, 110-122.
- Triggs, W.J., Macdonell, R.A, Cros, D., Chiappa, K.H., Shahani, B.T., Day, B.J. (1992). Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Annals of Neurology*, 32, 345-351.
- Trottier, L., Pratt, J. (2005). Visual processing of targets can reduce saccadic latencies. *Vision Research*, 45, 1349-1354.
- Van der Kamp, W., Zwinderman, A.H., Ferrari, M.D., van Dijk, J.G. (1996). Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 13, 164-171.
- Von Gunten, A., Fox, N.C., Cipelotti, L., Ron, M.A. (2000). A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 493-498.
- Wang, X.J., Buzsaki, G. (1996). Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *The Journal of Neuroscience*, 16, 6402-6413.
- Wang, H., Wang, X., Scheich, H. (1996). LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport*, 7, 521-525.

- Wassermann, E.M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 108(1), 1-16.
- Wassermann, E.M., Wedegaertner, F.R., Ziemann, U., George, M.S., Chen, R. (1998). Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 250(3), 141-144.
- Wegener, S., Johnston, K., Everling, S. (2007). Effects of dorsolateral prefrontal cortex microstimulation on reaction times and performance of prosaccades and antisaccades. *San Diego: Society for Neuroscience Meeting Planner*.
- Wegener, S., Johnston, K., Everling, S. (2008). Microstimulation of monkey dorsolateral prefrontal cortex impairs antisaccade performance. *Experimental Brain Research*, 190, 463-473.
- Williams, A.M. (1992). Self-report of indifference and anxiety among persons with right hemisphere stroke. *Research in nursing & health*, 15(5), 343-347.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Akiskal, H. (1993). A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 457-465.
- Woodforth, I.J., Hicks, R.G., Crawford, M.R., Stephen, J.P., Burke, D.J. (1996). Variability of motor-evoked potentials recorded during nitrous oxide anesthesia from the tibialis anterior muscle after transcranial electrical stimulation. *Anesthesia and Analgesia*, 82, 744-749.
- Wu, L., Goto, Y., Taniwaki, T., Kinukawa, N., Tobimatsu, S. (2002). Different patterns of excitation and inhibition of the small hand and forearm muscles from magnetic brain stimulation in humans. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1286-1294.
- Wu, T., Sommer, M., Tergau, F., Paulus, W. (2000). Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neuroscience Letters*, 287, 37-40.

- Yoshida, K., Higuchi, H., Kamata, M., Yoshimoto, M., Shimizu, T., Hishikawa, Y. (1998). Single and repeated electroconvulsive shocks activate dopaminergic and 5-hydroxytryptaminergic neurotransmission in the frontal cortex of rats. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22, 435-444.
- Yurgelun-Todd, D.A., Silveri, M.M., Gruber, S.A., Rohan, M.L., Pimentel, P.J. (2007). White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders*, 9, 504-512.
- Zangen, A., Hyodo, K. (2002). Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*, 13, 2401–2405.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W. (1996a). The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Experimental Brain Research*, 109, 127-135.
- Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C. (1996b). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 496, 873-881.
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L.G., Hallett, M. (1998). Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*, 51, 1320-1324.
- Zyss, T., Gorka, Z., Kowalska, M., Vetulani, J. (1997). Preliminary comparison of behavioral and biochemical effects of chronic transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive shock in the rat. *Biological Psychiatry*, 42, 920-924.

# ANNEXES

---



**Annexe I** : Marendaz, C., Guyader, N., Malsert, J. (2007). « Ce que l'œil nous dit du cerveau » Fonctions exécutives, saccades oculaires & Neuropsychologie-Neuropsychiatrie. *Revue de Neuropsychologie*, 17(1), 1-35.

Revue de Neuropsychologie  
2007, Vol. 17, n° 1, 1-35

**« Ce que l'œil nous dit du cerveau »  
Fonctions exécutives, saccades oculaires &  
Neuropsychologie – Neuropsychiatrie**

*Christian Marendaz<sup>1</sup>, Nathalie Guyader<sup>2</sup> et Jennifer Malsert<sup>1</sup>*

**Résumé**

L'œil a deux fonctions : l'une perceptive (coder l'information lumineuse) et l'autre motrice (amener le regard sur des zones d'intérêts). Le présent article s'intéresse à la fonction motrice de l'œil, plus précisément aux mouvements oculaires de base que sont les saccades et les antisaccades. En effet, les mesures réalisées sur ces saccades constituent un outil psychophysique heuristique pour évaluer les fonctions de contrôle exécutif chez des patients cérébrolésés ou psychiatriques. Cet article se divise en 3 parties. Les deux premières posent les bases psychophysiques (paradigmes expérimentaux, mesures et variables de situation importantes) et cérébrales (aires cérébrales et circuitries) des saccades. La troisième partie illustre comment l'étude des mouvements oculaires permet d'appréhender le **développement et le vieillissement** des capacités d'activation et d'inhibition volontaires, et de caractériser leur dysfonctionnement dans certains troubles neuropsychologiques ou psychiatriques.

---

**Mots-clés** : Prosaccades, Antisaccades, fonctions exécutives, bases cérébrales, neuropsychologie, psychiatrie.

**Key-words**: Prosaccades, Antisaccades, executive functions, neural bases,

<sup>1</sup>Laboratoire de Psychologie & NeuroCognition, CNRS UMR 5105 / UPMF / BP 47 / 38040 Grenoble Cedex 9.

<sup>2</sup> GIPSA-lab, Dép. Images et Signaux, CNRS UMR 5216 / 46 avenue Félix Viallet / 38031 Grenoble Cedex.

Courriel : Christian.Marendaz@upmf-grenoble.fr

En 1959, Warren McCulloch et ses collègues du MIT signaient une publication qui allait révolutionner le point de vue sur la reconnaissance visuelle et mobiliser (et continuer de mobiliser) un nombre très important de chercheurs de toutes disciplines : « What the frog's eye tells the frog's brain » (Lettvin *et al.*, 1959). Les auteurs y montraient que l'œil de la grenouille transmet l'information visuelle au cerveau de manière déjà très organisée (voir Werblin & Roska, 2007, pour un approfondissement et une généralisation de cette idée). Les auteurs avaient choisi le modèle amphibien pour la relative simplicité du système rétino-cérébral, mais également pour le fait que l'œil de la grenouille ne bouge quasiment pas. Or chez le primate, et dans nombre d'espèces animales, les yeux sont en constant mouvement. Et ces mouvements constituent pour le scientifique une source d'information précieuse pour mieux saisir non seulement les mécanismes de la reconnaissance visuelle (déterminer, par exemple, les zones d'intérêts de la scène perçue), mais également les capacités d'autres fonctions cognitives comme, par exemple, celles dites exécutives. Cet article se focalise sur ce dernier point. Il ne porte donc pas sur '*ce que l'œil dit au cerveau*' mais en quelque sorte sur l'inverse, c'est-à-dire sur '*ce que, par ses mouvements, l'œil nous dit du cerveau*', et ce dans le cadre de la neuropsychologie et de la neuropsychiatrie.

Nous nous situons dans le cas simple où l'œil fait des saccades ou des anti-saccades. Le but est de montrer que les mesures réalisées dans ces situations constituent un outil psychophysique heuristique pour évaluer les fonctions exécutives de base que sont l'activation volontaire et l'inhibition volontaire. Cet article s'organise en 3 parties. Dans un premier temps seront décrits les paradigmes expérimentaux opérationnalisant les tâches de saccade et d'anti-saccade, les paramètres psychophysiques de ces dernières et les principaux facteurs situationnels les modifiant. Seront ensuite résumés les substrats cérébraux des saccades. La dernière partie du document illustrera l'apport des tâches de saccades pour une meilleure appréhension des capacités exécutives d'activation et d'inhibition dans les troubles neuropsychologiques ou neuropsychiatriques.

## SACCADES

### Les paradigmes expérimentaux

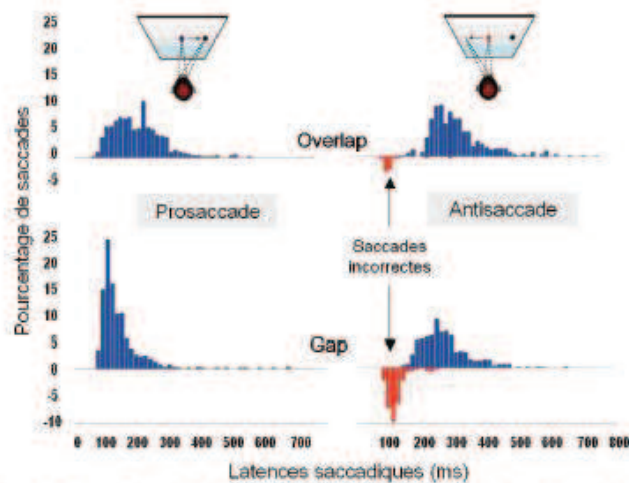
#### *La Prosaccade (PS)*

Le sujet est face à un écran, le regard maintenu sur un point de fixation central (PF). Une cible (par exemple un petit rond lumineux) apparaît à quelques degrés angulaires (par exemple une dizaine de degrés) à droite ou à gauche du PF (Fig. 1). La tâche du sujet est d'aller le plus rapidement possible fixer son regard sur la cible. Une mesure opératoire (variable dépendante) couramment étudiée est la latence de déclenchement du mouvement (dénommé saccade) oculaire. La latence est le temps qui sépare l'apparition de la cible et le début du mouvement de l'œil. Comme l'a montré Saslow (1967), les latences saccadiques se distribuent autour d'une valeur moyenne d'environ 180 millisecondes (ms) de manière lognormale. On observe une valeur plancher de ces saccades autour de 70ms.

D'autres paramètres de la saccade peuvent aussi être étudiés : l'amplitude, la vitesse et la durée de la saccade. L'*amplitude* renvoie à la distance parcourue par l'œil. Elle est généralement mesurée en degrés angulaires. C'est à partir de l'amplitude de la saccade qu'est calculée la précision ou gain de la saccade ; le gain correspond au rapport entre l'amplitude de la saccade et la distance entre le PF et la cible. Lorsqu'il est inférieur à 1, on parle de saccades courtes ou hypométriques et lorsqu'il est supérieur à 1, de saccades longues ou hyperométriques. La *vitesse* de la saccade peut atteindre des valeurs très élevées, de l'ordre de 800 deg/sec, avec des pics d'accélération pouvant avoisiner les 9500 deg/sec<sup>2</sup>. La *durée* de la saccade est le temps qui sépare le début et la fin d'une saccade.

Les saccades sont très prototypées. Il existe des liens entre ces différents paramètres : d'une part entre la vitesse et l'amplitude, et d'autre part entre la durée et l'amplitude. Trois types d'équations ont été propo-

**Figure 1 :** Exemples de distributions de latences saccadiques individuelles (obtenues par Malsert et al., 2007) en fonction du type de saccade (Prosaccade vs. Antisaccade) et de la présence (Gap) ou non (Overlap) d'un intervalle temporel de 200 ms entre l'extinction du point de fixation et la présentation de la cible. Les latences présentées au dessus de la ligne des abscisses correspondent à des saccades correctes. Celles au dessous de la ligne, à des saccades dans la direction opposée.



**Figure 1 :** Examples of individual saccadic latency distributions (from Malsert et al., 2007) as a function of the type of saccade (Prosaccade vs. Antisaccade) and the presence or not of a 200ms temporal delay between the fixation point offset and the target onset (Gap vs. Overlap). Latencies above the horizontal axis represent the correct saccades and those under the incorrect ones (saccades toward the opposite direction).

sés pour décrire le lien entre la vitesse maximale et l'amplitude (Lebedev et al., 1996). Chacune à sa façon, ces équations expriment que la relation entre le pic de vitesse et l'amplitude est non linéaire. Pour définir le lien entre la durée et l'amplitude de la saccade des analogies peuvent être faites avec les mouvements de pointage de la main. Le pointage manuel est essentiellement balistique, i.e. programmé et exécuté en "boucle ou-

verte', sans rétroaction contrôle. Carpenter (1977) va montrer qu'il en est de même pour l'oeil. En effet, on obtient pour l'oeil une fonction de production du mouvement similaire à la loi de Fitts (1954) obtenue pour la main. La loi de Fitts dit que le temps de mouvement ( $T_M$ ) est une fonction logarithmique de la distance (D) main-cible et de la taille (L) de la cible ( $T_M = a + b \log_2(2D/L)$ ). Cette fonction est plus simple pour les mouvements oculaires. La durée de la saccade ( $T_S$ ) dépend essentiellement de son amplitude (A, en degrés angulaires) selon la formule :  $T_S = 2.2 * A + 21$  ms.

#### *L'antisaccade (AS)*

Le paradigme d'AS est identique au paradigme de PS, à la différence importante près que le sujet ne doit pas fixer la cible mais porter, le plus rapidement possible, le regard dans le champ visuel controlatéral de celui de la cible, sur une position spatiale qui correspondrait à celle de la cible mais en symétrie par rapport au PF (Fig. 1). C'est une tâche plus difficile que la PS, car il faut réprimer la tendance 'réflexe' d'aller fixer la cible. C'est pourquoi, en plus des latences de déclenchement de la saccade, sont mesurées les erreurs saccadiques, i.e. le fait d'exécuter une PS en direction de la cible au lieu de faire une AS.

Par rapport à la tâche PS, la réussite à la tâche AS requiert donc deux fonctions exécutives de base : *inhiber volontairement* la tendance réflexe à porter son regard sur la cible et, après avoir programmé la saccade sur l'emplacement spatial de la zone symétrique à celle de la cible, *activer volontairement* une saccade sur cette zone (PS volontaire). Cette inhibition / activation volontaire a un coût temporel qui décale la distribution des latences autour d'une valeur moyenne d'environ 250 à 300 ms (Fig. 1).

#### *Non-saccade (NS)*

Cette situation est parfois ajoutée aux deux autres. Le paradigme est identique aux précédents, mais la tâche du sujet est simplement de conserver le regard fixé sur le PF. La mesure expérimentale est le degré d'immobilité de l'oeil. Dans cette tâche le sujet doit, comme en AS, ré-

primer la tendance 'réflexe' à aller fixer la cible. Cette inhibition volontaire peut être toute fois plus facile à mettre en œuvre car elle n'est pas liée à la nécessité d'avoir, dans le même temps, à programmer le plus rapidement possible une saccade volontaire.

Nota : les paradigmes expérimentaux définissent des prototypes de situation permettant de mesurer des mécanismes donnés. Dans les recherches expérimentales proprement dites, ils sont utilisés avec les variantes nécessaires permettant de mesurer plus finement tel ou tel aspect de ces mécanismes.

### Facteurs modifiant la performance oculomotrice

#### *Effet 'Gap' : Les saccades 'express'*

Dans les situations expérimentales précédentes, le PF demeurait sur l'écran pendant tout l'essai. Or, le fait d'ôter le PF avant l'affichage de la cible peut radicalement réduire les latences saccadiques. Si par exemple un écran vide de 200 ms est présenté après le PF (on utilise en général le terme anglais 'Gap' pour désigner cet intervalle temporel entre l'extinction du PF et l'affichage de la cible), les latences des PS vont alors en moyenne avoisiner 110 ms (Saslow, 1967) ; d'où leur nom de 'saccades express' (Fig. 1). Par la suite, de nombreuses études ont montré que le nombre de saccades express varie en fait en fonction de la durée du Gap : il est maximum pour un Gap de 200 ms et décroît régulièrement pour des durées supérieures, pour atteindre une valeur faible à nulle pour des Gap de 600 à 800 ms (Fischer & Weber, 1993).

Si l'on prend la condition où l'effet Gap est maximum (Gap = 200 ms), comme nous venons de le voir, le déclenchement de la saccade est réduit en moyenne de 180 ms à 110 ms. Cette réduction correspond à un 'gain temporel de déclenchement', dû au Gap, de  $(180 - 110) / 180 \text{ ms} = 39\%$  ce qui est considérable. Ce gain est en fait plus important encore ; si l'on considère que pour des raisons de contraintes biologiques le déclenchement des saccades ne peut guère être inférieur à 70 ms, il faut

*Ce que l'œil nous dit du cerveau*

7

alors estimer le gain temporel de déclenchement, en condition Gap, en fonction de cette valeur plancher et écrire :  $(180 - 110) / (180 - 70) \text{ ms} = 63\%$  : ce qui correspond à un gain deux fois plus important. Autrement dit, le déclenchement de la saccade dans la condition Gap (200 ms) est plus que deux fois plus rapide. On peut alors s'interroger sur les origines de cette extrême rapidité. Ces saccades express ne peuvent pas être des saccades d'« anticipation », i.e. des saccades qui seraient déclenchées plus rapidement du fait que le sujet anticiperait la venue de la cible, étant donné que, d'un essai à l'autre, l'emplacement de la cible est aléatoire.

En fait, l'orientation du regard est sous-tendue par deux mécanismes de base : un mécanisme de maintien de la fixation sur le stimulus fovéalisé et un mécanisme de déclenchement du mouvement oculaire. La disparition du PF lèverait le mécanisme de maintien. Au bout de 200 ms de Gap, l'œil est en quelque sorte 'désengagé' du point de fixation et prêt à se mouvoir à l'endroit où apparaîtra la cible. Comme nous le verrons plus loin (cf. § 2. Bases cérébrales des saccades), ces mécanismes sont en inhibition mutuelle.

Si un Gap de 200 ms facilite la PS, il rend plus difficile l'exécution d'une AS. Comme nous l'avons vu, l'inhibition et l'activation volontaires sous-tendant la production d'une AS ont un coût temporel qui décale la distribution des latences autour d'une valeur centrale d'environ 300 ms. Comme pour les PS, cette valeur est réduite de quelque 70 ms si un Gap de 200 ms sépare la disparition du PF de l'affichage de la cible ; mais comme le Gap prépare l'œil à exécuter une saccade, les erreurs saccadiques augmentent car il devient plus difficile de résister à la PS réflexe sur la cible.

*Asymétrie naso-temporale comme marqueur de la voie rétino-tectale*

En vision monoculaire le champ visuel est tronqué du côté 'nasal', du fait justement de la présence du nez qui en masque une partie (hémichamp nasal par rapport au champ visuel opposé, dénommé hémichamp temporal car du côté des tempes). Kristjansson *et al.* (2004) montrent que la PS est plus rapide d'une vingtaine de millisecondes dans l'hémichamp

temporal (par rapport à l'hémichamp nasal) et ce, quel que soit l'œil de vue (gauche ou droit). Ce n'est pas une question de visibilité de la cible car dans les expériences celle-ci est située à une excentricité rétinienne de 8 degrés angulaires, ce qui la rend similairement perceptible dans les deux hémichamps. On retrouve le même gain en AS : la latence est réduite d'une vingtaine de ms lorsque la cible apparaît dans l'hémichamp nasal, i.e. lorsqu'il faut faire une AS dans l'hémichamp temporal. Selon Rafal *et al.* (1990), à qui l'on doit les études pionnières en la matière, l'asymétrie des latences en faveur de l'hémichamp temporal pourrait être due à l'asymétrie des projections 'rétine → colliculus supérieur' plus importantes du côté de l'hémirétine temporale.

Même si cette explication est discutée (Sumner *et al.*, 2002), Ro & Rafal (2006) confèrent à cette asymétrie naso-temporale le statut de marqueur de la médiation rétinocolliculaire de la perception. Par exemple, dans une expérience de PS (en vision monoculaire) chez 3 patients aveugles dans un hémichamp visuel (hémianopsie latérale homonyme), Rafal *et al.* (1990) montrent qu'un distracteur présenté dans l'hémichamp lésé ralentit la latence de la PS que les patients doivent effectuer dans l'hémichamp sain. Ce ralentissement témoigne du phénomène de perception aveugle (blindsight) chez ces patients. L'analyse plus fine des résultats indique que l'amplitude du ralentissement est modulée par l'asymétrie naso-temporale. L'effet du distracteur est plus marqué lorsqu'il est présenté dans la partie temporale du champ lésé, suggérant ainsi que la perception aveugle du distracteur était, chez ces patients, médiatisée par la voie rétino-tectale. Dans une tâche non plus oculométrique mais de perception aveugle de la localisation d'une cible présentée dans l'hémichamp lésé (tâche à choix forcé), Dodds *et al.* (2002) observent chez un patient hémianopsique (vision monoculaire) une proportion plus élevée de réponses verbales correctes dans l'hémichamp temporal comparativement à celui nasal, suggérant, là encore, que la perception aveugle *non plus pour l'action* comme précédemment (PS) mais *pour l'identification* (situer verbalement l'emplacement d'un élément) était, chez ce patient, médiatisée par la voie rétino-tectale.



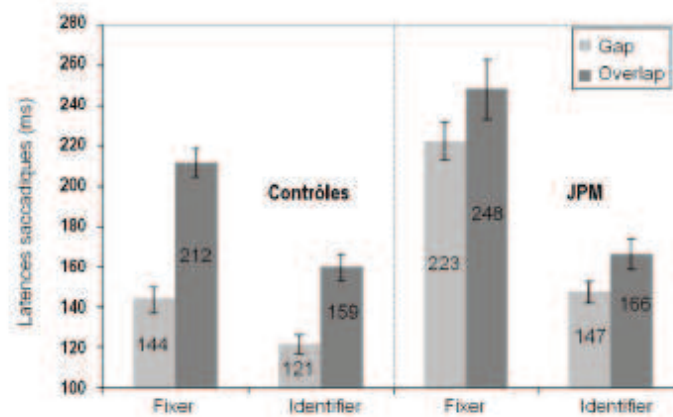
*L'effet contre-intuitif d'une consigne 'cognitive'*

Dans un article récent, Trotter & Pratt (2005) montrent qu'une consigne 'cognitive' peut considérablement affecter la latence de la PS. Les auteurs demandent au sujet non seulement d'aller fixer la cible mais, en plus, de l'identifier. L'analyse des résultats montre que par rapport à la consigne traditionnelle d'aller fixer la cible le plus rapidement possible, la consigne d'identification a pour effet de réduire très fortement - d'une cinquantaine de millisecondes - le déclenchement de la PS. Nous avons répliqué ces résultats et nos recherches en cours indiquent que l'effet de la consigne 'cognitive' a 4 caractéristiques : (1) il est quasi-additif par rapport à l'effet Gap sur la réduction des latences. (2) Il n'affecte pas le temps de mouvement de la saccade, ni sa précision. (3) Il diminue dans les tâches de PS volontaire et disparaît dans les tâches d'AS (Guyader *et al.*, en révision). (4) Plus contre-intuitif, il existe également en cas d'agnosie ou d'alexie, indiquant que ce n'est pas la cognition en soi, i.e. le fait de 'savoir identifier', qui facilite la saccade. Pour le montrer, nous avons proposé à un patient agnosique et alexique la tâche PS avec les deux consignes ('aller 'fixer' la cible vs. 'aller identifier la cible'). Ce patient, JPM, avait eu un accident cardiaque en 2005, causant une anoxie cérébrale. Si l'examen neurologique et l'IRM étaient normaux, le bilan neuropsychologique (10 mois plus tard) montrait un syndrome frontal, des déficits mnésiques, une apraxie constructive (trouble visuo-spatial générant un déficit dans la réalisation de dessin), une alexie complète (incapacité d'identifier les lettres et les chiffres) et une agnosie visuelle massive (incapacité d'identifier les objets) (Charnallet *et al.*, 2007). Comme le montre la figure 2, à l'instar des sujets contrôles du même âge, JPM a des latences saccadiques plus rapides dans la condition 'Identification' en dépit du fait qu'il n'était pas capable d'identifier la cible (Malsert *et al.*, 2007).

En résumé, l'effet de la consigne 'cognitive' n'existe que lorsque la tâche saccadique met en jeu des saccades plutôt réflexes (PS) et cet effet ne relève pas de la cognition stricto sensu. De manière paradoxale, tout se passe en fait comme si la consigne 'cognitive' accentuait « l'au-

tomatisation » de ces saccades. Comment l'expliquer ? L'hypothèse la plus simple est de penser que dans la consigne habituelle où l'on demande au sujet de fovéaliser la cible, le mouvement oculaire est le but de l'action ; alors que lorsque le sujet doit porter son regard sur la cible pour l'identifier, le mouvement oculaire est le moyen de l'action. La saccade oculaire est alors plus inconsciente, plus automatique, en quelque sorte encapsulée dans le programme plus général d'identification. Nous essayons actuellement de préciser, par le biais de neuroimagerie fonctionnelle (IRMf), les substrats cérébraux sous-tendant la performance à l'une et l'autre tâche.

**Figure 2 :** Latences saccadiques en fonction de la présence ou non d'un Gap de 200 ms (Gap vs. Overlap) et de la consigne (Fixer la cible vs. l'Identifier) obtenues dans un groupe contrôle (5 sujets) et chez un patient agnosique et alexique [JPM] (Malsert et al., 2007).



**Figure 2:** Saccadic latencies as a function of the presence or not of a 200 ms gap (Gap vs. Overlap) and the task instruction (Glance vs. Identify the target) for a group of 5 control subjects and for a patient with agnosia and alexia [JPM] (Malsert et al., 2007)

Pour conclure sur l'effet de la consigne 'cognitive', insistons sur deux points : (i) il faut toujours être très précautionneux quant à la consigne donnée, car les effets potentiels d'une modification de consigne sur le comportement sont loin d'être toujours intuitifs (c'est le cas ici); (ii) la consigne d'identification peut être utilisée dans la tâche AS, puisqu'elle ne génère pas de biais sur les latences. Elle nécessite pour ce faire un aménagement du paradigme de base : afficher, par exemple 200 ms après avoir présenté l'indice à ignorer, la cible à identifier à un emplacement symétrique, par rapport au point de fixation central, de celui de l'indice. La consigne cognitive rend la tâche d'AS plus compréhensible, plus motivante pour les sujets pour perdurer dans leurs efforts au fil des essais, ce qui peut-être très utile lorsque l'on teste à des patients cérébro-lésés ou psychiatriques. En effet, comme nous le verrons plus après, la tâche d'AS est un paradigme particulièrement pertinent pour évaluer, chez ces patients, leurs capacités basiques d'activation et d'inhibition volontaires.

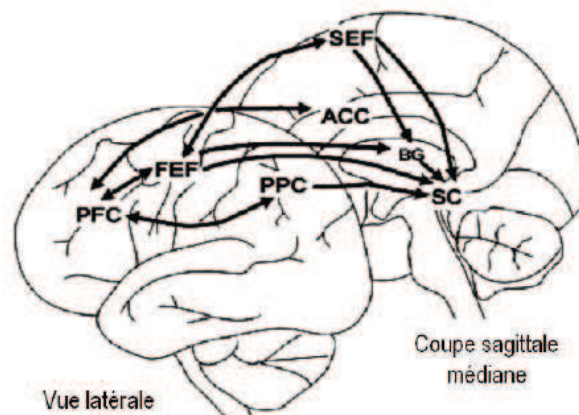
### **BASES CÉRÉBRALES DES SACCADÉS**

La circuiterie nerveuse qui sous-tend les mouvements oculaires est complexe. En effet, de nombreuses régions du cerveau sont impliquées dans l'exécution ou l'inhibition des saccades oculaires, et ces régions s'organisent en différentes boucles neuronales interactives. La figure 3 situe les principales structures cérébrales composant la 'circuiterie saccadique' et la figure 4 schématise (de manière réductrice) leurs relations fonctionnelles. Essayons d'en comprendre le principe anatomofonctionnel général.

L'information rétinienne véhiculée par le nerf optique intègre la 'circuiterie saccadique' par deux voies : la voie rétino-géniculocorticale (90% des fibres), qui se projette (principalement) dans le cortex visuel primaire, et la voie sous-corticale rétino-tectale (10% des fibres), qui se projette au niveau des couches superficielles (rétinotopiques) du Colliculus Supérieur (CS). Le CS est le nœud vital de la circuiterie sac-

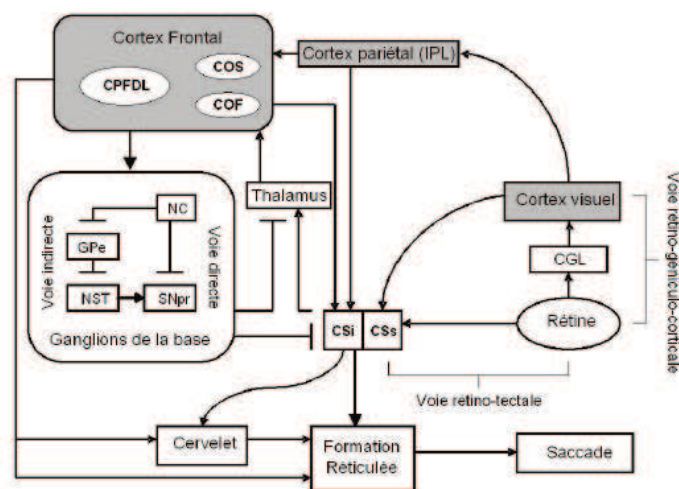
**Figure 3 :** Principales structures cérébrales impliquées dans les mouvements oculaires. Comme la littérature utilise habituellement les sigles anglais de ces structures, ces sigles et leur signification sont indiqués en anglais et en français.

PFC:	PreFrontal Cortex
(CPF:	Cortex PréFrontal)
FEF:	Frontal Eye Field
(COF:	Champ Oculaire Frontal)
PPC:	Posterior Parietal Cortex
(CPP:	Cortex Pariétal Postérieur)
ACC:	Anterior Cingulate Cortex
(CCA:	Cortex Cingulaire Antérieur)
SEF:	Supplementary Eye Field
(COS:	Champ Oculaire Supplémentaire)
BG:	Basal Ganglia
(GB:	Ganglions de la Base)
SC:	Superior Colliculus
(CS:	Colliculus Supérieur)



**Figure 3 :** main brain structures involved in eye movements.

**Figure 4 :** Schéma simplifié de la circuiterie cérébrale sous-tendant les saccades oculaires (adapté de Munoz & Everling, 2004). Les lignes se terminant par une flèche représentent les connexions excitatrices et celles se terminant par une barre, les connexions inhibitrices. Voir le texte pour explication. (CPFDL: cortex préfrontal dorsolatéral; COS: champ oculaire supplémentaire; COF: champ oculaire frontal; IPL: aire intrapariétale latérale; CSi & CSs: couches intermédiaires et superficielles du colliculus supérieur; CGL: corps genouillés latéraux; NC: noyau caudé; SNpr: partie réticulaire de la substance noire; GPe: segment externe du globule pallidus; NST: noyau sous-thalamique [ou corps de Luys].)



**Figure 4 :** Simplified drawing of the brain circuitry underlying eye saccades (adapted from Munoz & Everling, 2004). Arrow-ended lines represent excitatory connections and bar-ended lines represent inhibitory connections. See text for explanation. (CPFDL: dorsolateral prefrontal cortex; COS: supplementary eye field; COF: frontal eye field; IPL: lateral intraparietal area; CSi & CSs: intermediate and superficial layers of superior colliculus; CGL: lateral geniculate; NC: caudate nucleus; SNpr: pars reticularis of substantia nigra; GPe: external segment of globus pallidus; NST: subthalamic nucleus [corpus Luysii].)

cadique où convergent et sont intégrés les signaux corticaux et sous-corticaux. Outre de la rétine, le CS reçoit (au niveau des couches intermédiaires motrices) des afférences excitatrices de 3 zones corticales principales (le cortex visuel primaire, le cortex pariétal postérieur, principalement l'aire intra-pariétale latérale et le cortex frontal, champ oculaire frontal, champ oculaire supplémentaire et cortex préfrontal dorsolatéral) et des afférences inhibitrices des ganglions de la base. Il est connecté de manière efférente au thalamus, au cervelet et à la formation réticulaire du tronc cérébral. La formation réticulée est la structure nerveuse finale qui innerve les motoneurones des muscles extra oculaires et va donc commander la saccade (neurones de déclenchement) ou la fixation oculaire (neurones 'pauseurs'). Outre du CS, la formation réticulée reçoit des afférences du cervelet et probablement du champ oculaire frontal.

Si l'on résume maintenant les 'fonctions saccadiques' de ces différentes structures et circuiteries cérébrales, les PS se distinguent des AS par le fait qu'elles mettent en jeu des circuits plus courts. Les PS 'sans Gap' seraient principalement implémentées par la voie rétino-occipito-pariéto-colliculo-réticulaire alors que les PS 'avec Gap' (saccades express) pourraient se réduire à la boucle rétino-colliculo-réticulaire. Dans la partie rostrolatérale des couches intermédiaires, le CS contient des neurones dits de 'fixation' qui déchargent pendant la fixation de l'œil (inhibition de la saccade). Ces neurones sont en inhibition mutuelle avec les neurones générateurs de saccade (actifs durant la saccade oculaire). Les études électrophysiologiques chez l'animal (Dorris & Munoz, 1995; Kraulis, 2003) ont montré que l'activité des neurones de fixation suit un déroulement temporel similaire à celui de l'effet Gap (voir ci-dessus) avec un pic d'inhibition (d'hypoactivité) lorsque la durée du Gap avoisine 200 ms, permettant ainsi l'activation des neurones excitateurs qui commandent les motoneurones oculomoteurs. Neggers *et al.* (2005) confirment le lien Gap / CS chez l'homme par le biais de l'IRMf, ce lien pouvant également concerner le champ oculaire frontal (Everling & Munoz, 2000; Everling *et al.*, 1999). Les AS, qui requièrent des mécanismes d'inhibi-

tion et activation volontaires, mettent en jeu le complexe oculomoteur frontal et plus généralement fronto-striatal. Le champ oculaire frontal jouerait un rôle crucial dans l'exécution volontaire de la saccade, et le cortex préfrontal dorsolatéral dans l'inhibition volontaire de la saccade (ce cortex semble plus généralement être actif lorsque la mémoire de travail et des processus décisionnels sont engagés ; cf. Pierrot-Deseilligny *et al.*, 2005 ; McDowell *et al.*, 2005). Notons qu'une lésion de la matière blanche reliant le cortex préfrontal dorsolatéral aux structures sous corticales génère également un déficit dans l'inhibition saccadique (Ploner *et al.*, 2005). Le champ oculaire supplémentaire est plus particulièrement impliqué dans les tâches de séquences de saccades (cette structure intervient également dans l'inhibition de la saccade réflexe). Comme vu précédemment, si le cortex frontal (plus probablement le champ oculaire frontal) peut piloter directement la formation réticulaire, pour l'essentiel ce pilotage est indirect et transite par le CS soit par une voie directe, soit via les ganglions de la base, qui jouent, de manière plus générale, un rôle modérateur de la fonction motrice et dont la sortie principale est la substance noire. Ces deux voies jouent un rôle complémentaire. La projection directe est excitatrice et permet la formation de commandes saccadiques, alors que la voie indirecte est inhibitrice et permet de sélectionner une cible de saccade parmi diverses sollicitations (comme c'est le cas dans la tâche AS). Une boucle retour via le thalamus contrôle l'activation descendante frontale. Les pathologies dégénératives des ganglions de la base corroborent les données anatomofonctionnelles. Les patients souffrant de la Corée de Huntington (dégénérescence de la substance noire et des noyaux caudés) sont déficients en AS (déficit d'activation et d'inhibition volontaires) (Everling & Fischer, 1998). Enfin, signalé dans la figure 3 mais non figuré dans le schéma Fig. 4, le cortex cingulaire antérieur (champ oculaire cingulaire) interviendrait dans l'inhibition des saccades réflexes (cf. étude de Milea *et al.*, 2003, sur 6 patients subissant une résection de ce cortex).

Comme écrit plus haut, cette présentation anatomofonctionnelle de la fonction saccadique est schématique et macroscopique. Pour un approfondissement de la dynamique interactive des différentes structures, voir Purves *et al.* (2005) et Pierrot-Deseilligny *et al.* (2004 et 2005) ; pour un modèle bio-psychophysique de la fonction, voir Munoz & Everling (2004) ; et pour une synthèse détaillée et newlook des différents modèles computationnels proposés pour chacune des principales structures cérébrales impliquées dans la fonction saccadique, voir Girard & Berthoz (2005).

### **SACCADES & FONCTIONS EXÉCUTIVES : NEUROPSYCHOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DU VIEILLISSEMENT & NEUROPSYCHIATRIE**

L'objet de cette partie est d'illustrer l'apport de l'oculométrie à la mesure des fonctions exécutives d'activation et d'inhibition volontaires, d'une part au cours du développement et du vieillissement, normal et pathologique, d'autre part dans différents dysfonctionnements neuropsychologiques ou psychiatriques.

#### **Ontogénèse et vieillissement, normal et pathologique**

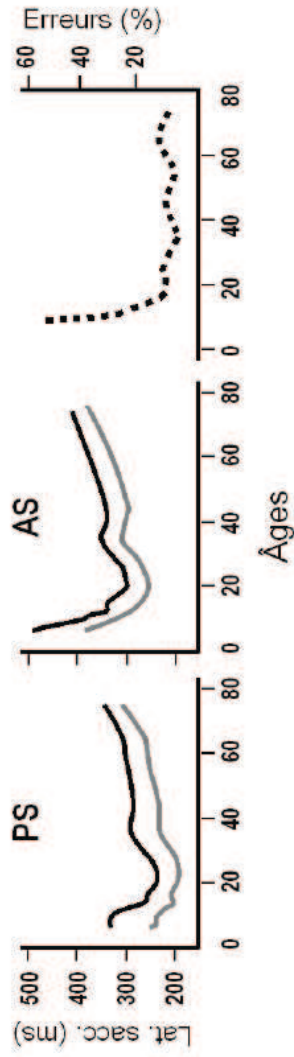
##### *Ontogénèse et vieillissement*

L'étude 'life-span' la plus exhaustive a été réalisée par Munoz *et al.* (1998) avec 11 tranches d'âges variant de 5 à 79 ans. Les résultats obtenus en PS et AS sont résumés dans la Fig. 5. On constate, en fonction de l'âge, une courbe en U asymétrique au niveau des latences en PS et AS, et une réduction du nombre d'erreurs en AS pour atteindre un plancher vers 18 ans (le taux d'erreurs n'est pas significatif en PS). Les pics de vitesse et la durée de la saccade apparaissent relativement insensibles à l'âge (Salman *et al.*, 2006)

Ces données montrent que le développement de l'enfant se tra-



**Figure 5 :** Fig. gauche et centre : Latences saccadiques en fonction de l'âge et de la présence ou non d'un Gap de 200 ms (lignes claires vs. lignes noires) dans une tâche de prosaccade (PS) et d'antisaccade (AS). Fig. droite : Pourcentages de saccades erronées dans la tâche AS en fonction de l'âge (ligne pointillée [conditions Gap et non-Gap confondues]). (Figures adaptées de Munoz et al., 1998.)



**Figure 5 :**Left & Center: saccadic latencies as a function of the age and the presence or not of a 200 ms gap (light strokes [Gap] vs. black strokes [Over-lap]) in prosaccade (PS) and antisaccade (AS). Right: percent of error saccades in AS task as a function of the age (the broken line is for the Gap and Overlap conditions). Adapted from Munoz et al., 1998.

duit par des saccades correctes volontaires de plus en plus rapides et par des saccades erronées de moins en moins nombreuses (Fig. 5). Le gain apporté par un Gap de 200 ms est relativement constant (50 ms environ) quel que soit l'âge. Comme nous l'avons vu précédemment, un tel Gap permet au regard de se désengager du point de fixation central, ce qui accélère le déclenchement de la saccade oculaire (saccade express). Munoz et collaborateurs (1998) constatent que le groupe des enfants de 5 – 9 ans présente une variabilité intra-individuelle des latences dans la condition sans Gap beaucoup plus marquée que les autres groupes d'âges, avec davantage de saccades express et davantage de latences excessives. Ceci amène à penser que les jeunes enfants contrôlent moins bien leurs fixations oculaires, ce qu'avaient déjà constaté Paus *et al.* (1990) dans une tâche de type NS où les enfants de 9 – 10 ans devaient maintenir le regard sur le PF alors que des stimuli distracteurs étaient présentés en périphérie. La variabilité intrasujet des latences diminue jusqu'à 15 – 18 ans.

En terme de fonctions exécutives, cette étude montre que de 5 à 18 ans l'être humain gagne en efficacité dans les mécanismes d'activation volontaire (gain sur les 'latences' en AS) et d'inhibition volontaire (gain sur les 'erreurs' en AS et sur maintien du regard sur le PF). L'évolution ontogénétique de ces gains est interprétée comme un marqueur de la maturation tardive des lobes frontaux (Munoz & Everling, 2004). En effet, tout un ensemble d'indices neurophysiologiques de maturation cérébrale, que ce soit la myélinisation des fibres nerveuses (Yakovlev & Lecours, 1967), la synchronisation neurale (Anokhin *et al.*, 1996), le débit sanguin cérébral (Ogawa *et al.*, 1989), la baisse de magnitude des potentiels évoqués comme reflet de la mise en place des inhibitions corticales (Dustman & Shearer, 1987) ou la connectivité bilatérale corticale (Thacher *et al.*, 1987), milite en faveur de l'idée d'un développement frontal s'achevant à l'adolescence (15 – 18 ans). Par ailleurs, Munoz et collaborateurs (1988) observent des latences légèrement mais significativement plus courtes (6 ms) en AS lorsque la saccade doit se faire dans l'hémichamp visuel droit. Cet avantage hémisphérique gauche est plus marqué chez les enfants (voir également Fischer *et al.*, 1997). Les auteurs y voient le signe d'un déve-

loppement cortical droit plus lent (Thatcher *et al.*, 1987). Mais on pourrait également y voir les conséquences de l'apprentissage de la lecture, où d'une manière statistique les saccades volontaires à droite sont plus nombreuses. Il serait intéressant de voir ce qu'il en est dans les pays où la lecture se fait de droite à gauche.

Que se passe-t-il au cours du vieillissement ? A priori on n'observe pas de perte d'efficacité dans l'inhibition volontaire (cf. le pattern des erreurs en AS ; Fig. 5) mais, à partir de 20 ans, on note un ralentissement progressif dans l'activation. Cependant, contrairement à la période ontogénétique, où la différence entre latences PS et latences AS montrait un gain de performance en activation volontaire (AS), le ralentissement saccadique semble ici général (en PS et AS). Les auteurs l'attribuent à l'atrophie progressive des matières grise et blanche du cortex cérébral au cours du vieillissement (Creasey & Rapoport, 1985). Une telle atrophie liée à l'âge n'a jamais été observée jusqu'alors au niveau de la formation réticulaire du tronc cérébral. Est-ce peut-être la raison pour laquelle les pics de vitesse et la durée de la saccade restent relativement constants ?

*Développement pathologique : TDA/H (Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité)*

L'hyperactivité avec déficit attentionnel a une prévalence de 2% pendant l'enfance et de 3-9% à l'adolescence et affecte surtout le sexe masculin. Elle est caractérisée par deux troubles comportementaux : l'hyperactivité (hyperkinésie) et l'impulsivité, et un trouble cognitif : le déficit d'attention. Ces troubles pourraient traduire une difficulté générale à inhiber une réponse comportementale inappropriée. L'étiologie précise de cette difficulté n'est pas clairement connue. L'hypothèse majeure est un déficit fronto-striatal sous-tendu par un dysfonctionnement dopaminergique : d'où le traitement par le méthylphénidate, qui bloque la recapture de la dopamine et augmente ainsi sa concentration dans le cerveau (Castellanos *et al.*, 2001). Notons en passant que le gyrus précentral où est localisé le champ oculaire frontal possède la plus haute densité de récepteurs de dopamine du cortex frontal (Brown *et al.*, 1979).

Pour tester l'idée d'un déficit d'inhibition, un certain nombre d'auteurs ont mesuré les performances des personnes TDA/H dans la tâche d'AS (pour les plus récents Feifel *et al.*, 2004 ; Hanisch *et al.*, 2006 ; Karatekin, 2006 ; Klein *et al.*, 2003, Motstofsky *et al.*, 2001 ; Munoz *et al.*, 2003 ; O'Driscoll *et al.*, 2005). Dans leur ensemble, les auteurs observent chez les TDA/H davantage de saccades erronées en AS, ainsi qu'une plus grande instabilité oculaire dans la tâche de non-saccade (NS) (Fig. 6). Concernant les latences saccadiques, les données de la littérature sont trop divergentes pour conclure quoi que ce soit. Par contre, la précision et la durée des saccades des TDA/H ne semblent pas différer de celles des sujets contrôles (Hanisch *et al.*, 2006). Ainsi résumé, le déficit de performance présenté par les TDA/H est donc compatible avec une pathophysiologie fronto-striatale. Mais l'hétérogénéité inter-études des paradigmes expérimentaux et des populations TDA/H ne permet pas aux méta-analyses de préciser quelle(s) structure(s) cérébrale(s) de cette circuiterie serai(en)t particulièrement affectée(s) (Bush *et al.*, 2005 ; Castellanos *et al.*, 2006).

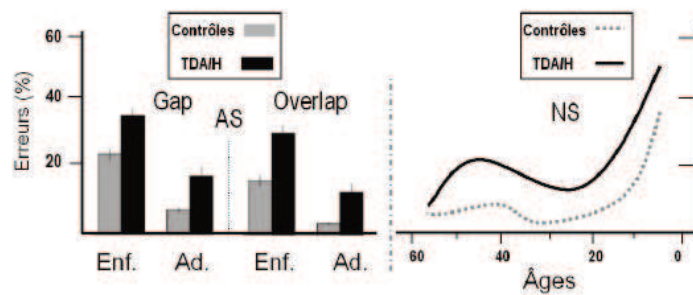
#### *Et le MPH ?*

Ce déficit est-il compensé / amélioré par la prise de méthylphénidate (MPH) ? O'Driscoll *et al.* (2005) testent l'effet du MPH chez des enfants TDA/H de 12 ans. Les enfants sont testés en double aveugle : sans prise de MPH (médication stoppée 24h avant l'épreuve, ce qui suffit vu la durée à demi-vie du médicament), avec prise de MPH et avec prise de placebo (les sessions, contrebalancées, sont espacées de 3 semaines). Tous les enfants améliorent significativement leurs scores (latences / erreurs) sous MPH, quelle que soit l'ampleur du déficit de départ, i.e. même les enfants qui avaient au départ une performance 'quasi-normale'. Mais l'article ne permet pas de savoir si, en cas de déficit important, l'amélioration sous MPH ramenait la performance 'à la normale'.

#### *Vieillesse pathologique*

Cette partie a pour objectif d'indiquer quelles sont les pistes de re-

**Figure 6 :** Fig. gauche : Pourcentages moyens (et erreurs-standard) de saccades erronées dans une tâche d'antisaccade en fonction de la présence ou non d'un Gap de 200 ms (Gap vs. Overlap) et de l'âge (Enfants de 10 ans en moyenne vs. Adultes d'une trentaine d'années) chez des personnes souffrant de déficit de l'attention/ hyperactivité (TDA/H) et les sujets contrôles. Fig. droite : Pourcentages moyens de saccades involontaires dans une tâche non-saccade dans ces mêmes populations. (Figures adaptées de Munoz et al., 2003).



**Figure 6 :** Left: mean percentage (and standard errors) of error saccades in an AS task as a function of the presence or not of a 200ms gap (Gap vs. Overlap) and the age of subjects (10-year-old children vs. 30-year-old adults) for subjects with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and for control subjects.

Right: mean percentage of saccades during a non-saccade task (adapted from Munoz et al., 1998).

cherche actuelles sur le vieillissement pathologique affectant les fonctions exécutives d'activation et d'inhibition volontaires repérables par oculométrie, et ce faisant, de rappeler que l'oculométrie peut être un outil potentiellement heuristique pour construire des indicateurs psychophysiques de traits ou d'état, ou encore pour étudier les mécanismes d'adaptation dans certaines pathologies.

Un trait marquant de la maladie de *Parkinson* (lorsque la maladie est bien installée) est la difficulté des patients à générer des réponses motrices volontaires. Dans les tâches d'oculométrie, cette difficulté transparaît par un allongement de la latence en AS (Briand *et al.* 1999). Au fur

et à mesure que le syndrome se fait davantage frontal, le déficit d'activation volontaire s'accompagne d'un déficit d'inhibition volontaire (davantage de saccades erronées en AS) (Munoz & Everling, 2004). Il serait alors intéressant d'examiner ce que disent ces indicateurs psychophysiques dans le cas de patients bénéficiant de l'électrostimulation cérébrale profonde. Suite à une implantation neurochirurgicale, ces patients ont une électrode à demeure au niveau du noyau sous-thalamique. Les décharges haute fréquence de l'électrode ont pour effet de désynchroniser les neurones du noyau sous-thalamique dont la synchronisation anormale est à l'origine d'une partie des symptômes moteurs (Meissner *et al.*, 2005). Elles semblent également inhiber les structures afférentes au noyau. L'électrostimulation s'attaque donc aux symptômes, sans traiter la cause de la maladie, à savoir la diminution de dopamine impliquée dans le contrôle des mouvements. Mais comme elle a un effet local (noyau sous-thalamique) et diffus (inhibition des structures afférentes), il serait intéressant de voir si l'électrostimulation modifie les capacités d'activation et d'inhibition volontaires mesurées par l'oculométrie. Le dispositif d'électrostimulation (sorte de pacemaker) permettant de positionner le patient en 'On' (stimulation) ou en 'Off' (absence de stimulation) rend possible une telle expérimentation.

Les personnes souffrant d'un syndrome de *Tourette* ont comme trait marquant une difficulté à supprimer des actions inappropriées. Or, contrairement à toute attente, ces patients ne présentent pas davantage d'erreurs dans les tâches d'AS. Ils se différencient par contre des contrôles par des latences plus élevées en AS et en PS (Levasseur *et al.*, 2001). Pour Munoz & Everling (2004), ce comportement contre-intuitif pourrait procéder du fait que pour compenser leur difficulté, ces patients ont mis en place une inhibition top-down du système saccadique. Une étude oculométrique longitudinale de ces patients permettrait de tester cette hypothèse.

Il est difficile de réaliser un diagnostic précoce de la *démence fronto-temporale* (DFT) du fait d'un manque de traits comportementaux

et cognitifs spécifiques. Dans une étude récente, Meyniel *et al.* (2005) suggèrent que l'oculométrie pourrait résoudre ce problème. Les auteurs ont comparé 23 patients DFT à des patients âgés contrôles sains ou souffrant de *paralysie supranucléaire progressive* (PSP). La PSP (souvent dénommée en France 'Maladie de Steele, Richardson, Olszewski', en référence aux auteurs qui, en 1964, ont décrit pour la première fois cette maladie comme entité nosologique spécifique) est une maladie neurodégénérative (heureusement rare) qui se déclare entre 45 et 75 ans et qui touche les noyaux profonds, puis le striatum, la substance noire, parfois le cervelet, et pour finir le néocortex au niveau des régions frontales motrices. La PSP est très bien documentée au niveau des dysfonctionnements oculomoteurs engendrés, d'où son statut de pathologie de référence ici. Il ressort de l'étude que les patients DFT présentent le même déficit d'inhibition volontaire (beaucoup de saccades erronées en AS) que les PSP, mais s'en distinguent par leur extrême difficulté à retarder leur AS dans la situation où il est demandé au sujet de ne faire l'AS qu'au moment où cela leur sera indiqué (par un changement de couleur du PF par exemple). Autrement dit, alors que la cible est apparue sur un côté, les sujets doivent maintenir en suspend la saccade volontaire qu'ils doivent faire de l'autre côté, et cette rétention temporaire apparaît difficile à maîtriser chez les patients DFT. En résumé, les patients DFT ont de la difficulté à retenir *et* leur PS réflexe sur la cible *et* leur AS volontaire. Pour Meyniel *et al.* (2005) cette dernière difficulté pourrait être un marqueur psychophysique permettant un diagnostic précoce de la DFT.

### Troubles neuropsychiatriques

Les études oculométriques (AS) en neuropsychiatrie se sont principalement focalisées sur la schizophrénie, avec des résultats relativement clairs et systématiques. Les données obtenues sur des patients souffrant de troubles bipolaires, ou d'autisme, ou de troubles compulsifs obsessionnels sont peu nombreuses et plutôt disparates (cf. pour revue Hutton & Ettinger, 2006). C'est la raison pour laquelle nous limiterons

notre revue des travaux à deux pathologies : à la schizophrénie, bien sûr, mais aussi aux troubles de l'humeur. Dans ce dernier cas nous évoquerons des études exploratoires en cours qui permettent de penser que l'outil oculométrique pourrait être un bon indicateur de l'avancée de la cure lorsque le patient suit un traitement par Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (SMTr).

*Schizophrénie : à la recherche d'un endophénotype oculométrique*

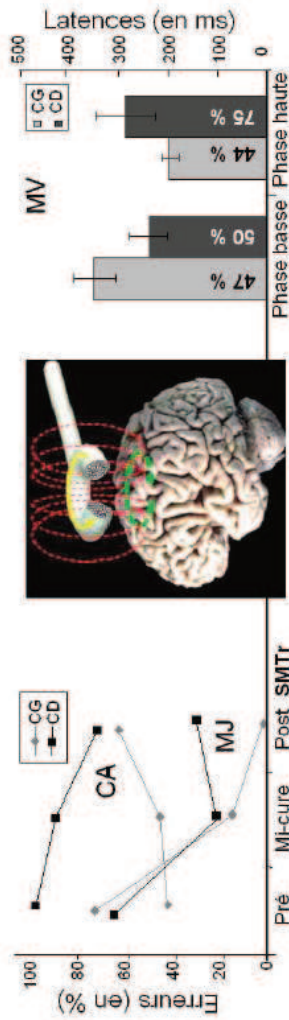
Depuis l'étude princeps de Fukushima *et al.* (1988), plus d'une quarantaine de travaux font état de moindres performances des sujets schizophrènes dans les tâches d'AS. Ces patients réalisent en général davantage de saccades erronées (Calkins *et al.*, 2004). Ce déficit d'inhibition de la saccade réflexe n'est pas dû à la chronicité de la maladie, ni au traitement pharmacologique car il s'observe également chez des patients en début de maladie et sans traitement (Crawford *et al.*, 1995 ; Ettinger *et al.*, 2004 ; Hutton *et al.*, 1998). Lorsque la latence et la précision spatiale de la saccade sont prises en compte, il ressort en général un accroissement de la latence AS ainsi qu'une hypométrie (Broerse *et al.*, 2001).

Reuter *et al.* (2006) modifient la tâche AS en faisant précéder la cible d'un indice valide, i.e. positionné dans le champ controlatéral à l'endroit où le sujet devrait faire l'AS. De manière contre-intuitive, les sujets contrôles sont moins performants (erreurs et latences accrues) dans cette condition (par rapport à la condition sans indice). Selon les auteurs, l'effet perturbateur de l'indice serait dû au fait qu'il apparaît alors que le sujet prépare le système saccadique à réaliser une AS ; l'indice perturberait cette préparation. Cet effet d'indication est moins marqué chez les patients schizophrènes comme si ces derniers étaient plus en retard ou avaient de la difficulté pour 'se mettre en mode AS'. Enfin, des études font état d'une corrélation significative entre la performance saccadique (pourcentage d'erreurs) et celle au Wisconsin (Card Sorting Test) censée refléter l'efficacité du cortex préfrontal.

De manière logique, les études en imagerie fonctionnelle observent que le déficit de performance en AS des schizophrènes s'accom-



**Figure 7 :** Figures gauche et centre : Erreurs saccadiques obtenues dans la condition 'antisaccade' (AS) en fonction de la cure (au début [Pré], à mi-cure et à la fin [Post]) de stimulation magnétique transcrânienne répétée au niveau du cortex PFDL gauche (figure centre) et en fonction du champ visuel (droit [CD] vs. gauche [CG]) concerné par l'AS, chez deux patients dépressifs pharmaco-résistants, l'un répondeur à la cure (MJ), l'autre non (CA). Figure droite : Latences saccadiques et pourcentages de saccades erronées obtenues dans la condition 'antisaccade' en fonction du champ visuel (droit [CD] vs. gauche [CG]) chez un patient (MV) bipolaire 'cycle rapide' en phase plutôt dépressive (basse) vs. plutôt maniaque (haute) (Marendaz et al., 2007).



**Figure 7 :** Left and center : saccadic errors obtained in 'antisaccade' condition according to treatment (early [Pré-], mid-treatment and at the end [Post]) of repeated transcranial magnetic stimulation of left PFDL cortex (center) and according to visual field (right [CD] vs. left [CG]) involved in AS, in two pharmacoresistant depressive patients, one (MJ) TMS-responder, the other one (CA) non-responder. Right : saccadic latencies and percentage of erroneous saccades obtained in 'antisaccade' condition according to visual field (right [CD] vs. left [CG]) in a 'rapid-cyclical' bipolar patient (MV) during a rather depressed (left) vs. rather manic (right) phases. (Marendaz et al., 2007).

pagne d'une activation réduite des différentes structures du circuit frontostriatal, et parfois également de l'insula et du cortex cingulaire antérieur (Fukushima *et al.*, 1988 ; Crawford *et al.*, 1996 ; McDowell *et al.*, 2002 ; Raemaekers *et al.*, 2002 ; Bagary *et al.*, 2004). Plus récemment, quelques travaux ont essayé de voir si le déficit en AS pouvait représenter un endophénotype (un marqueur de vulnérabilité à la maladie) de la schizophrénie. Passant en revue la littérature sur cette question, Hutton et Ettinger (2006) donnent une réponse d'ensemble plutôt positive, tout en soulignant que certaines données sont contradictoires et que des contrôles restent à faire. Il semble donc plus prudent d'attendre la suite des recherches sur ce thème avant de conclure. Mais si ces observations se confirment, cela soulignera la pertinence et la puissance heuristique de l'outil oculométrique dans ce domaine.

#### *Troubles de l'humeur : cure SMTr et oculométrie*

Comparativement à la schizophrénie, les autres pathologies psychiatriques ont été peu explorées au niveau de la performance en AS. Concernant les patients bipolaires, la littérature constate, comme pour les schizophrènes, un accroissement des erreurs en AS (Gooding et Tallent, 2001 ; Katsanis *et al.*, 1997 ; Tien *et al.*, 1996 ; mais non dans Crawford *et al.*, 1995) avec une forte instabilité dans le temps (Gooding *et al.*, 2004). Cette instabilité signifie que le déficit de performance en AS n'est pas un marqueur fondamental du trouble bipolaire (comme il est susceptible de l'être pour la schizophrénie) mais pourrait être un marqueur d'état (dépressif *vs.* maniaque). Si vrai, l'oculométrie pourrait donc être un outil précieux pour mesurer les changements thymiques opérés au cours d'une cure.

Dans une étude exploratoire en cours (Marendaz *et al.*, 2007), des patients présentant une dépression résistante suivent une cure de Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (SMTr). Le site de stimulation est le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche. Ce site est en accord avec la diminution de l'activation du lobe frontal accompagnant fréquemment la dépression. Baxter et collaborateurs ont parmi d'autres mon-

tré une diminution du métabolisme du glucose au niveau du cortex pré-frontal lors des épisodes dépressifs (Baxter *et al.*, 1989). De plus, la corrélation entre la dépression et l'hypométabolisme frontal semble plus particulièrement se concentrer au niveau du DLPFC gauche. La cure SMTr porte donc sur le DPFDL gauche (Fig. 7, centre) et la stimulation est excitatrice (10Hz, 2000 stimulations par séance quotidienne, 10 à 20 séances par cure) (cf. pour travaux princeps Pascual-Leone *et al.*, 1996). Dans notre étude exploratoire, les patients passent l'épreuve oculométrique avant la cure SMTr, à mi-cure et à la fin. L'épreuve mixe les paradigmes PS, AS et NS (cf. §1. pour la description des paradigmes). Selon la couleur que prend le PF central, le patient doit faire une PS, ou une AS, ou rien (NS). La cible est présentée à 10 degrés angulaire du PF (à gauche ou à droite). La figure 7 illustre 3 types de données observées jusqu'à présent.

Mme CA (patiente dépressive unipolaire) présente en début de cure un déficit dans la capacité à inhiber volontairement la saccade réflexe (le taux moyen d'erreurs saccadiques avoisine 70%), avec une forte asymétrie cérébrale traduisant un hypofonctionnement cérébral gauche (100% d'erreurs pour l'hémisphère gauche vs. 45 % pour l'hémisphère droit) (Fig. 7, gauche). La cure SMTr rétablit la balance inter hémisphérique mais sans changer la capacité globale d'inhibition (le taux moyen de saccades erronées reste à 70%, et Mme CA n'a pas montré d'amélioration thymique. Mr MJ (patient dépressif unipolaire) présente lui aussi en début de cure un déficit dans la capacité d'inhibition volontaire (63% de saccades erronées – Fig. 7, gauche). Ce déficit n'est pas latéralisé. La SMTr fait rapidement chuter le taux d'erreurs à 17% (mi-cure) qui reste en moyenne le même à la fin de la cure, à laquelle Mr MJ répond au niveau thymique. La comparaison de ces cas conduit à penser que l'intérêt de la SMTr dans le traitement de la dépression est de réactiver les fonctions cérébrales hypoactives mais pas forcément de les équilibrer (en terme d'hémisphères). Ce point de vue est logique avec l'idée que si les connexions interhémisphériques entre les CPFDL sont inhibitrices, le fait

de les rééquilibrer ne peut augmenter l'activation moyenne. Soulignons que dans ces deux cas, les mesures à mi-cure sont, dans leur dynamique d'évolution (par rapport à  $J_0$ ), en accord avec celles fin de cure. Si ce fait se confirmait, les mesures oculométriques pourraient constituer un prédicteur de la réponse thymique à la cure. Ce point est important car vu la lourdeur opérationnelle et ressentie d'une telle cure, pouvoir déterminer à mi-parcours si le patient sera 'répondeur' ou non serait une réelle avancée clinique.

Voyons un dernier cas prospectif d'une autre nature. Mr MV est un patient bipolaire 'cycle rapide', i.e. qui passe de la phase dépressive (D) à celle maniaque (M) en grosso modo un mois d'intervalle. Mr MV n'est pas soumis à la cure SMTr. La figure 7 (droite) présente ses latences de programmation en AS et les erreurs saccadiques dans chacune des phases. Il ressort que l'oculométrie permet de bien distinguer ici les phases M et D, et ce en logique avec la description nosographique du trouble : activation volontaire (latences) plus forte en phase M (les latences diminuent), mais perte d'efficacité en inhibition volontaire (les erreurs augmentent). Ce qui est frappant ici, est l'asymétrie cérébrale des latences AS, dont le pattern change en fonction de la phase : hypofonctionnement du cortex droit en phase D et du cortex gauche en phase M. Les patients bipolaires se marquent-ils toujours d'une asymétrie cérébrale ? De même type ? S'inversant avec les phases ? Les explorations futures et de MV et d'autres patients 'cycle rapide' le diront. Mais a minima, les performances oculométriques d'ensemble semblent pouvoir objectiver les changements d'état thymiques (être des 'marqueurs d'état', comme suggéré dans l'introduction de cette partie). Pour conclure, rappelons que ces recherches sont pour l'instant très prospectives et de nombreux contrôles restent à faire. L'objet de cette partie était simplement d'illustrer le caractère potentiellement heuristique de l'oculométrie en neuropsychiatrie.

### CONCLUSION

‘Ce que l’œil nous dit du cerveau’ ? Dans son expression cinétique la plus simple, la saccade oculaire, l’œil semble apporter beaucoup d’informations sur l’état des fonctions exécutives de base que sont l’activation et l’inhibition volontaires. Or comme celles-ci sont affectées dans de nombreuses pathologies (dégénérescences neuronales, lésions cérébrales, neuropsychiatrie), avec l’oculométrie, la clinique et la recherche clinique semblent pouvoir disposer d’un outil psychophysique particulièrement valide et sensible, non invasif, dont la finalité neurocognitive échappe aux patients. Cet outil, qui se démocratise (les coûts de l’oculométrie, la complexité de son opérationnalisation et du traitement des données recueillies diminuent d’année en année), va permettre de préciser certains diagnostics, d’évaluer les récupérations ou les adaptations au cours des cures. De plus, il est possible d’utiliser le dispositif pour effectuer d’autres mesures comme étudier les stratégies oculaires lors de l’exploration de textes ou d’images, les mouvements de poursuite (lente / rapide), etc. Par exemple, un gain inférieur à la normale lors de la poursuite lente (le gain renvoie au rapport entre la vitesse de l’œil et la vitesse de déplacement de la cible) semble être un marqueur biologique de la schizophrénie (cf. Rapport INSERM 2005 [web]). Ou encore, la mesure du comportement exploratoire de scènes naturelles permet d’affiner la rééducation de l’hémianopsie et d’apprécier son efficacité (Pambakian *et al.*, 2004), celui de textes de mieux caractériser certaines dyslexies (Prado *et al.*, 2007). Mais on accroît du coup la complexité des traitements et quelque part la pureté de la mesure (par rapport aux tâches saccadiques simples) car de nombreuses variables cognitives difficiles à contrôler interviennent alors.

Dans une lettre datée du 10 septembre 1930, Freud écrivait à son ami Arnold Zweig : « Par la brèche de la rétine, on pourrait voir profondément dans l’inconscient ». Ce message traduisait le rêve freudien de rendre perceptible, visible, presque palpable, le savoir insu de l’âme hu-

maine. On n'en est pas là. Mais à défaut de brèche et dans un cadre plus cognitif, l'œil (en mouvement) apparaît vraiment constituer une 'voie royale' pour aborder les mécanismes basiques des fonctions exécutives et leur dysfonctionnement.

#### **ABSTRACT**

##### **'What the eye tells us about the brain' : executive functions, ocular saccades and neuropsychology/neuropsychiatry**

The eye has two main functions: a perceptual one (to encode visual stimuli) and a motor one (to bring our gaze on particular areas of interest). This paper deals with the motor function of the eye, and more precisely the rapid ocular movements called saccades and antisaccades. The measures that can be extracted with these basic movements constitute a psychophysics heuristic tool to investigate the functions of executive control in cerebral injured or psychiatric patients. This paper is divided into 3 parts. The two first parts describe the psychophysics and cerebral bases of saccades (experimental paradigms, saccade parameters and brain circuitries); the last part illustrates how saccade tasks can be used to characterize the development and the ageing of capacities of voluntary activation and inhibition, and their dysfunction in neuropsychological and neuropsychiatric disorders.

## RÉFÉRENCES

- Anokhin, A.P., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Nikolaev, A., & Vogel, F. (1996). Age increases brain complexity. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 99(1), 63-68.
- Bagary, M.S., Hutton, S.B., Symms, M.R., Barker, G.J., Mutsatsa, S.H., Barnes, T.R., Joyce, E.M., & Ron, M.A. (2004). Structural neural networks subserving oculomotor function in first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 56(9), 620-627.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Selin, C.E., Gemer, R.H., & Sumida, R.M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 243-250.
- Briand, K.A., Strallow, D., Hening, W., Poizner, H., & Sereno, A.B. (1999). Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 129, 38-48.
- Broerse, A., Crawford, T.J., & den Boer, J.A. (2001). Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia*, 39(7), 742-756.
- Brown, R.M., Crane, A.M., Goldman, P.S. (1979). Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: Concentrations and in vivo rates. *Brain Research*, 168, 133-150.
- Bush, G., Valera, E.M., & Seidman, L.J. (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1273-1284.
- Calkins, M.E., Curtis, C.E., Iacono, W.G., & Grove, W.M. (2004). Antisaccade performance is impaired in medically and psychiatrically healthy biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 71(1), 167-178.
- Carpenter, R.H.S. (1977). *Movement of the eyes*. Pion.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Berquin, P.C., Walter, J.M., Sharp, W., Tran, T., Vaituzis, A.C., Blumenthal, J.D., Nelson, J., Bastain, T.M., Zijdenbos, A., Evans, A.C., & Rapoport, J.L. (2001). Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 289-295.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117-123.
- Chamallet, A., Carbonnel, S., David, D., & Moreaud, O. (2007). Associative visual agnosia: A case study. *Behavioural Neurology*, 18, 1-4.
- Crawford, T.J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M.A., & Henderson, L. (1995). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychological Medicine*, 25(3), 461-471.
- Crawford, T.J., Puri, B.K., Nijran, K.S., Jones, B., Kennard, C., & Lewis, S.W. (1996). Abnormal saccadic distractibility in patients with schizophrenia: a 99mTc-HMPAO SPET study. *Psychological Medicine*, 26(2), 265-277.
- Creasey, H., & Rapoport, S.I. (1985). The aging human brain. *Annals of Neurology*, 17, 2-10.
- Dodds, C., Machado, L., Rafal, R., & Ro, T. (2002). A temporal/nasal asymmetry for blindsight in a localisation task: Evidence for extrageniculate mediation. *Neuroreport*, 13, 655-658.

- Dorris, M.C., & Munoz, D.P. (1995). A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *Journal of Neurophysiology*, 73(6), 2558-2562.
- Dustman, R.E., & Shearer, D.E. (1987). Electrophysiological evidence for central inhibitory deficits in old age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 39, 408-412.
- Ettinger, U., Kumari, V., Chitnis, X.A., Corr, P.J., Crawford, T.J., Fannon, D.G., O'Ceallaigh, S., Sumich, A.L., Doku, V.C., & Sharma, T. (2004). Volumetric neural correlates of anti-saccade eye movements in first-episode psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1918-1921.
- Everling, S., Dorris, M.C., Klein, R.M., & Munoz, D.P. (1999). Role of primate superior colliculus in preparation and execution of anti-saccades and pro-saccades. *Journal of Neurosciences*, 19, 2740-2754.
- Everling, S., & Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, 36(9), 885-899.
- Everling, S., & Munoz, D.P. (2000). Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *Journal of Neurosciences*, 20, 387-400.
- Feifel, D., Farber, R.H., Clementz, B.A., Perry, W., & Anlo-Vento, L. (2004). Inhibitory deficits in ocular motor behavior in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 56(5), 333-339.
- Fischer, B., Biscaldi, M., & Gezeck, S. (1997). On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Research*, 754(1-2), 285-297.
- Fischer, B., & Weber, H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behavioral and Brain Sciences*, 16(3), 553-610.
- Fitts, P.M. (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *Journal of Experimental Psychology*, 47(6), 381-391.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., Yamashita, I., & Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 23(7), 670-677.
- Girard, B., & Berthoz, A. (2005). From brainstem to cortex: computational models of saccade generation circuitry. *Progress in Neurobiology*, 77(4), 215-251.
- Gooding, D.C., Mohapatra, L., & Shea, H.B. (2004). Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. *Psychological Medicine*, 34(5), 921-932.
- Gooding, D.C., & Tallent, K.A. (2001). The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(1), 8-16.
- Guyader, N., Charvat, D., Malsert, J. & Marendaz, C. (revision). Having to identify a target reduce latencies in Pro-saccade but not in Antisaccade tasks. *Psychological Research*.
- Hanisch, C., Radach, R., Holtkamp, K., Herpetz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2006). Oculomotor inhibition in children with and without attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission*, 113, 671-684.
- Hutton, S.B., Crawford, T.J., Puri, B.K., Duncan, L.J., Chapman, M., Kennard, C., Barnes, T.R., & Joyce, E.M. (1998). Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schiz



- ophrenia. *Psychological Medicine*, 28(3), 685-692.
- Hutton, S.B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302-313.
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W.G., & Grove, W.M. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(3), 468-472.
- Karatekin, C. (2006). Improving antisaccade performance in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Experimental Brain Research*, 174, 324-341.
- Klein, C.H., Raschke, A., & Brandenbusch, A. (2003). Development of pro- and antisaccades in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and healthy controls. *Psychophysiology*, 40(1), 17-28.
- Kraulis, R.J. (2003). Neuronal activity in the rostral superior colliculus related to the initiation of pursuit and saccadic eye movements. *Journal of Neurosciences*, 23(10), 4333-4344.
- Kristjánsson, A., Vandenbroucke, M.W., & Driver, J. (2004). When pros become cons for anti- versus prosaccades: factors with opposite or common effects on different saccade types. *Experimental Brain Research*, 155(2), 231-244.
- Lebedev, S., Van Gelder, P., & Tsui, W. H. (1996). Square-Root Relations between Main saccadic parameters. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37, 2750-58.
- Lettvin, J.P., Maturana, H.R., McCulloch, W.S., & Pitts, W.H. (1959). What the frog's eye tells the frog's brain. *Proceedings of the Institute of Radio Engineers*, 47, 1950-1961
- LeVasseur, A.L., Flanagan, J.R., Riopelle, R.J., & Munoz, D.P. (2001). Control of volitional and reflexive saccades in Tourette's syndrome. *Brain*, 124(10), 2045-2058.
- Malsert, J., Charvat, D., Guyader, N., Boisard, S. & Marendaz, C. (2007). The cognitive task releases the eyes (30<sup>th</sup> ECVF Arezzo, Italy). *Perception*, 36 Abstract Suppl.
- Marendaz, C., Malsert, J., Guyader, N., Szekely, D., Polosan M., Lhomme, E., & BougerolStimulation Magnétique Transcrânienne et dépression : Evaluation de la cure SMTr sur les fonctions exécutives et l'humeur des patients par le biais de l'oculométrie. *Jéres Journées Internationales de Neuropsychologie des Lobes Frontaux et des Fonctions Exécutives*. Angers, octobre 2007.
- McDowell, J.E., Brown, G.G., Paulus, M., Martinez, A., Stewart, S.E., Dubowitz, D.J., & Braff, D.L. (2002). Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biological Psychiatry*, 51(3), 216-223.
- McDowell, J.E., Kissler, J.M., Berg, P., Dyckman, K.A., Gao, Y., Rockstroh, B., & Clementz, B.A. (2005). Electroencephalography/magnetoencephalography study of cortical activities preceding prosaccades and antisaccades. *Neuroreport*, 16(7), 663-668.
- Meissner, W., Leblois, A., Hansel, D., Bioulac, B., Gross, C.E., Benazzouz, A., & Boraud, T. (2005). Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*, 128(10), 2372-2382.
- Meyniel, C., Rivaud-Péchoix, S., Damier, P., & Gaymard, B. (2005). Saccade impairments in patients with fronto-temporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(11), 1581-1584.
- Milea, D., Lehericy, S., Rivaud-Péchoix, S., Duffau, H., Lobel, E., Capelle, L., Marsault, C., Berthoz, A., & Pierrot-Deseilligny, C. (2003). Antisaccade deficit after anterior cingulate cortex resection. *Neuroreport*, 14(2), 283-287.

- Mostofsky, S.H., Lasker, A.G., Cutting, L.E., Denckla, M.B., & Zee, D.S. (2001). Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Neurology*, 57(3), 423-430.
- Munoz, D.P., Armstrong, I.T., Hampton, K.A., & Moore, K.D. (2003). Altered control of visual fixation and saccadic eye movements in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neurophysiology*, 90(1), 503-514.
- Munoz, D.P., Broughton, J.R., Goldring, J.E., & Armstrong, I.T. (1998). Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Experimental Brain Research*, 121(4), 391-400.
- Munoz, D.P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218-228.
- Neggers, S.F., Raemaekers, M.A., Lampmann, E.E., Postma, A., & Ramsey, N.F. (2005). Cortical and subcortical contributions to saccade latency in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 21(10), 2853-2863.
- O'Driscoll, G.A., Dépatie, L., Holahan, A.L., Savion-Lemieux, T., Barr, R.G., Jolicœur, C., & Douglas, V.I. (2005). Executive functions and methylphenidate response in subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1452-1460.
- Ogawa, A., Sakurai, Y., Kayama, T., & Yoshimoto, T. (1989). Regional cerebral blood flow with age: changes in rCBF in childhood. *Neurological Research*, 11(3), 173-176.
- Pambakian, A.L.M., Mannan, S.K., Hodgson, T.L., & Kennard, C. (2004). Saccadic visual search training: a treatment for patients with homonymous hemianopia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 1443-1448.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Paillard, F., & Catala, M.D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348(9022), 233-237.
- Paus, T., Babenko, V., & Radil, T. (1990). Development of an ability to maintain verbally instructed central gaze fixation studied in 8- to 10-year-old children. *International Journal of Psychophysiology*, 10(1), 53-61.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milca, D., & Muri, R. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 17(1), 17-25.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R.M., Nyffeler, T., & Milca, D. (2005). The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1039, 239-251.
- Ploner, C.J., Gaymard, B.M., Rivaud-Pechoux, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (2005). The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1159-1165.
- Prado, C., Dubois, M., & Valdois, S. (2007). The eye movements of dyslexic children during reading and visual search: Impact of the visual attention span. *Vision Research*, 47(19), 2521-2530.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., Lamantia, A.S., McNamara, J.O. (2005). *Neurosciences*. Bruxelles : De Boeck.
- Raemaekers, M., Jansma, J.M., Cahn, W., Van der Geest, J.N., van der Linden, J.A., Kahn, R.S., & Ramsey, N.F. (2002). Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance

- imaging. *Archives of General Psychiatry*, 59(4), 313-320.
- Rafal, R., Smith, J., Krantz, J., Cohen, A., & Brennan, C. (1990). Extrageniculate vision in hemianopic humans: Oculomotor activation by signals in the blind, temporal hemifield. *Science*, 250, 118-121.
- Rafal, R., Henik, A., & Smith, J. (1991). Extrageniculate contributions to reflex visual orienting in normal humans: a temporal hemifield advantage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3, 322-328.
- Reuter, B., Herzog, E., & Kathmann, N. (2006). Antisaccade performance of schizophrenia patients: evidence of reduced task-set activation and impaired error detection. *Journal of Psychiatric Research*, 40(2), 122-130.
- Ro, T & Rafal, R. (2006). Visual restoration in cortical blindness: Insights from natural and TMS-induced blindsight. *Neuropsychological Rehabilitation*, 16, 377-396.
- Salman, M., Sharpe, J., Eizenman, M., Lillakas, L., Westall, C., To, T., Dennis, M., & Steinbach, M. (2006). Saccades in children. *Vision Research*, 46, 1432-1439.
- Saslow, M.G. (1967). Effect of components of displacement-step stimuli upon latency of saccadic eye movements. *Journal of the Optical Society of America*, 57, 1024-1029.
- Sumner, P., Adamjee, T., & Mollon, J.D. (2002). Signals invisible to the collicular and magnocellular pathways can capture visual attention. *Current Biology*, 12(15), 1312-1316.
- Thacher, R.W., Walker, R.A., & Giudice, S. (1987). Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science*, 236, 1110-1113.
- Tien, A.Y., Ross, D.E., Pearlson, G., & Strauss, M.E. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(6), 331-338.
- Trotter, L., & Pratt, J. (2005). Visual processing of targets can reduce saccadic latencies. *Vision Research*, 45(11), 1349-1354.
- Werblin, F., & Roska, B. (2007). Des films sur la rétine. *Pour la Science*, n° 356, 55-60.
- Yakovlev, P.I., & Lecours, A.R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski. Oxford (Eds.), *Development of the Brain in Early Life* (pp. 3-70).

**Annexe II** : Guyader, N., Malsert, J., Marendaz, C. (2010). Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades. *Psychological Research*, 74, 12-20.

Psychological Research (2010) 74:12–20  
DOI 10.1007/s00426-008-0218-7

ORIGINAL ARTICLE

## Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades

Nathalie Guyader · Jennifer Malsert · Christian Marendaz

Received: 1 August 2008 / Accepted: 19 November 2008 / Published online: 23 December 2008  
© Springer-Verlag 2008

**Abstract** In a princi- ples study, Trottier and Pratt (2005) showed that saccadic latencies were dramatically reduced when subjects were instructed to not simply look at a peripheral target (reflexive saccade) but to identify some of its properties. According to the authors, the shortening of saccadic reactions times may arise from a top-down disinhibition of the superior colliculus (SC), potentially mediated by the direct pathway connecting frontal/prefrontal cortex structures to the SC. Using a "cue paradigm" (a cue preceded the appearance of the target), the present study tests if the task instruction (Identify vs. Glance) also reduces the latencies of antisaccades (AS), which involve prefrontal structures. We show that instruction reduces latencies for prosaccade but not for AS. An AS requires two processes: the inhibition of a reflexive saccade and the generation of a voluntary saccade. To separate these processes and to better understand the task effect we also test the effect of the task instruction only on voluntary saccades. The effect still exists but it is much weaker than for reflexive saccades. The instruction effect closely depends on task demands in executive resources.

### Introduction

Ocular saccades are produced frequently to see the world around us distinctly; in fact, only a very restricted area of the visual field (about 3° of visual angle) is perceived with high acuity (De Valois & De Valois, 1988; Rayner & Pollatsek, 1992; Séré, Marendaz, & Héroult, 2000). In lab tasks measuring saccadic reaction times (SRTs, time from target appearance to the initiation of the eye movement), subjects are required to look at a target (traditionally a simple geometric form) appearing in the peripheral field as fast as possible (Carpenter, 1988). These eye movements are termed reflexive saccades or, more generally, prosaccades (PS). It has been shown that SRTs are sensitive to a main experimental factor: the temporal gap between the offset of the fixation target and the onset of an eccentric target (Saslow, 1967). When the offset of the central fixation stimulus (Gap condition) precedes the onset of a peripheral visual target, SRTs are reduced in comparison with the condition with no central fixation offset (Overlap condition). The SRT reduction is due to the appearance of very short latency saccades called 'express saccades'. This effect is commonly called the Gap effect. The Gap effect varies as a function of the temporal gap duration. It increases to reach a maximum for a gap of 200 ms between the fixation offset and the target onset, and then, decreases to become null for gaps beyond 800 ms (Fischer & Weber, 1993; Mayfrank, Mobashery, Kimming, & Fischer, 1986). The Gap effect is observed not only in reflexive PS tasks but also in antisaccade (AS) tasks. In AS tasks, participants are traditionally instructed to make an eye movement as fast as possible in the opposite direction to a peripheral target and to look at the mirror position (with relation to the central dot). The AS task is executive function consuming: to perform the task correctly, subjects must first suppress (inhibit) the automatic response to look at the

N. Guyader (✉)  
Grenoble Image Parole Signal Automatique Lab  
(GIPSA-Lab, CNRS UMR 5216), Département Image and Signal,  
INPG 46 Avenue Félix Viallet, 38031 Grenoble Cedex, France  
e-mail: nathalie.guyader@gipsa-lab.inpg.fr

J. Malsert · C. Marendaz  
Psychologie and NeuroCognition Laboratory  
(LPNC, CNRS, UMR 5105), Grenoble, France

 Springer

target (reflexive saccade) and then, transform the location of the stimulus into a voluntary motor command to look away from the target (Munoz & Everling, 2004).

A common interpretation of the Gap effect is that the offset of the fixation stimulus and the presence of a temporal gap produce the release of fixation before the target appears. At a cerebral level, this mechanism is thought to result from changes in the inhibitory activity within the superior colliculus (SC). Ablation of the SC eliminates express saccades and causes a general increase in saccade latencies (Schiller, True, & Conway, 1980). Dorris and Munoz (1995) showed that the activity of fixation cells in the rostral pole of the monkey's SC followed a similar time course to the gap duration, having a minimum of discharge rate 200–300 ms into the gap, and increased activity at the time of target appearance. Hence, the Gap effect could be interpreted as a bottom-up process.

In a recent paper, Trottier and Pratt (2005) showed that another factor, described as top-down by the authors, can dramatically reduce latencies in reflexive PS: the task instruction. In Trottier & Pratt's experiments, subjects were given two different instructions in two separate blocked sessions. In the first, as is typically done in saccade experiments, they were instructed to simply look as fast as possible at a peripheral target. In the second, they were asked to identify as fast as possible the peripheral target (they had to determine whether the central item of the target had been displaced to the left or right). Data analysis showed shorter saccadic latencies when subjects had to identify compared to when they just had to look at the target. The time reduction was about forty milliseconds and was observed in the Overlap and in the Gap (200 ms) conditions.

According to Trottier & Pratt (2005), the instruction constraint might be mediated by the direct pathway connecting frontal and prefrontal cortex structures to the SC. According to the authors, this pathway is especially well-suited because (1) it consists of cortical structures such as the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) involved in executive functions that would include the volitional instantiation of task instructions, and (2) it leads, via cerebral structures like the caudal nucleus and the substantia nigra pars reticulata, to disinhibition in the SC, which facilitates saccade output. However, the SC forms a vital node in the neural saccade network, receiving convergent input from almost all the cortical and subcortical structures that are involved in controlling saccades (Munoz & Everling, 2004) and any change in the inhibitory activity within the SC can, in fact, stem from a lot of cerebral causes (Brown, Goltz, Vilis, Ford, & Everling, 2006; Pierrot-Deseilligny, Milea, & Muri, 2004; Sumner, Nachev, Castor-Perry, Isenman, & Kennard, 2006).

If the instruction effect is mediated by cerebral circuitries involved in executive functions, what happens when the

saccadic movement is not reflexive but intrinsically requires these functions? Does the instruction effect remain as the Gap effect does, then suggesting a low level effect, or on the contrary, does the instruction effect diminish or is it suppressed, then suggesting a more high level effect?

The present study aims at answering these questions. Two experiments were run, involving more (experiment 1) or less (experiment 2) executive functions to plan and control eye movements. In the first experiment, participants were given an AS task. The AS paradigm was adapted to permit to participants either to look at the target (the symbol '0') (Glance condition) or to identify it (the numbers '6' or '9') (Identification condition), using an experimental procedure close to that used by Nieuwenhuis, Ridderinkhof, De Jong, Kok, and Van der Molen (2000) and Guitton, Bachtel and Douglas (1985) (see "Methods"). A control reflexive PS task was given. As been said before, to perform the AS task efficiently, subjects must (1) inhibit the automatic response to look at the target (reflexive saccade) and (2) program a voluntary saccade toward the mirror location of the target with relation to the central dot. Inhibition and activation functions are supposed to be mainly implemented in frontal/prefrontal structures: roughly speaking, DLPFC for inhibition and FEF/SEF for AS triggering (e.g., Pierrot-Deseilligny, Muri, Nyffeler, & Milea, 2005). To separate the inhibition and the activation executive functions and to better understand the instruction effect, in the second experiment participants were given a voluntary prosaccade (VPS) task. In VPS task, a small symbol displayed in the center of the screen indicated to the subject if she/he had to make a saccade toward a target that was displayed on the left and the right side of the screen. For this experiment, as in Crevits, Vandierendonck, Stuyven, Verschaete and Wildenbeest (2004), two possible target locations, one on the left and one on the right side of the central fixation were always present on the display. This task requires the subject to program a voluntary saccade toward a precise location, either to look at the target (Glance condition) or to identify it (Identification condition).

Data showed that the instruction effect closely depends on task demands in executive resources.

## Experiments

Two sets of experiments were run. In the first set, we tested the instruction effect on antisaccade (AS) latencies and, as a control, on prosaccade (PS) latencies. The second set of experiments concerned voluntary prosaccade (VPS) latencies. Each set of experiments consisted of two blocked sessions: one session with a Glance instruction task and one session with an Identification instruction task. The session order was counterbalanced between subjects.

### Experiment 1: pro- and anti-saccade tasks

#### Methods

##### Subjects

Sixteen healthy subjects (average age =  $27.75 \pm 5.51$ ) participated in the study. All participants had normal or corrected-to-normal vision and they were not aware of the purpose of the experiment.

##### Stimuli

All stimuli were displayed on a mean gray ( $10 \text{ cd/m}^2$  CIE luminance) level screen. They were displayed on a  $21^\circ$  screen, located at 57 cm from the subjects, with a resolution of  $1,024 \times 768$  pixels and a refresh rate of 85 Hz. All stimuli were a number ('0', '6' or '9') written in white ( $48 \text{ cd/m}^2$  CIE luminance) inside a white ring (Fig. 1). Each stimulus had a size of  $1.2^\circ$  of visual angle for the ring and  $0.6^\circ$  for the number. Because of their weak size and because stimuli appeared  $10^\circ$  in the periphery, the numbers required an ocular fixation to be identified.

##### Apparatus

A camera-based eye-tracker (Eyelink II from SR Research) with 500 Hz of temporal resolution and accuracy of  $0.02 \text{ deg.}$  was used, in the pupil tracking mode, to establish when subjects started a saccade after the cue onset (SRT). Prior to the experiment, subjects' gaze location was established using a  $3 \times 3$  point grid calibration. The position of both eyes were recorded each 2 ms. Fixations and saccades were detected automatically by the eyetracker. Saccades were automatically detected in the data file as eye movements with velocity greater than  $30 \text{ deg/s}$  or acceleration greater than  $9,500 \text{ deg/s}^2$ .

##### Procedure

Participants were tested individually in a darkened room. Head position was stabilized with a chin rest. Each trial

began with a central fixation cross presented for a duration of 2 s. After this time and only if the subject stared at the fixation for 60 ms, a cue, always the symbol '0', appeared  $10^\circ$  in periphery (randomly on the left or right side of the fixation cross). It is important to note that the cue never appeared if the subject did not fixate at the central cross ( $\pm 0.5^\circ$  in the horizontal axis and  $\pm 2^\circ$  in the vertical axis) for 60 ms at a stretch (this spatial-temporal constraint was computer-driven). The cue was presented for 50 ms followed by a blank (screen with a central fixation cross) of 200 ms and then, followed by the target (Fig. 2). The target was presented for 500 ms, on the same side as the cue in the PS experiment, or on the opposite side in the AS experiment. There was a break of 1 s between two successive trials.

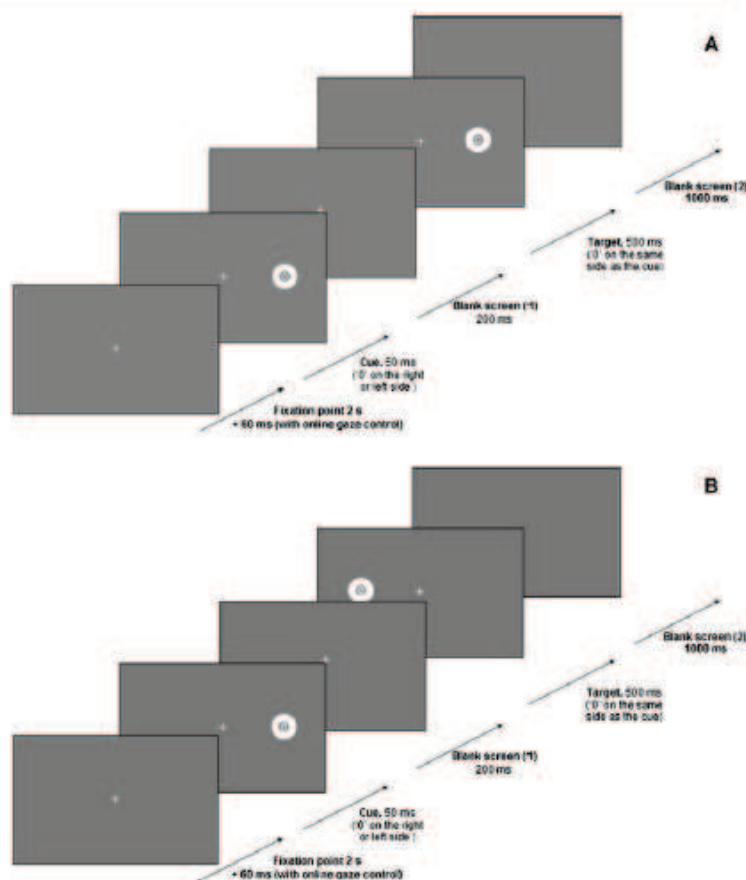
Each subject did the AS and the PS experiments. Half of the subjects started with the PS one day, followed by the AS the day after, and the other half of the subjects did first the AS followed by the PS. Both experiments were divided into two sessions that differed in their instruction task. The task was to look at (Glance session) or to identify (Identification session) the target as fast as possible. In the Glance session, the target was always a '0'. Subjects had to look as fast as possible at the target and half of them had to press a button if the target appeared on the left side (half of the trials) and the other half to press it if the target was on the right side (half of the trials). In the Identification session, the target was a '6' or a '9'. Half of subjects had to press a button if the target was a '6' (half of the trials) and the other half if the target was a '9' (half of the trials). A feedback error sound was given if subjects pressed an incorrect key. We insisted on the fact that for both sessions, subjects had to look at the target first and then, to give an answer by pressing the response button. The Identification and Glance sessions were counterbalanced between subjects. In each session, there were 40 trials for the Overlap condition and 40 trials for the gap (200 ms) condition, randomly distributed. The side where the target appeared was randomly distributed.

Before each session, lasting about 20 min, the calibration was done. Moreover, a drift-correction was done each 10 trials. Participants underwent a training session of eight practice trials.

**Fig. 1** Stimuli used in the experiments



**Fig. 2** Schematic representation of the prosaccade (PS, top) and antisaccade (AS, bottom) experiments (in the Overlap and the Glance conditions). The figure shows the temporal (time flow is indicated by the arrows) and the spatial aspects of the trials



We measured the accuracy (percent correct) of the subject's answers. We recorded the eye positions of subject during the experiment and we extracted the latency of the first saccade after the appearance of the cue and the saccade error (saccades toward the wrong direction). Our experimental design resulted in eight conditions: PS–Glance–Gap, PS–Glance–Overlap, PS–Identification–Gap, PS–Identification–Overlap, AS–Glance–Gap, AS–Glance–Overlap, AS–Identification–Gap and AS–Identification–Overlap.

## Results

We replicated some basic findings. First, we noted that the prevalence of reflexive direction errors in the AS tasks (difficulty to inhibit reflexive saccades toward the cue) was relatively high, whereas in the PS tasks participants rarely

made errors. Second, the mean saccadic reaction time (SRT) of correct AS was slower than the mean SRT of correct prosaccade. This reflects the time cost to overcome the tendency to make a reflexive eye movement toward the abrupt onset (the cue) and to program a voluntary saccade in the opposite direction, toward the location where the target should be displayed.

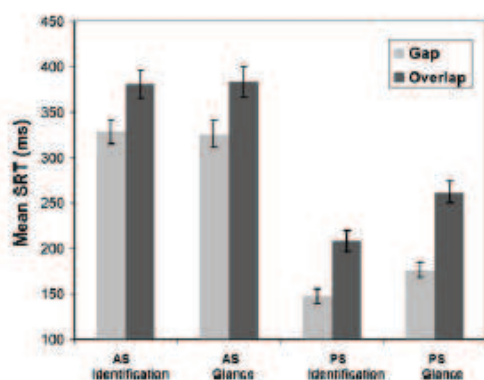
## Saccadic latencies

Data from the sixteen participants were analyzed. For each trial, the accuracy of the answer and the eye movements were measured. We kept the trial with a correct answer (we removed less than 1% of the trials). We lost some saccades (around 2%) because the eye track lost the pupil image (blinks). From the record of all eye movements, we extracted the saccadic reaction time (SRT) of the first correct saccade after the target onset.

A saccade was considered as a correct saccade if (1) it was the first eye movement since the target onset, (2) the eye started in an area of the fixation cross ( $\pm 1^\circ$  on the horizontal axis and  $\pm 2^\circ$  on the vertical axis) and (3) the eye reached an area of  $4^\circ$  of visual angle around the target ( $\pm 2^\circ$  on each side of the target position). Using the condition (1) to extract the first correct saccade, we removed almost all the anticipated saccades (i.e., saccades with latencies below 70 ms). We still have very few saccades with latencies inferior to 70 ms; we also removed these saccades (less than 0.5%). Moreover, very long saccades (i.e., saccades with latencies  $\geq 500$  ms for PS and  $\geq 700$  ms for AS) were rare and excluded from the analysis (less than 1%). Note that the condition (3) is quite large and that almost all the saccades terminated closer to the target position (see below, the precision).

For these first correct saccades (4,585 trials which corresponds to 82% of the total number of trials), we plot mean SRTs and standard errors (SEs) by experimental conditions in Fig. 3.

A 'saccade type (PS/AS)  $\times$  task instruction (Glance/Identification)  $\times$  gap condition (Gap/Overlap)' repeated measures ANOVA on mean SRTs for the sixteen subjects showed five significant variation sources: a main effect of the three experimental factors, the saccade type, the task instruction and the gap condition, an interaction between the saccade type and the task instruction and an interaction between the task instruction and the gap condition. As expected, SRTs were faster in the PS versus the AS task (199 vs. 354 ms,  $F_{1,14} = 165$ ;  $p < .00001$ ), in the Gap versus the Overlap condition (246 vs. 308 ms,  $F_{1,14} = 89$ ;  $p < .00001$ ). We also obtained shorter SRTs for the Identification task compared to the Glance task (268 vs. 287 ms,



**Fig. 3** Mean SRTs (Saccadic reaction time in milliseconds) and mean SEs (Standard errors, the vertical bars in milliseconds) as a function of the task instruction (Glance vs. Identification), the temporal gap [Overlap vs. Gap (200 ms)] and the type of saccade (PS vs. AS)

$F_{1,14} = 5.35$ ;  $p < .05$ ). The saccade type interacted with the task instruction. The task instruction has an effect only on PS: SRTs were shorter in the Identification task compared to the Glance task in the PS experiment but there was no difference in the AS experiment (40 vs. 0 ms,  $F_{1,14} = 16.29$ ;  $p < .01$ ). The task instruction also interacted with the Gap condition. The temporal gain due to the Identification instruction was slightly greater in the Overlap condition than in the Gap condition (28 vs. 10 ms,  $F_{1,14} = 10$ ;  $p < .01$ ).

#### PS task

As known in the literature (Dorris & Munoz, 1995; Fischer & Weber, 1993; Mayfrank et al., 1986) since Saslow (1967), there was a Gap effect (85 ms,  $F_{1,14} = 145$ ;  $p < .00001$ ) in the Glance session. As in Trotter and Pratt (2005), we found a Gap effect in the Identification session (60 ms,  $F_{1,14} = 39.84$ ;  $p < .0001$ ). We also observed a difference of 54 ms between Glance and Identification sessions in the Overlap condition ( $F_{1,14} = 41.25$ ;  $p < .0001$ ) and a difference of 29 ms in the Gap condition ( $F_{1,14} = 17$ ;  $p < .001$ ).

To sum up, SRTs decrease for the Identification session compared to the Glance task in PS experiment; this is consistent with previous findings, and therefore, validates the cue paradigm developed to study the effect of the task instruction in AS tasks.

#### AS task

SRT analysis showed a Gap effect in Glance session (58 ms,  $F_{1,14} = 42.08$ ;  $p < .0001$ ) as in the Identification one (52 ms,  $F_{1,14} = 31.64$ ;  $p < .0001$ ). Contrary to the PS task, the task instruction has no significant effect in Gap and Overlap conditions ( $F_{1,14} = 0.13$ ; ns).

It is important to note that the decrease of saccade latencies in the Identification condition compared to the Glance one is not linked to a decrease of the saccade precision. We call saccade precision the difference, along the horizontal axis, in pixels between the end point of the saccade and the target position. In PS task, the precision was about  $0.5^\circ$  for both the Glance and the Identification sessions ( $F_{1,15} = 2.3$ ; ns). Note that subjects did not move significantly their eyes along the vertical axis.

#### Saccade errors

For the PS, a saccade was considered as a saccade error if the first saccade was toward the opposite of the cue position, what happened very rarely (less than 2%). For the AS, a saccade was considered as a saccade error (an inhibition error) if the first saccade was toward the cue, what



happened quite often (around 13%). Saccade errors were only studied for the AS experiment. The percentage of erroneous saccades was significantly greater in the Gap than in the Overlap condition (18 vs. 7%,  $F_{1,14} = 11$ ;  $p < .005$ ). These data were consistent with findings reported in the literature. The number of saccadic errors did not differ as a function of the task instruction ( $F_{1,14} = 1.7$ ; ns).

## Experiment 2: voluntary prosaccade tasks

### Methods

#### Subjects

Eight healthy subjects (average age =  $24.8 \pm 3.6$ ) participated in the study. All participants had normal or corrected-to-normal vision and they were not aware of the purpose of the experiment.

#### Stimuli

Stimuli were the same as the ones used in Experiment 1, except that the number was not inside a filled white circle but inside an empty white circle (Fig. 4).

#### Apparatus

The same as in Experiment 1.

#### Procedure

Participants were tested individually in a darkened room. Head position was stabilized with a chin rest. For this experiment, we followed the same procedure as Crevits et al. (2004). Each trial began with a central fixation cross during

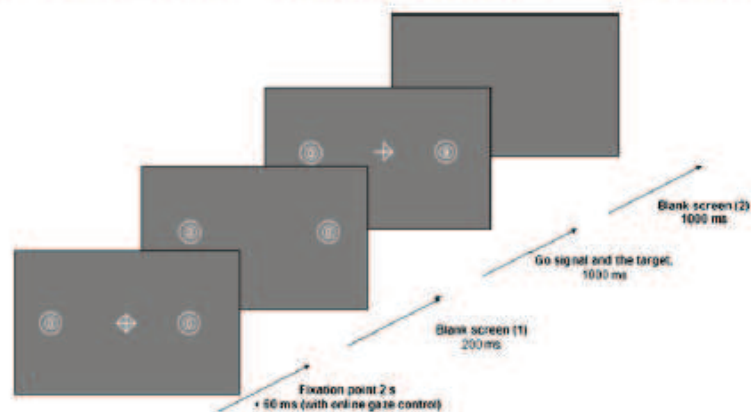
2 s. Throughout the trial, the two possible targets (as described in the Fig. 1, except that for this experiment the ring was empty) were presented  $10^\circ$  on each side of the center. Subject had to gaze to the central fixation cross ( $\pm 0.5^\circ$  in the horizontal axis and  $\pm 2^\circ$  in the vertical axis) for at least 60 ms to start the trial. As the go signal, the central fixation cross changed to an arrowhead randomly pointing to the left or the right target (Fig. 4). A gap was manipulated by inserting a time interval (200 ms) between the disappearance of the central fixation cross and the appearance of the go signal. There was 1 s between two successive trials.

The task was to look at (Glance session) or to identify (Identification session) the target as fast as possible. In the Glance session, the two possible targets (right and left) were always a '0'. Subjects had to look as fast as possible at the target pointed by the central arrow and half of subjects had to press a button if they made a saccade on the left side (half of the trials) and the other half to press it if they made a saccade on the right side (half of the trials). In the Identification session, the two possible targets were a '0' during the central fixation cross, then, when the central fixation cross changed to an arrowhead, the target pointed by the arrow changed to a '6' or a '9'. Half of subjects had to press a button if the target was a '6' (half of the trials) and the other half if the target was a '9' (half of the trials). A feedback error sound was given if subjects pressed an incorrect key. We insisted on the fact that for both sessions, subjects had to look at the target first, and then, to give an answer by pressing a response button.

The experiment was divided into two blocked sessions: an Identification and a Glance one. The order was counter-balanced between subjects. The procedure and the number of conditions per session were exactly the same as for the previous experiment.

We measured the exactitude of the subject's answers. We recorded the eye positions of subject during the

**Fig. 4** Schematic representation of the voluntary saccade (VPS) experiment (in the Gap and the Identification conditions). The figure shows the temporal (time flow is indicated by the arrows) and the spatial aspects of the trials



experiment and we extracted the latency of the first saccade. Our experimental design resulted in four conditions: Glance-Gap, Glance-Overlap, Identification-Gap and Identification-Overlap.

## Results

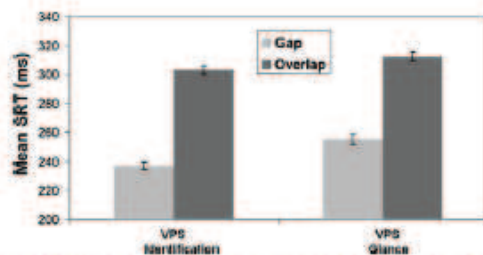
### Saccadic latencies

The data from the eight participants were analyzed. Less than 1% of the trials were excluded due to errors with the response key. We also lost less than 2% of trials because of eye recording problems (blinks). We used the same definition for the first correct saccade as in the experiment 1.

A saccade was considered as a correct saccade if (1) it was the first eye movement since the target onset, (2) the eye started in an area of the fixation cross ( $\pm 1^\circ$  on the horizontal axis and  $\pm 2^\circ$  on the vertical axis) and (3) the eye reached an area of  $4^\circ$  of visual angle around the target ( $\pm 2^\circ$  on each side of the target position). Using the condition (1) around 3% of the trials were discarded. Moreover, analyzed trials were restricted to those with SRTs inferior to 500 ms (we removed less than 0.1% of the trials).

For these first correct saccades (1,079 trials which corresponds to 85% of the total number of trials), mean SRTs and SE by experimental conditions are presented in Fig. 5.

A 'task instruction (Identification/Glance)'  $\times$  'gap condition (Gap/Overlap)' repeated ANOVA measures on mean SRTs showed a main effect of the two experimental factors but no interaction ( $F_{1,7} = 1.02$ ; ns). SRTs were faster in the Gap versus the Overlap condition (246 vs. 308 ms,  $F_{1,7} = 124$ ;  $p < .00001$ ) and in the Identification task versus the Glance task (270 vs. 283 ms;  $F_{1,7} = 7.43$ ;  $p < .03$ ). Compared to data obtained in PS tasks of Experiment 1, the Gap effect was about the same amplitude in VPS (61 ms) as in PS (72 ms), but the amplitude of the instruction effect was much smaller in VPS (13 ms) than in PS (42 ms).



**Fig. 5** Mean SRTs (Saccadic reaction time in milliseconds) and mean SEs (Standard errors, the vertical bars in milliseconds) as a function of the task instruction (Glance vs. Identification), the temporal gap [Overlap vs. Gap (200 ms)] in the voluntary prosaccade (VPS) tasks

## General discussion

Recently, Trottier and Pratt (2005) showed that a cognitive instruction, to identify the spatial position of an item in a target, dramatically reduced the SRTs in reflexive PS tasks without modifying the precision of the saccade. We replicated this effect with a numerical task, and this effect was observed in Overlap and Gap conditions for every subject. However, when the saccadic task was not reflexive and required more executive functions as in VPS and in AS, the instruction effect diminished (VPS-Experiment 2) or disappeared (AS-Experiment 1). Thus, the instruction effect appears to closely depend on the task demands on executive and/or volitional functions and seems to be specific to reflexive PS.

What could be underlying mechanisms of the instruction effect?

Contrary to the instruction effect, a significant Gap effect was observed in all saccadic tasks. That means that the two effects were independent and do not probably concern the same psychological mechanisms or cerebral structures. The sensitivity of the instruction effect to executive and/or volitional functions suggests that this effect is a high level phenomenon.

Our results bear strong similarity to the data showing effects on saccadic planning and control of *urgency* in man (Montagnini & Chelazzi, 2005; Reddi, Asrress & Carpenter, 2003; Reddi & Carpenter, 2000) and of motivational factors in monkeys (Ikeda & Hikosaka, 2007). In Montagnini and Chelazzi's experiments, the urgency constraint was handled by means of a letter discrimination task given immediately after completion of the PS. Subjects were required to perform a two-alternative forced-choice letter discrimination at the saccade goal location, the letter being displayed for 13 ms. In a control condition, no Identification task was given after completion of the PS. The authors observed a temporal gain in saccadic latencies due to urgency of about 32 ms (15.6%; Experiment 1). Analyzing the latency distributions obtained in the urgency condition in relation to the LATER model [linear approach to threshold with ergodic rate (Reddi & Carpenter, 2000)], Montagnini and Chelazzi interpreted the urgency effect as an increase in the rate of rise of the saccade decision signal, i.e., as proceeding from high level mechanisms in decision-making process. Now, it should be noted that the experimental procedure and the cognitive task demand in Montagnini and Chelazzi's (2005) experiments were very similar to those in our PS experiment. The main difference between control and experimental conditions in Montagnini and Chelazzi's (2005) lied in the fact that participants had to look at the cue (control condition) versus to look at the

cue in order to identify the target immediately displayed after the cue (experimental condition). So, it would be possible that the urgency effect interpreted by the authors as proceeding from high level mechanisms in decision-making process was in fact simply due to the cognitive instruction. It will be interesting to see whether the urgency effect remains when ocular saccade are not reflexive. However, contrary to Trotter and Pratt's (2005) and to our experiment, Montagnini and Chelazzi (2005) observed a relatively modest, yet reliable, increase in saccadic peak velocity in addition to the reduction of saccadic latency. According to the authors, the perceptual urgency might be mediated by the same cerebral structures involved in the reward-related modulation of saccade initiation in monkeys (Ikeda & Hikosaka, 2003), including the SC, the basal ganglia and parietal area LIP. In theory, these cerebral structures playing a key role in ocular movements could be involved in the instruction effect, particularly since making saccades in the Identification task was experienced by all subjects as most pleasant. To succeed in the Identification task (tell if the number was 6 vs. 9) was in fact very easy and this easiness could act as a kind of reward.

Note, however, first that as discussed by Ikeda and Hikosaka (2007) and Shadmehr and Krakauer (2008), that different cerebral structures of various levels can adjust/optimize the hand or eye movements in relation to cognitive— affective constraints as learning, feedback, costs and rewards. For instance, expected immediate rewards seem to be rather associated with activation in the striatum structures and the orbitofrontal cortex, whereas expected delayed rewards are associated with activation in the DLPFC and the inferior parietal cortex (Ikeda and Hikosaka 2007). Second, experiments about costs and rewards were fundamentally different from our experiments. They often used an endogenous saccadic task (voluntary, delayed or memory-guided saccades), i.e., a task where instruction effect has little chance to be observed.

According to Trotter and Pratt (2005), the instruction effect could be due to a top-down process, probably mediated by the cerebral pathway connecting frontal and prefrontal dorsolateral cortex structures to the SC. This circuitry is well-known as being also implicated in executive functions. Electrophysiological and neuroimaging studies showed that inhibition and activation constraints in ocular movements generate neural activities in prefrontal/ frontal cortex, including notably DLPFC and FEF structures (Munoz & Everling, 2004; Pierrot-Deseilligny et al., 2004). The consequence is if at the same time, the same circuitry is involved (and shares its resources with) in the planning and control of the saccade and in the Identification instruction, we can assume that the first task prevails over the second (subject must before all make a saccade) to its detriment. If true, the amplitude of instruction effect should

be a function of resources necessary to the ocular saccade. Data from PS, VPS and AS experiments fit in with this functional viewpoint. The observation of an instruction effect with a patient suffering from alexia and presenting a slight saccadic sluggishness towards his left hemifield led us to suggest that the cerebral circuitry involved in the instruction effect could be similar to the attentional dorsal network described by Corbetta, Patel & Shulman (2008) (Marendaz, Guyader, Malsert, Peyrin, & Charnallet, in revision). This dorsal network also includes the parietal area. We are currently running fMRI studies to test this hypothesis and to clarify the cerebral bases of the instruction effect.

To conclude, the instruction effect appears to be a very robust psychological phenomenon in reflexive saccades. Because this effect does not affect the anti-saccadic performance and the AS paradigm is a popular way to study motor planning and control or executive functions in fundamental or clinical neurosciences, the AS task can be used with a cognitive instruction. This will make the task more understandable for participants, more pleasant to perform, without a priori changing the cerebral areas involved in these saccades.

## References

- Brown, M. R. G., Goltz, H. G., Vilis, T., Ford, K. A., & Everling, S. (2006). Inhibition and generation of saccades: Rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. *NeuroImage*, *33*, 644–659.
- Carpenter, R. H. S. (1988). *Movements of the eyes*. London: Pion.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324.
- Crevits, L., Vandierendonck, A., Stuyven, E., Vorscheote, S., & Wildenbeest, J. (2004). Effect of intention and visual fixation disengagement on prosaccades in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, *42*, 624–632.
- De Valois, R. L., & De Valois, K. K. (1988). *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press.
- Dorris, M. C., & Munoz, D. P. (1995). A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *Journal of Neurophysiology*, *73*(6), 2558–2562.
- Fischer, B., & Weber, H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behavioral and Brain Sciences*, *16*(3), 553–567.
- Guitton, D., Buchtel, H. A., & Douglas, R. M. (1985). Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Experimental Brain Research*, *58*, 455–472.
- Ikeda, T., & Hikosaka, O. (2003). Reward-dependant gain and bias of visual responses in primate superior colliculus. *Neuron*, *39*, 693–700.
- Ikeda, T., & Hikosaka, O. (2007). Positive and negative modulation of motor response in primate superior colliculus by reward expectation. *Journal of Neurophysiology*, *98*, 3163–3170.
- Marendaz, C., Guyader, N., Malsert, J., Peyrin, C., & Charnallet, A. (in revision). Cognitive instruction releases alexic eyes: Having to identify a target causes fast express saccades, even in the case of alexia/agnosia. *Neuropsychologia*.

- Mayfrank, L., Moshery, M., Kimming, L., & Fischer, B. (1986). The role of fixation and visual attention in the occurrence of express saccades in man. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 235(5), 269–275.
- Montagnini, A., & Chelazzi, L. (2005). The urgency to look: Prompt saccades to the benefit of perception. *Vision Research*, 45, 3391–3401.
- Munoz, P., & Everling, S. (2004). Look away: The anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 218–228.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., De Jong, R., Kok, A., & Van der Molen, M. W. (2000). Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: Age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychology and Aging*, 15, 635–647.
- Pierrot-Deseilligny, C. H., Milea, D., & Muri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 17(1), 17–25.
- Pierrot-Deseilligny, C. H., Muri, R. M., Nyffeler, T., & Milea, D. (2005). The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1039, 239–251.
- Rayner, K., & Pollatsek, A. (1992). Eye movements and scene perception. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 46(3), 342–376.
- Reddi, B. A. J., Asress, K. N., & Carpenter, R. H. S. (2003). Accuracy, information and response time in saccadic decision task. *Journal of Neurophysiology*, 90(3), 3538–3546.
- Reddi, B. A. J., & Carpenter, R. H. S. (2000). The influence of urgency on decision time. *Nature Neuroscience*, 3, 827–830.
- Saslow, M. G. (1967). Effect of components of displacement-step stimuli upon latency of saccadic eye movements. *J Opt Soc Am*, 57, 1024–1029.
- Schiller, P. H., True, S. D., & Conway, J. L. (1980). Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. *Journal of Neurophysiology*, 44, 1175–1189.
- Séré, B., Marendaz, C., & Héroult, J. (2000). Non-homogeneous resolution of images of natural scenes. *Perception*, 29, 1403–1412.
- Shadmehr, R., & Krakauer, J. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental Brain Research*, 185, 359–381.
- Sumner, P., Nachev, P., Castor-Perry, S., Ikenman, H., & Kennard, C. (2006). Which visual pathways cause fixation-related inhibition? *Journal of Neurophysiology*, 95, 1527–1536.
- Trotter, L., & Pratt, J. (2005). Visual processing of targets can reduce saccadic latencies. *Vision Research*, 45, 1349–1354.

**Annexe III** : Guyader, N., Malsert, J., Peyrin, C., Charnallet, A., Marendaz, C. (Soumis)  
Identifying targets reduces saccades latencies even for an agnostic/alexia patient.

**Identifying targets reduces saccade  
latencies even for an agnostic/alexia patient**

N. Guyader<sup>2</sup>, J. Malsert<sup>1</sup>, C. Peyrin<sup>1</sup> & A. Charnallet<sup>1,3</sup> & C. Marendaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Psychology and NeuroCognition (LPNC, CNRS, UMR 5105) Grenoble, France.

<sup>2</sup> Grenoble Image, Speech, Signal and Automatism Laboratory (GIPSA-lab, CNRS, UMR 5216)  
Grenoble, France.

<sup>3</sup> CMRR & Neuropsychologie, Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU de Grenoble, France

**Running head:** Cognitive instruction releases agnostic / alexia eyes

## Abstract

Saccades are often considered as relatively automatic and stimulus driven events. Research has demonstrated that some saccade properties (latency and spatial accuracy for example) can be influenced by “cognitive” factors. Research has found that modifications of the task instruction increases prosaccade latencies but never reduces them. On the contrary, the same modifications can reduce antisaccade latencies and errors. However, recent studies have shown that a cognitive instruction “to identify the target” dramatically reduced the prosaccade latencies, while the same instruction had no effect on voluntary prosaccades and antisaccades. This prosaccade latency reduction is called the *instruction effect*. In the present study, we used a neuropsychological approach to assess the role of identification cognitive ability on the *instruction effect* in prosaccadic tasks. We tested whether the latency reduction in prosaccades could still be observed with JPM, a patient who was unable to identify a visual target due to massive visual agnosia and alexia. JPM was submitted to two prosaccadic session tasks with different instructions. He had to look as fast as possible at the peripheral target and then say if the target was displayed on the right (vs. left) side of the screen for the *Location* instruction or to identify it for the *Identification* instruction. Like control participants, JPM exhibited a strong instruction effect, i.e. his saccadic latencies were dramatically shorter under the *Identification* than the *Location* instruction, although his identification performance was random. This result suggests that it was not the ability to identify *per se* that underlies the instruction effect. More interestingly, while JPM presented great difficulty in moving his eyes towards the left hemifield leading to poor performance and slower saccadic latencies toward the left hemifield under the *Location* instruction, this difficulty disappeared under the *Identification* instruction. The results are discussed in relation to attentional mechanisms underlying *Location* and *Identification* instructions.

**Keywords:** prosaccade, instruction effect, agnostic/alexia patient, cognitive task

## Introduction

In lab tasks measuring saccadic reaction times (SRTs, time between target onset and the initiation of the eye movement), participants are required to make a saccade under different conditions. First, they can be asked to gaze at a central fixation dot and then to make a saccade toward a target appearing in the peripheral field; in this case the saccade is called reflexive or more generally *prosaccade*. Second, they can be asked to make a saccade toward the opposite location of the peripheral target; in this case the saccade is called *antisaccade* and participants have to inhibit the reflexive saccade toward the target and program a saccade in the opposite direction. Finally, they can be asked to make a saccade toward the direction indicated by a central arrow; in this case the target is the central arrow and no stimuli appeared in the peripheral field and the saccade is called *voluntary saccade*. It has been shown that SRTs are sensitive to different experimental factors.

The main and best-known one is the temporal gap between the offset of the central fixation dot and the onset of the peripheral target (Saslow, 1967). When the offset of the central fixation dot precedes the onset of the target (*Gap condition*), SRTs are reduced by 30-60 ms compared with the condition without fixation dot offset (*Overlap condition*); this saccadic reaction time reduction is commonly called the *gap effect*. This effect varies with the temporal gap duration. It increases to reach a maximum for a gap of 200 ms, and then decreases to become null for gaps longer than 800 ms (Mayfrank, Mobashery, Kimming, & Fischer, 1986; Fischer & Weber, 1996). A common interpretation of these results is that the offset of the fixation stimulus and the presence of a temporal gap produce either a disengagement of visual attention or the release of fixation before the target appears (Krauzlis & Miles, 1996). This effect can be interpreted at a cerebral level with the observation of changes in the inhibitory activity of the fixation neurons within the superior

colliculus (SC) (Dorris & Munoz, 1995). The *gap effect* exists for the three types of saccades and could be interpreted as a very low level process.

Other exogenous factors can modify saccade latencies. Machado and Rafal (2000) found that, compared to standard saccadic conditions in which the target appeared in half of the trials, SRTs were reduced when participants were asked to make a saccade toward a peripheral target appearing in 80% of the trials compared to the condition where the target appears in 50% of the trials. On the contrary, SRTs can be increased when the target appears only in 20% of the trials. These results were replicated and extended to antisaccades (Van Koningsbruggen & Rafal, 2008).

More recently, some studies have shown that endogenous factors such as the task instruction could also modify the saccadic performances. For example, Taylor and Hutton (2009) manipulated four types of instruction: 'standard', 'accuracy', 'speed' and 'delay'. For the prosaccade task, the 'standard' instruction was: "you have to look at the peripheral target as quickly and as accurately as possible" and for the antisaccade task: "you have to look at the mirror image location of the peripheral target as quickly and as accurately as possible". For 'accuracy' vs. 'speed' vs. 'delay' instructions, participants had to be very accurate, or to make the saccade as fast as possible, or to delay their saccade, respectively. The authors found that the 'delay' and 'accuracy' instructions increased the correct antisaccade latencies compared to the 'standard' instruction whereas the 'speed' instruction reduced them. Concerning the prosaccades, if the 'delay' instruction increased latencies, the 'accuracy' and 'speed' instructions had no effect compared to the 'standard' instruction. In other terms, participants were unable to make faster prosaccades with the 'accurate' and 'speed' instructions than with the 'standard' instructions. These results suggest that participants are performing optimally under standard prosaccade instructions. However, Trottier and Pratt (2005) showed that a particular cognitive instruction could in fact dramatically reduce prosaccade latencies and Guyader, Malsert and Marendaz (2010) showed this effect was observed only in prosaccade tasks.



In Trottier and Pratt's experiments (2005), participants were asked to localize or to identify a target (the position of a small black square inside a black cross). They showed that saccadic latencies were about 40 ms shorter when a participant had to identify the target compared to the condition where he only had to look at the target. We recently obtained the same *instruction effect* using a task with a different target type; we used a numerical symbol for the peripheral target (Guyader, Malsert & Marendaz, 2010). In one session, called *Location condition*, participants were asked to look as fast as possible at the peripheral target (always the symbol '0') and then, to decide (key-press response) whether the target was displayed on the right side or on the left side of the screen. In a second session, called *Identification condition*, the target was a '6' or a '9', and participants were asked to look as fast as possible at the peripheral target and then, to identify the target (key-press response). In both sessions, participants were clearly told that they must do their best to look as quickly as possible at the target, but they had time to give their key-press response. The saccadic reaction time was shorter in the Identification than in the Location condition. As in Trottier and Pratt's (2005), the SRT reduction for the Identification condition was around 40 ms and was observed for each participant. This effect called the instruction effect appears therefore to be a robust phenomenon. However, as shown by Guyader et al. (2010), the instruction effect was saccadic task-dependent. This effect dramatically decreased in voluntary saccade tasks (the effect was about 13 ms and was not observed in each participant) and disappeared in antisaccade tasks.

In the present study, we focused on prosaccade tasks and used a neuropsychological approach to further investigate the role of cognitive abilities (i.e. the identification of the target per se) on the instruction effect. As previously described, when asking participant to make a prosaccade and to identify the target, a reduction of SRT was observed. Does this effect depend on cognitive ability to identify? In other words, is a person suffering from identification disorders able to show an instruction effect? To answer this question, we asked an agnosic and alexic patient, JPM, to perform a prosaccade task using the two types of instruction: Location vs. Identification. JPM was

tested twice (Experiment 1 and Experiment 2) at a two-month interval to ensure the stability/reproducibility of the results. As a whole, results showed that despite his agnosia/alexia, JPM showed a strong instruction effect: As with control participants, his SRTs were shorter with the Identification instruction than with the Location instruction. In addition, JPM exhibited difficulty in making saccades in his left visual hemifield with the Location instruction. He made fewer saccades toward his left hemifield and their latencies were longer than saccade latencies toward his right hemifield. These unexpected difficulties were spontaneously reduced or suppressed with the Identification instruction.

## **Experiment 1**

### Participants

#### *Patient:*

JPM, a 58-year-old man, sustained heart failure in July 2005 causing cerebral anoxia. His neurological examination and Magnetic Resonance Imaging (MRI) were normal. The neuropsychological assessment, carried out 10 months later, revealed mild memory disorders, constructional apraxia, complete alexia, massive visual agnosia and a frontal lobe syndrome (Chamallet, Carbonnel, David, & Moreaud, 2007). Associated deficiencies, in particular alexia and constructional apraxia, prevented full standard assessment of frontal lobe dysfunction, but the data strongly argued in this sense. JPM showed distractibility and impulsivity, in spontaneous behaviour as well as in all proposed tasks; his spontaneous speech was fluent but digressive, skipping from one subject to another, with numerous perseverations of content. In the modified Wisconsin card sorting test (Nelson, 1976), he only completed one category out of 6 (pathological threshold = 4), made 19 errors (pathological threshold = 15) among which 11 were perseverations (pathological threshold = 6) and 8 failures to maintain the set. On the whole, he exhibited reduced abstraction

abilities, difficulty in maintaining a cognitive set and a strong perseverative tendency which is typical of frontal lobe dysfunction. Moreover, the patient displayed major graphical perseverations (in drawing and writing), anarchic visual exploration, and failed to automatize Luria's 3 movement sequences. Classical frontal tests such as the Trail Making test or the Stroop test could not be performed because of JPM's alexia, and constructional apraxia prevented the assessment of visuo-constructional planning abilities. Thus, altogether, JPM's neuropsychological profile suggests a frontal lobe dysfunction, although MRI did not reveal any significant frontal lesion.

#### *Controls:*

In addition to the patient, four healthy control men (58 years old  $\pm$  2) took part in the experiment. All participants had normal or corrected-to-normal vision.

The local ethics committee approved the study and all the participants gave informed consent.

#### Stimuli

All stimuli were displayed on a 21" average grey level screen (10 cd/m<sup>2</sup>, CIE luminance), with a resolution of 1024 x 768 pixels and a frequency of 85 Hz. Participants were seated 57 cm from the screen. All the targets were numbers ('0', '6' or '9') written in white (46 cd/m<sup>2</sup>, CIE luminance) inside a white ring (Figure 1). Each stimulus sustained a visual angle of 1.2° for the ring and of 0.6° for the number. Because of their small size and the presence of the surrounding white ring, the number identification necessarily required an ocular fixation. The fixation dot was a white cross of 0.3° of visual angle.

#### Apparatus

A camera-based eye-tracker (SR Research Eyelink I) with a 250 Hz temporal resolution and an accuracy of 0.5° was used to establish when participants started a saccade after the target onset. Prior to the experiment, participants' gaze calibration was established using a 3 x 3 point grid. The

position of each eye was recorded every 4 ms. Saccades were automatically detected in the data file as eye movements with velocity greater than 30 deg/sec or acceleration greater than 9500 deg/s<sup>2</sup>.

#### Procedure

Participants were individually tested in a dark room. Head position was stabilized with a chin rest. An experimental trial began with a central fixation cross for 2 s. After these 2 s, we ensured that the participant had gazed at the fixation cross for at least 60 ms before the target appeared 10° in periphery (randomly on the left or the right side of the fixation cross) for 550 ms. It is important to note that the target did not appear unless the participant stared at the fixation cross, i.e. the centre of the screen ( $\pm 2^\circ$  in the horizontal axis and  $\pm 4^\circ$  in the vertical axis), for 60 ms. A limited display time of 550 ms for the target was chosen to encourage the participant to move the eyes to the target quickly. In preliminary experiments, we showed that this display time was sufficient for the participant to perform the task.

(Insert Figure 1 about here)

#### Experimental conditions

Each participant was submitted to two experimental sessions: one session for the Location instruction and one session for the Identification instruction. In the Location session, the target was always a '0' and in the Identification session, the target was a '6' or a '9'. The instructions were: "You have to stare at the fixation cross that appears in the centre of the screen. Then, a small white circle will appear on the right or the left side of this fixation cross. You have to make an eye movement as quickly and as accurately as possible toward the small circle and then, to say whether the target was on the right or on the left (*Location condition*) or to say whether the target was a '6' or a '9' (*Identification condition*)". We insisted on the fact that, for both sessions, participants had

to look at the target first, and then, to give an oral response. We used an oral response rather than a key-press response to facilitate the procedure for the patient.

Two experimental conditions were used in both sessions (Location and Identification): the *Gap* and the *Overlap conditions*. In the *Gap condition*, there was a temporal gap of 200 ms between the fixation dot offset and the target onset, and in the *Overlap condition*, the central fixation dot did not disappear during the target appearance.

In each session (Location and Identification) there were 40 trials for the *Overlap condition* and 40 trials for the *Gap (200 ms) condition*, randomly distributed. The side where the target appeared, and the target value for the *Identification session*, was randomly distributed. Control participants performed the two sessions in different order (counterbalanced). However, JPM started the experiment with the *Location session* and then he had a rest time (around 30 min) before beginning the *Identification session*. JPM started with the *Location instruction* (1) to avoid plausible perseverative responses and (2) to make him confident with the experiment because this condition was less difficult for him to manage. Before each session (about 20 min each), the eye-tracker was calibrated and participants underwent a training session on eight practice trials.

### Results

We lost some saccades (around 4%) because the eye track lost the pupil image (blinks). A saccade was considered correct if (1) it was the first eye movement since the target onset, (2) the eye started in an area around the fixation cross ( $\pm 2^\circ$  on the horizontal axis and  $\pm 4^\circ$  on the vertical axis) and (3) the eye reached an area of  $4^\circ$  of visual angle around the target ( $\pm 2^\circ$  on each side of the target position in vertical and horizontal). Using the criteria (1) to extract the first correct saccade, we removed the anticipated saccades (i.e. saccades with latencies below 70 ms). For each trial, the oral response accuracy and the eye movements were measured. From the eye movements, we extracted the saccadic reaction time (SRT) of the first correct saccade after the target onset, the saccade accuracy (the difference between the spatial end position of the saccade and the target

position) and the saccade duration. Neither the accuracy nor the duration of the saccades varied as a function of the experimental conditions. Mean saccadic reaction time (SRT) for correct saccades as a function of experimental conditions for controls and JPM are presented in Figure 2.

(Insert Figure 2 about here)

SRTs of the first correct saccade were analysed as a function of the different stimulus conditions with an ANOVA with Participant group (Patient JPM vs. Controls) as a within-item factor and Task instruction (Identification vs. Location), Temporal gap (Gap vs. Overlap) and Visual hemifield (Left vs. Right) as between-item factors. ANOVA was run on individual correct SRTs per participant group, per experimental condition, and therefore represents an item analysis. This method allowed a direct comparison of performance between the patient and the controls.

As in Trottier and Pratt (2005) and Guyader et al. (2010), the Temporal gap and the Task instruction had a main effect on controls. SRTs were shorter for the Gap condition than for the Overlap condition (149 vs. 208 ms, respectively;  $F_{1,78} = 154.7, P < 0.0001$ ); the *gap effect* was around 59 ms. SRTs were shorter for the Identification condition than for the Location condition (153 vs. 199 ms, respectively;  $F_{1,78} = 93.3, P < 0.0001$ ); the *instruction effect* was around 46 ms. These factors did not interact ( $F_{1,78} < 1$ ).

As controls, JPM showed a strong *instruction effect*. SRTs were shorter for the Identification condition (151 ms) than for the Location condition (311 ms); the *instruction effect* was around 160 ms ( $F_{1,78} = 22.6, P < 0.0001$ ). However, even though SRTs were shorter for the Gap condition (206 ms) than the Overlap condition (259 ms), the *gap effect* (around 53 ms) was not significant ( $F_{1,78} = 1.9, P = 0.17$ ) and this factor did not interact with the Task instruction ( $F_{1,78} < 1$ ).

Thus, JPM showed a large *instruction effect* (around 3 times the *instruction effect* of the control participants) despite the fact that he was unable to correctly identify the numerical target

(his responses were 51% random). Interestingly, there was a significant interaction between Participants and Task instructions ( $F_{1,78} = 11.1, P < 0.01$ ), suggesting a stronger *instruction effect* for JPM than controls. Indeed, planned comparisons showed that SRTs were significantly longer for JPM than controls under the Location instruction ( $F_{1,78} = 20.2, P < 0.0001$ ) but not under the Identification instruction ( $F_{1,78} < 1$ ).

The ANOVA performed on correct SRTs revealed a trend to a different visual hemifield effect on the *instruction effect* for JPM and controls (Participants\*Task instruction\*Visual hemifield interaction:  $F_{1,78} = 3.4, P = 0.07$ ). Planned comparisons showed that under the Location instruction, SRTs were significantly longer in the left than the right hemifield for both JPM (342 vs. 249 ms, respectively;  $F_{1,78} = 6.0, P < 0.05$ ) and controls (205 vs. 194 ms, respectively;  $F_{1,78} = 4.6, P < 0.05$ ), while under the Identification instruction, there was no difference between the left and the right hemifield for either JPM (152 vs. 150 ms, respectively;  $F_{1,78} < 1$ ) or controls (150 vs. 156 ms, respectively;  $F_{1,78} < 1$ ). However, importantly, there was a significant interaction between Participant group and the Task instruction only when targets were displayed in the left hemifield (left hemifield:  $F_{1,78} = 14.6, P < 0.001$ ; right hemifield:  $F_{1,78} = 1.0, P = 0.31$ ), thus suggesting that although the *instruction effect* was observed for both JPM and controls, it was significantly stronger for JPM than controls in the left hemifield only (see Figure 2).

To summarize, despite his agnosia/alexia, JPM showed the same benefits of the target identification task as the control participants. His SRTs were dramatically reduced when he had to identify a target compared to the condition where he just had to localize a target. The *instruction effect* was even stronger than for the control participants. Moreover, JPM showed difficulty in making prosaccade under the location instruction in his left hemifield. The Identification instruction decreased the latency of the first correct saccade, more particularly toward the left hemifield, as

shown by the SRTs. Because these data were partly unexpected, we decided to examine JPM again two months later.

## Experiment 2

This second experiment aimed to assess whether JPM still displayed an interhemispheric performance asymmetry (in disfavour of the left hemifield) in the Location condition and whether this asymmetry still disappeared in the Identification condition. In Experiment 2, which was almost the same as Experiment 1, we only used the *Overlap condition*. Moreover, we changed the target and we used a light-grey vs. dark-grey circle. Then, the identification task was to determine whether the target was light or dark. We changed the identification task slightly to prevent a possible learning effect of the task (even if JPM was not able to correctly perform the task) which would decrease the latencies because of learning and not because of the task instruction. The side where the target appeared was randomly distributed. As in Experiment 1, JPM started the experiment with the Location session, with a 30 min rest before beginning the Identification session.

### Results

For each session (Location and Identification), JPM performed 80 trials: 40 trials for the target displayed in the left hemifield and 40 trials for the target displayed in the right hemifield. We missed some trials because the eye tracker lost the pupil (ocular instability, blinks). On the whole, we lost 7.5 % of the trials. From the remaining trials, we extracted the *first correct saccade* which was defined by the 3 same criteria as for Experiment 1: (1) it was the first saccade after the onset of the target, (2) the saccade started around the fixation cross  $\pm 2^\circ$  in the horizontal axis and  $\pm 4^\circ$  in the vertical axis, (3) the saccade terminated around the target  $\pm 2^\circ$  in the horizontal and vertical axis.

Mean saccadic reaction time (SRT) for correct saccades as a function of experimental conditions for controls and JPM are presented in Figure 3.



(Insert Figure 3 about here)

SRTs of the first correct saccade were analysed as a function of the different stimulus conditions with an ANOVA with Task instruction (Identification vs. Location) and Visual hemifield (Left vs. Right) as between-item factors. ANOVA was run on individual correct SRTs per experimental condition, and therefore represents an item analysis.

JPM's SRTs were still strongly reduced under the Identification instruction compared to the Location instruction (189 vs. 218 ms, respectively;  $F_{1,82} = 14$ ;  $P < 0.001$ ). This *instruction effect*, around 29 ms, was smaller than in Experiment 1. Note that in the Experiment 2, JPM was faster in the Location session (Experiment 1- Location session Mean SRT = 311ms and Experiment 2 – Location Mean SRT = 225 ms ). Moreover, SRTs were shorter in the right than the left hemifield (190 vs. 219 ms, respectively;  $F_{1,82} = 14$ ;  $P < 0.001$ ). These factors do not interact ( $F_{1,82} < 1$ ). In this experiment, the asymmetry in terms of saccade latencies appeared either for the Location and the Identification conditions, contrary to Experiment 1 for which the asymmetry only appeared on the Location condition.

However, in this experiment we found an asymmetry for the Location session compared to the Identification session in terms of number of saccades. Indeed, JPM showed more difficulty in gazing towards the left hemifield target than the right hemifield under the Location instruction (see Table 1). He only achieved 23.5% of correct saccades to the left hemifield vs. 73% to the right one. On the contrary under the Identification instruction he achieved 76.6 % of correct saccades to the left hemifield and 87,5 % to the right hemifield.

(Insert Table 1 about here)

It is now interesting to analyze what JPM's behavior was for the saccades that were not counted as 'correct saccades'. These saccades, named *incorrect saccades*, still satisfied conditions (1) and (2) but did not terminate in the target area. Two types of *incorrect saccades* could be found: a saccade in the opposite direction to the target ('saccade error' which was very rare), or a saccade still in the right direction (toward the target). These last saccades could be divided again into two types: 'small' saccades and 'medium' saccades. A saccade is named 'small' if its amplitude is less than  $2^\circ$  in the horizontal axis. A saccade is named 'medium' if its amplitude is wider than  $2^\circ$  but less than  $6^\circ$  (otherwise it is a correct saccade). Table 2 summarizes the type and number of incorrect saccades made by JPM as a function of the Visual hemifield and the Task instruction in Experiment 2.

(Insert Table 2 about here)

As previously said, JPM made more incorrect saccades when he had to gaze toward the left hemifield (sum = 33 for both Identification and Location conditions) than toward the right one (sum = 14 for both Identification and Location conditions). These incorrect saccades mainly corresponded to small saccades. JPM did not make error saccades but instead had difficulty moving his eyes toward the left hemifield and hence made short saccades with an amplitude less than  $2^\circ$  instead of  $10^\circ$  (position of the target).

To summarize, we can say that to modify the instruction by adding an identification task decreases the saccade latencies, even for JPM, who identified the target randomly. Interestingly, the identification instruction removed JPM's difficulty (in terms of saccade latencies or number of correct saccades) in making saccades toward his left hemifield.

Note finally that we ensured that the reduction in SRTs between the Location and the Identification conditions for JPM was not due to the fact that the Identification session was carried out after the Location session by calculating the correlation between trial ranks and SRTs for each experimental session. Pearson correlation tests did not show significant correlations either for the Location session ( $r = -0.2$ ;  $p = 0.2$ ), or for the Identification session ( $r = -0.1$ ;  $p = 0.5$ ) suggesting that JPM's SRTs did not decrease as a function of trial order during each session and thus, no training during the first Location session could have biased JPM's performances during the subsequent Identification session. We carried out the same statistical tests for the SRTs of Experiment 1. Pearson correlation tests did not show any significant correlations either for the Location condition ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.35$ ), or for the Identification condition ( $r = -0.16$ ;  $p = 0.27$ ).

## Discussion

Whilst saccades are often considered to be relatively automatic and stimulus driven events, researches had demonstrated that some saccade properties (latency, spatial accuracy) can be influenced by "cognitive" factors (see Hutton 2008, for a review). Mosimann et al. (2004) provided evidence that prosaccade properties can be influenced by manipulating the task instructions. When participants were told to delay making a prosaccade towards a peripheral target, saccade latencies were significantly increased compared to when they were told to make a prosaccade to the target as quickly and as accurately as possible ('standard' instructions). Under 'inaccuracy' instructions, participants were required to look as fast, but as inaccurately as possible to the target, and these instructions also resulted in slower latencies and reduced spatial accuracy compared to 'standard' instructions. In a more recent study, Taylor and Hutton (2009) also tested the influence of task instructions on pro- and antisaccades. They used different task instructions: 'standard', 'accuracy', 'speed' and 'delay' instructions. They found that no instruction modification reduced saccade

latencies in prosaccade tasks even when participants were asked to be as fast as possible. The authors suggested that participants perform optimally under 'standard' prosaccade instructions.

However, in the present experiments, as well as in our previous study (Guyader et al., 2010), a cognitive instruction : "the identification of a target" dramatically reduced the reflexive prosaccade reaction times for each participant, including JPM, a patient suffering from a severe visual agnosia and a complete alexia. JPM's results show that the *instruction effect* is a very robust phenomenon, and that it was not the cognitive component per se (the ability to identify the target) that underlies this effect. This instruction effect is seen on saccadic reaction time and, as the target cannot be identified until the eyes have moved to the target location, the effect is manifested well before the target can be identified. Hence, the *instruction effect* does not depend on the ability to identify a target.

Afterwards, the fact that JPM displayed the *instruction effect* is not so surprising. Before his heart failure JPM was a good reader. So, it may be surmised that any system that has learned to make eye movements to identify words, and then is suddenly robbed of the ability to actually identify targets, maintains its saccadic motor skills linked to the reading (still needs to be proved). That is, any system that has learned to make eye movements to identify targets and then is suddenly robbed of the ability to actually identify targets will still show the basic instruction effect. For these reasons one could argue that the fact the effect is present for JPM is not surprising at all.

Furthermore, JPM presented an unexpected slight difficulty in moving his eyes towards the target displayed in his left hemifield when the task instruction was to look as fast as possible at the target and to determine its location in relation to the fixation cross. Hence, in a classical prosaccade experiment JPM presents difficulty in moving his eyes toward the left hemifield; his saccades were slower and he made a lot of small saccades toward the left hemifield compared to the right one. Very interestingly, this difficulty disappeared when the instruction was to identify the target.

This *instruction effect* can be explained regarding the cognitive demands of the Identification and the Location instructions. To correctly respond to the instruction, the Identification condition requires making a saccade towards the target (because the angular size of the numeric symbol is too small to be identified by means of peripheral vision), but not the Location condition. To achieve success in this task, the spatial resolution of peripheral vision is efficient enough; it is not necessary to move ones' eyes. Thus, in the Location condition the ocular saccade is driven by only one factor: the exogenous or stimulus-driven attention due to the sudden appearance of the target. In the Identification condition, the ocular saccade is driven by two factors: on one hand, the previous exogenous one and, on the other one, the endogenous or goal-driven constraint due to the necessity to foveate the target in order to identify it. In other terms, the Identification instruction involves an endogenous/top-down constraint (the obligation to move eyes) that does not exist with the Location instruction. Hence, in the Identification condition the saccade has an intrinsic /endogenous goal, and it could be this intrinsic goal that in all likelihood reduces saccadic latencies in reflexive PS for each participant (Trotter & Pratt, 2005; Guyader et al., 2010, this experiment) and helps JPM to make reflexive PS in his left hemifield during the Identification condition.

To conclude, the fact that saccadic latencies are dramatically shortened under cognitive instructions (to identify a number in our experiments or to tell if the target was shifted to the left or to the right of a shape in Trotter & Pratt, 2005) raises a serious methodological caveat for experimental and clinical research using a prosaccade paradigm: Attention must be paid to task instruction, which can dramatically change the saccadic behaviour of participants in terms of latency, achievement, involved cerebral circuitry, etc. Conversely, insofar as the instruction effect does not affect antisaccades and as the antisaccade paradigm is a popular way to study motor planning and control or executive functions in clinical neurosciences, using antisaccade tasks with a

cognitive instruction makes the task more understandable for patients, more pleasant to perform, without a priori changing the cerebral mechanisms involved in carrying out these saccades.

## References

- Carpenter, R.H.S. (1988). *Movements of the eyes*. Pion, London.
- Charnallet, A., Carbonnel, S., David, D., & Moreaud, O. (2007). Associative visual agnosia: A case study. *Behavioural Neurology*, 18, 1 - 4.
- Dorris, M.C., & Munoz, D.P. (1995). A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *Journal of Neurophysiology*, 73(6), 2558 - 2562.
- Fischer, B., & Weber, H. (1996). Effects of pro cues on error rate and reaction times of antisaccades in human subjects. *Experimental Brain Research*, 109(3), 507 - 512.
- Guioton, D., Buchtel, H.A., & Douglas, R.M. (1985). Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Experimental Brain Research*, 58, 455 - 472.
- Guyader, N., Malsert, J., & Marendaz, C. (2010). Having to identify a target reduce latencies in pro saccades but not in antisaccades. *Psychological Research*, 74 (1), 12 - 20.
- Hutton, S.B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68, 327 – 340.
- Ikeda, T., & Hikosaka, O. (2007). Positive and negative modulation of motor response in primate superior colliculus by reward expectation. *Journal of Neurophysiology*, 98, 3163 - 70.
- Kobayashi, S., Kawagoe, R., Takikawa, Y., Koizumi, M., Sakagami, M., & Hikosaka, O. (2007). Functional differences between macaque prefrontal cortex and caudate nucleus during eye movements with and without reward. *Experimental Brain Research*, 176, 341 - 355.

- Krauzlis, R.J. & Miles, F.A. (1996). Decreases in the latency of smooth pursuit and saccadic eye movements produced by the "gap paradigm" in the monkey. *Vision Research*, 36, 1973 - 1985.
- Machado, L., Rafal, R.D. (2000) Strategic control over saccadic eye movements: studies of the fixation offset effect. *Perception Psychophysics*, 62, 1236 - 1242.
- Mayfrank, L., Mobashery, M., Kimming, L., & Fischer, B. (1986). The role of fixation and visual attention in the occurrence of express saccades in man. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 235(5), 269 - 275.
- Montagnini, A., & Chelazzi, L. (2005). The urgency to look: prompt saccades to the benefit of perception. *Vision Research*, 45 (27), 3391 - 3401.
- Mosimann, U., Felblinger, J., Colloby, S., Müri, R. (2004) Verbal instructions and top-down saccade control. *Experimental Brain Research*, 159, 263 – 267.
- Munoz, P., & Everling, S. (2004). Look away: The anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature*, 5, 218 - 228.
- Reddi, B. A. J., & Carpenter, R. H. S. (2000). The influence of urgency on decision time. *Nature Neuroscience*, 3, 827 - 83.
- Reddi, B. A. J., Asrress, K. N., & Carpenter, R. H. S. (2003). Accuracy, information and response time in a saccadic decision task. *Journal of Neurophysiology*, 90, 3538 - 3546.
- Saslow, M.G. (1967). Effect of components of displacement-step stimuli upon latency of saccadic eye movements. *Journal of the optical society of America*, 57, 1024 - 1029.
- Shadmehr, R., & Krakauer, J. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental Brain Research*. 185, 359 - 381.
- Taylor, A. J. G., & Hutton, S. B. (2009). The effects of task instructions on pro and antisaccade performance. *Experimental Brain Research*, 195, 5 - 14.
- Trottier, L., & Pratt, J. (2005). Visual processing of targets can reduce saccadic latencies. *Vision Research*, 45, 1349 - 1354.

Van Koningsbruggen, M.G., & Rafal, R.D. (2008). Control of oculomotor reflexes: independent effects of strategic and automatic preparation. *Experimental Brain Research*, 192, 761 - 768.

### Acknowledgments

We thank all participants, and Mr JPM in particular, for their time and effort. Thank you also to D. Charvat for her experimental help. This work was supported by grants from Pierre Mendès-France University of Grenoble, Grenoble Institute of Technology and Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

### Figures

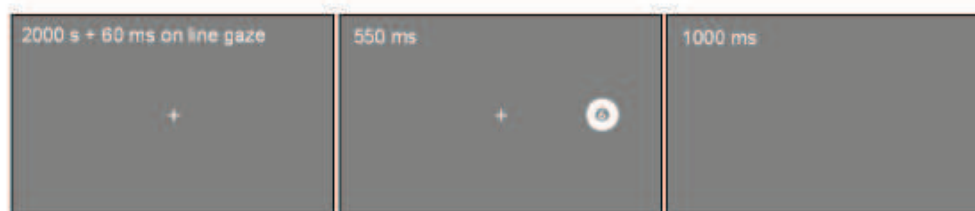


Figure 1: Schematic representation of the experiment in the Overlap condition for the Identification session. In the Gap condition, a blank screen was displayed for 200 ms between the fixation offset and the stimuli display where the target appeared without the fixation cross. In the Location session, the numerical targets ('9' vs. '6') were replaced by a '0'.



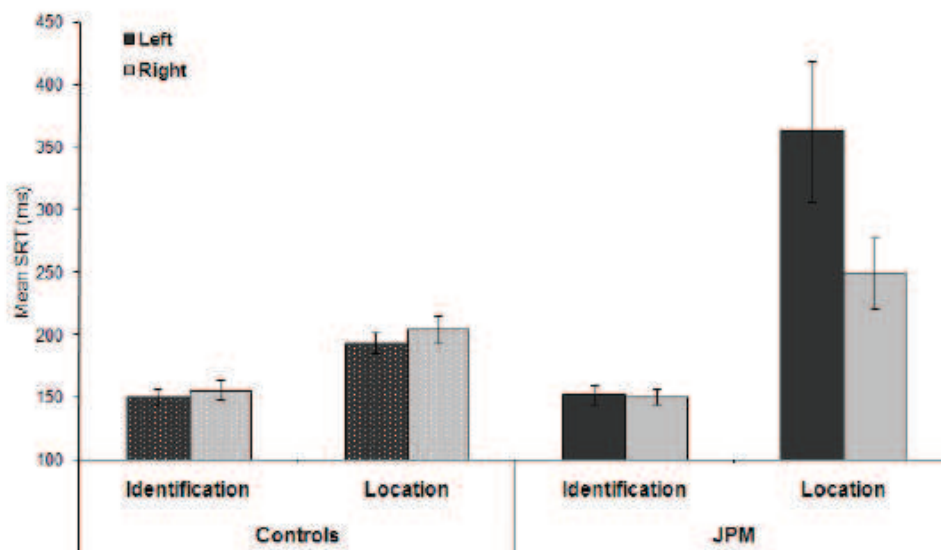


Figure 2. Controls and JPM's mean correct saccadic reaction times (SRTs in milliseconds) and standard errors (vertical bars in milliseconds) as a function of Task instruction (Identification vs. Location) and Visual hemifield (Left vs. Right) in Experiment 1.

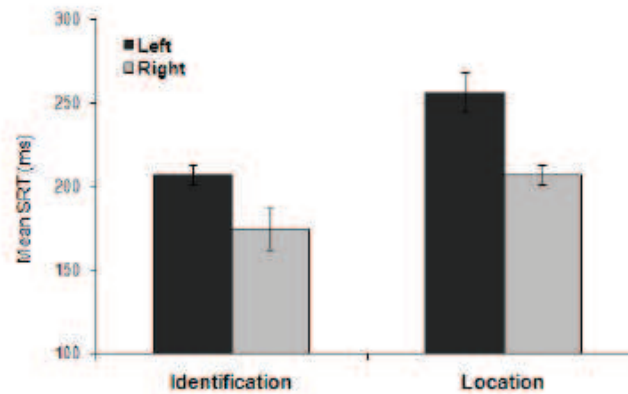


Figure 3. JPM's mean correct saccadic reaction times (SRTs in milliseconds) and standard errors (vertical bars in milliseconds) as a function of Task instruction (Identification vs. Location) and Visual hemifield (Left vs. Right) in Experiment 2.

**Tables**

<b>Number of first correct saccades</b>		
<b>(corresponding %)</b>		
<b>Hemifield</b>	<b>Left</b>	<b>Right</b>
<b>Location</b>	8 (23.5%)	27 (73 %)
<b>Identification</b>	23 (76.6 %)	28 (87.5 %)

Table 1. Number (percentage) of first correct saccades as a function of Task instruction (Identification vs. Location) and Visual hemifield (Left vs. Right) made by JPM in Experiment 2.

<b>Number of first incorrect saccades</b>		
<b>Hemifield</b>	<b>Left</b>	<b>Right</b>
<b>Location</b>	Saccade error : 2	Saccade error : 1
	Small saccade : 19	Small saccade : 6
	Medium saccade: 5	Medium saccade: 3
	Total : 26	Total : 10
<b>Identification</b>	Saccade error : 0	Saccade error : 1
	Small saccade : 6	Small saccade : 3
	Medium saccade: 1	Medium saccade: 0
	Total : 7	Total : 4

Table 2. Number of type of first incorrect saccades as a function of Task instruction (Identification vs. Location) and Visual hemifield (Left vs. Right) made by JPM in Experiment 2.

**Annexe IV :** Synthèse des études utilisant les tâches d'antisaccades dans différentes pathologies. Le nombre de sujets contrôles et leurs classes d'âge sont indiqués. Les taux d'erreurs des patients (colonne de droite) peuvent être comparés aux taux des sujets contrôles. *D'après Everling et Fischer, 1998.*

Reference	Number of controls	Age (years)	Errors [%]	Number of subjects	Age (years)	Errors [%]	Diff.?	Task\exp
<b>ADHD</b>								
Rothlind <i>et al.</i> [111]]	20	10	30	21	11	40	no	antigap
<b>Affective disorders</b>								
Fukushima <i>et al.</i> [49]	36	18–42	2±4	13	14–38	4±4	no	anti
<b>Alzheimer</b>								
Currie <i>et al.</i> [21]	332	15–89	9±7	30	49–89	10–100	yes	Fingert
Flechtner and Sharpe [42]				6	57–76	74		anti
<b>HIV</b>								
Johnston <i>et al.</i> [68]	9	34±6	18	12	39±8	67	yes	anti
Merrill <i>et al.</i> [38]	25	22–48	4	47	22–61	70	yes	antigap
<b>Huntington</b>								
Currie <i>et al.</i> [21]	332	18–89	9±7	5	18–64	40	yes	Fingert.
Lasker <i>et al.</i> [71]	22	13–69	17±10	20	17–65	60±20	yes	anti
<b>Genetic marker for Huntington</b>								
Rothlind <i>et al.</i> [110]	56	20–43	29±14	20	20–43	30±21	no	anti
<b>Lateral sclerosis</b>								
Shaunak <i>et al.</i> [120]	11	27–69	10±10	17	28–69	32	yes	antigap 0
<b>Obsessive compulsive disorder</b>								
Tien <i>et al.</i> [127]	14	22–56	11	11	27–54	39	yes	anti
<b>Pseudodementia</b>								
Currie <i>et al.</i> [21]	332	18–89	9±7	12	35–84	–	no	Fingert.
<b>Progressive supranuclear palsy</b>								
Pierrot-Descilligny <i>et al.</i> [104]	40	64±10	15±3	40	51–80	59	yes	antigap
Vidailhet <i>et al.</i> [131]	12	64±8	11	10	63±5	65–82	yes	antigap
<b>Parkinson</b>								
Fukushima <i>et al.</i> [47]	20	45–72	15±11	22	40–70	25±9	no	anti
Kitagawa <i>et al.</i> [70]	20	57±9	15±11	32	45–70	28±19	yes	antigap
Lueck <i>et al.</i> [75]	10	64–84	31±13	10	54–72	39±12	no	anti
Vidailhet <i>et al.</i> [131]	12	64±8	11	14	62±7	13	no	anti
<b>Schizophrenia</b>								
Clementz <i>et al.</i> [16]	27	35±14	22±16	30	35±10	58±22	yes	anti
Fukushima <i>et al.</i> [46]	10	20–39	0	12	19–41	0–60	yes	anti
Fukushima <i>et al.</i> [48]	36	18–42	2±3	32	17–41	2±22	yes	anti
Fukushima <i>et al.</i> [49]	24	18–42	4±2	24	17–41	26±22	yes	anti
Fukushima <i>et al.</i> [47]	9	19–39	4±5	18	16–43	34±21	yes	anti
Rosse <i>et al.</i> [109]	12	38±12	29±13	27	39±7	39±9	yes	antigap
Sereno and Holman [119]	14	32	6	17	33	24	yes	antigap
Thaker <i>et al.</i> [126]	8	25–35	10±8	18 TD	27–48	60±25	yes	anti
<b>Schizophrenia first degree relatives</b>								
Clementz <i>et al.</i> [16]	27	35±14	22±16	32	49±17	32±23	yes	anti
<b>Schizophrenia spectrum personality diagnoses</b>								
Thaker <i>et al.</i> [125]	51	29±7	24±22	32	30±8	24±13	no	anti
<b>Lesions</b>								
Fukushima <i>et al.</i> [47]	20	45–72	15±11	10 frontal	26–72	41±32	yes	anti
Gaynard <i>et al.</i> [52]	20	44±16	13	2 SEM	34–48	5–6	no	antigap
Guitton <i>et al.</i> [56]	9	y. adult	20±5	26 frontal	y. adult	59±9	yes	antigap
Guitton <i>et al.</i> [56]	9	y. adult	20±5	7 temp.oral	y. adult	19±5	no	antigap
Pierrot-Descilligny <i>et al.</i> [103]	20	70±9	13	1 sup coll	70	51	yes	antigap
Pierrot-Descilligny <i>et al.</i> [103]	20	59±9	13	16 PFC	58±14	59–81	yes	antigap
Pierrot-Descilligny <i>et al.</i> [103]	20	59±9	13	10 FEF	58±14	7–31	no	antigap
Pierrot-Descilligny <i>et al.</i> [103]	20	59±9	13	10 PPC	58±14	17–34	no	antigap
Pierrot-Descilligny <i>et al.</i> [103]	20	59±9	13	9 SMA	58±14	4–16	no	antigap
Rivaud <i>et al.</i> [107]	12	52±13	6±33	3 FEF	55±13	14	no	antigap

**Annexe V** : Informations complémentaires sur les patients inclus dans les différentes études.

Excitabilité corticale – Etude 1 – Effet de la dépression							
Patients	Sexe	Âge	Diagnostic (CIM 10)	Profil évolutif du trouble	Épisode actuel	Traitements (DCI)	Evolution Clinique (MADRS)
BB	F	45	EDM - F32.2 - Episode dépressif sévère sans symptômes psychotiques. ATCD familiaux, Anxiété, Clinophilie.	Premier épisode exogène en 1993. Idées IMV. Hospitalisation pour inclusion PHRC rTMS.	3 ans	Avant sévère PHRC : Alprazolam, Clonazépam Duloxétine, Fluoxétine	33
AMR	F	61	EDM – Symptomatologie anxio-dépressive avec idées suicidaires. Pas d'ATCD familiaux.	Troubles anxieux généralisés depuis 30 ans. Arrêt de travail depuis 2 ans ½ pour dépression.	2 ans ½	Avant sévère PHRC : Cymémazine, Duloxétine Lorazépam	HDRS <sup>21</sup> 38
AT	H	85	EDM - F 33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Dépression pharmaco-résistante. Risque suicidaire, angoisses.	Troubles dépressifs depuis 10 ans.	1 an ½	Duloxétine, Alprazolam Zolpidem	20
CT	F	46	EDM - F 32-2 - Episode dépressif sévère sans symptômes psychotiques. Symptômes sévères. Anhédonie, ATCD familiaux.	Depuis 16 ans (TS en 1993) Alcoolisation. Episodes récurrents depuis 2007.	2 ans	Clomipramine, Clonazépat Escitalopram	36
EOC	F	23	EDM - F 33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Hypersomnie, anhédonie, anxiété permanente. ATCD Familiaux	Première hospitalisation à 16 ans. Depuis 3 épisodes avec symptômes dépressifs, hospitalisation d'urgence pour angoisses.	3 sem.	Lithium, Paroxétine, Meprobamate, Olanzapine	/
JB	H	52	EDM - F32.2 - Episode dépressif sévère sans symptômes psychotiques. Dépression mélancoliforme réactionnelle, idées suicidaires, ATCD familiaux.	Suivi pour état dépressif, 4 TS en un an, ayant nécessité une HDT.	1 an	Clonazépam, Escitalopram Hydroxyzine, Mirtazapine Zolpidem	31
EG	H	53	EDM - F33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Dépression pharmaco-résistante. Trouble récurrent, pas d'ATCD familiaux.	EDM récurrents depuis 10 ans. Alcoolisation. Invalité depuis 3 ans. Hospitalisation pour rTMS.	3 ans	Escitalopram, Oxazépam, Meprobamate	27
LB	F	34	EDM – F31.7 - Trouble affectif bipolaire. ATCD familiaux. Clinophilie. Anxiété.	Premiers symptômes à l'âge de 17 ans. Première hospitalisation en 2001.	1 an	Lithium, Paroxétine, Bromazépam, Zolpidem, Aniprazole	/
CC	F	51	EDM – F33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Dépression pharmaco-résistante. Idéation suicidaire, auto-agressive, anxiété, hypomimie, ralentissement psychomoteur.	Trouble récurrent depuis 2000, TS 2000 et 2001. ATCD familiaux psychiatriques autres que dépression.	9 mois	Avant sévère PHRC : Clonazépam, Miansérine Duloxétine, Cymémazine	35

Excitabilité corticale – Etude 1 – Effet de la dépression (suite)					
Patients	Sexe	Âge	Diagnostic (CIM 10)	Profil évolutif du trouble	Évaluation Clinique (MADRS)
JMC	H	57	EDM – F33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Dépression pharmaco-résistante avec idées suicidaires et anxiété. ATCD familiaux.	Dépression depuis 2006, alcoolisation, clinophilie. Hospitalisations en 2006, 2007, 2009. Hospitalisé pour PHRC rTMS	35
HD	H	53	EDM – F33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Dépression pharmaco-résistante. Anhédonie, Aboulie, pragmatisme, Ruminations négatives, anxiété. ATCD familiaux.	1 <sup>er</sup> hospitalisation pour dépression en 1989 puis 2003, 2004. Arrêt travail depuis 3 ans.	28
JV	H	59	EDM – F33.2 - Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques. Troubles dépressifs pharmaco-résistants, ATCD familiaux.	Dépressions depuis 1992 Invalidité depuis 2005	30
MO	F	60	EDM – F32.2 - Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques. Dépression pharmaco-résistante, état mélancolique, anhédonie, troubles de concentration, aboulie.	Épisode dépressif un an avant. Clinophilie. Hospitalisé pour rTMS.	33
PB	H	55	EDM – Suspicion Psychose maniaque-dépressive.	Épisode dépressif à l'âge de 12 ans, 18 ans puis récurrents. Phase hypomaniaque à 49 ans.	/

<p><u>Abbreviations :</u></p> <p>EDM : Episode Dépressif Majeur  ATCD : Antécédents  TS : Tentative de Suicide</p> <p>IMV : Intoxications Médicamenteuses Volontaires  HDT : Hospitalisation à la Demande d'un Tiers  AD : Antidépresseurs</p>	
--	--

Oculométrie – Etude 2 – Paradigme mixte et rTMS								
Patient	Sexe	Age	Lat	Diagnostic	Traitements (DCI)	Evolution Clinique (MADRS)		
TMS	MJ	H	49	D	EDM – TS, Inhibition, ralentissement psychique.	rTMS 10Hz Gauche 110% MT Amitriptyline, Claméazine	Rep 34-11	
	GR	F	69	D	EDM	rTMS 10Hz Gauche 110% MT Venlafaxine, Clonazépam	Rep 25-11	
	ADC	F	53	D	EDM	rTMS 10Hz Gauche 110% MT Clomipramine, Bromazépam	Partielle 23-14	
	BV	H	59	G	EDM récurrent et dysthymie, résistant AD	rTMS 10Hz Gauche 100% MT Lorazépam, Olanzapine	NR 30-17-19	
	CA	F	49	D	EDM – Syndrome dépressif sévère avec idées suicidaires et apragmatisme.	rTMS 10Hz Gauche 110% MT Mirtazapine, Clomipramine, Hydroxyzine dichlorhydrate, Aliméazine, Divalproate de Sodium, Clonazépam	NR 29-20-29	
	GF	H	55	D	EDM – Dépression unipolaire pharmaco-résistante	rTMS 10Hz Gauche 110% MT Fluoxétine, Lormétazépam, Bromazépam	NR 25-22	
	YC	H	53	D	EDM – Dépression récurrente	rTMS 10Hz Gauche 110% MT Olanzapine, Lorazépam, Aliméazine	NR 41-29	
	FF	F	38	D	EDM – Dépression pharmaco-résistante	rTMS 1Hz Droite 120% MT Fluoxétine, Olanzapine, Zolpidem	Rep 26-12	
	MD	F	68	D	EDM	rTMS 1Hz Droite 120% MT	Rep 35-8	
	JG	F	61	D	EDM - idées suicidaires, autoagressivité, anhédonie, anorexie, aboulie, note anxieuse.	rTMS 1Hz Droite 120% MT Alprazolam, Clomipramine	Rep 23-3	
	ND	F	37	D	EDM	rTMS 1Hz Droite 120% MT	NR	
	GC	F	53	D	EDM	rTMS 1Hz Droite 120% MT Paroxétine, Risperidone, Claméazine, Clonazépam	NR 24-25	
	YF	H	70	G	EDM	ECT Prévus	/	
	JM	H	20	D	EDM – Anxiété importante.	Claméazine	/	
	Hors TMS	PC	F	26	G	EDM	Duloxétine	/
		FB	F	51	G	EDM	Claméazine	/
FD		F	50	D	EDM	Escitalopram, Zolpidem, Bromazépam	/	
CF		F	40	D	EDM	Clomipramine, Hydroxyzine dichlorhydrate, Lamotrigine	/	
ACG		F	33	D	EDM	Mirtazapine, Venlafaxine, Claméazine, Oxazépam	/	

Oculométrie - Etude 3 - Suivi des patients PHRC en AS					
Patients	Sexe	Age	Lat	Bras de l'étude	Evolution Clinique (MADRS)
CD	H	81	D	Venlafaxine	Réponse à la phase I 35-9
CC	F	51	D	Venlafaxine	Rémission à J35, amélioration avec reprise des activités puis réapparition des symptômes. Rechute : Ciamémazine, Venlafaxine 375mg + rTMS 1Hz Droite, puis 10Hz Gauche, puis ECT. 35-3
AP	F	35	D	Venlafaxine	Réponse à la phase I, étude terminée et poursuite du suivi après virage de type maniaque. 37-3
BB	F	36	D	rTMS 1Hz	Arrêt à J14 41-29
ND	F	52	D	rTMS 1Hz	Réponse à la phase I 28-8
AMR	F	61	D	Venlafaxine + rTMS 1Hz	Poursuite en étude ouverte de rTMS et venlafaxine. Pas de rémission suite au traitement. 47-35
JMC	H	58	D	Venlafaxine + rTMS 1Hz	Symptômes améliorés après 15 jours mais angoisses persistantes. Pas de réponse franche malgré l'augmentation de venlafaxine (375 mg). Passage rTMS gauche 10Hz et Iproniazide. 35-15
AM	H	59	D	Venlafaxine + rTMS 1Hz	Réponse à la phase I 30-1

Excitabilité Corticale - Etude 3 - évaluation longitudinale chez des patients bipolaires					
Patients	Sexe	Age	Diagnostic (CIM 10)	Evolution du trouble	Traitements (DCI)
BT	H	53	Troubles affectifs bipolaires F31.8. Cycles rapides. ATCD familiaux, risques suicidaires.	Troubles BP depuis 10 ans. Diagnostiqués depuis 8 ans. Phases dépressives de 3 semaines suivies de phase maniaques d'une semaine.	Carbonate de lithium, Lamotrigine, Piribédil, Escitalopram, Clonazépan
MV	H	60	Troubles affectifs bipolaires F31.0. Cycles rapides.	EDM avec TS. Ralentissement psychomoteur. Phases hypomaniaques avec désinhibition et hyperactivité.	Aripiprazole, Ciamémazine, Clomipramine, Zolpidem

## Publications

---

### PEER-REVIEWED JOURNALS

- N. Guyader, J. Malsert, C. Marendaz.** (2010). Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades. *Psychological Research*, 74(1), 12-20.
- C. Marendaz, N. Guyader, J. Malsert.** (2007). "Ce que l'œil nous dit du cerveau". Fonctions exécutives, saccades oculaires & Neuropsychologie-Neuropsychiatrie. *Revue de Neuropsychologie*, 17(1), 1-35.
- J. Malsert, N. Guyader, A. Chauvin, M. Polosan, E. Poulet, D. Szekely, T. Bougerol, & C. Marendaz** (In revision). Antisaccade performances as follow-up tool in major depressive disorders therapies: A pilot study. *Psychiatry Research*.
- J. Malsert, A. Chauvin, N. Guyader, & C. Marendaz** (Submitted). Having to identify a target reduces antisaccade latencies in mixed saccadic paradigms: a top-down effect released by tonic prefrontal activation? *Cognitive neuroscience*.
- J. Malsert, N. Guyader, A. Chauvin, D. Szekely, M. Polosan, T. Bougerol, & C. Marendaz** (Submitted). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: a follow-up study. *Bipolar disorders*.
- C. Marendaz, N. Guyader, J. Malsert, C. Peyrin & A. Charnallet** (Submitted). Having to identify a target reduces saccade latencies even for an alexic patient.

### PROCEEDINGS

- J. Malsert, N. Guyader, A. Chauvin, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme, T. Bougerol, & C. Marendaz** (2009). Oculométrie : un outil diagnostique pour la cure de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans la dépression pharmaco-résistante (DPR) ? *L'Encéphale*, 3(1), 3-9.
- J. Malsert, D. Charvat, N. Guyader, S. Boisard, C. Marendaz** (2007). Cognitive task release the eyes. *Perception*, 36, 35-35.

## Communications

---

### ORAL COMMUNICATIONS

- J. Malsert, N. Guyader, A. Chauvin, D. Szekely, M. Polosan, J. Holtzmann, T. Bougerol, & C. Marendaz.** Oculométrie et excitabilité corticale pour l'optimisation des cures rTMS dans la dépression sévère pharmaco-résistante? *Scientific Day of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology French Association « Transcranial Stimulation: for techniques optimization»*. Le Vinatier, November, 19<sup>th</sup>, 2010, Lyon.
- J. Malsert.** L'oculométrie et l'excitabilité corticale comme outils d'étude de la cure rTMS dans la dépression sévère pharmaco-résistante. *Thesis defense, Maison des sciences de l'Homme, Octobre, 29<sup>th</sup>, 2010, Grenoble*.
- J. Malsert, N. Guyader, A. Chauvin, M. Virat, D. Szekely, T. Bougerol, & C. Marendaz.** TMS et Excitabilité corticale dans le cadre du PHRC sur l'évaluation de la cure rTMS vs. Venlafaxine dans la dépression majeure. *LPNC Scientific Day, June, 26<sup>th</sup>, 2009, Maison des Sciences de l'Homme, Grenoble*.
- J. Malsert, N. Guyader, A. Chauvin, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme, T. Bougerol, & C. Marendaz.** Oculométrie : un outil diagnostique pour la cure de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans la dépression pharmaco-résistante (DPR) ? *Encephalon Congress, Palais des Congrès, January, 23<sup>rd</sup>, 2009, Paris*.
- J. Malsert, N. Guyader, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme, T. Bougerol, & C. Marendaz.** The use of Oculometry as a diagnostic tool for rTMS therapy in depression: What the eyes tell us about brain. *Journal Club, New York Psychiatric Institute – Brain Stimulation & NeuroModulation, December, 17<sup>th</sup>, 2008, New-York*.



- J. Malsert**, N. Guyader, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme, T. Bougerol, & C. Marendaz. Oculometry: A diagnostic tool for rTMS therapy in depression? *Division Meeting, New York Psychiatric Institute – Brain Stimulation & NeuroModulation, December, 10<sup>th</sup>, 2008, New-York.*
- C. Marendaz, **J. Malsert**, N. Guyader, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme, & T. Bougerol. Stimulation magnétique transcranienne (rTMS) et dépression pharmaco-résistante : Evaluation de la cure rTMS sur les fonctions exécutives et l'humeur par le biais de l'oculométrie. *GDR-vision. Collège de France, June, 12<sup>th</sup>, 2008, Paris.*
- J. Malsert**, C. Marendaz, N. Guyader, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme & T. Bougerol. Évaluation de la cure de Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) sur les fonctions exécutives et l'humeur des patients dépressifs par le biais de l'oculométrie. *7<sup>th</sup> Scientific Day of Health, Cognition and Environment Engineering Doctoral School, May, 19<sup>th</sup>, 2008, Medicine University, Grenoble.*
- C. Marendaz, **J. Malsert**, N. Guyader, D. Szekely, M. Polosan, E. Lhomme, & T. Bougerol. Stimulation Magnétique Transcrânienne et Dépression: Evaluation de la cure de SMTr sur les fonctions exécutives et l'humeur des patients par le biais de l'oculométrie. *1<sup>st</sup> International days of frontal lobes and executive functions neuropsychology, October, 1<sup>st</sup>, 2007, Angers.*

## POSTERS

- J. Malsert**, D. Szekely, N. Guyader, A. Chauvin, M. Polosan, J. Holtzmann, T. Bougerol & C. Marendaz. Gabaergic hypothesis in major depressive disorders demonstrated by paired-pulse TMS. *10th, Neurosciences society congress, May, 26<sup>th</sup>, 2011, Marseille.*
- J. Malsert**, A. Chauvin, N. Guyader, D. Szekely, M. Polosan, J. Holtzmann, T. Bougerol, & C. Marendaz. Oculometry as indicator of treatment efficacy in MDD. *3<sup>rd</sup> meeting of west European societies of biological psychiatry, June, 3<sup>rd</sup>, 2010, Berlin. Best French Poster Award.*
- J. Malsert**, C. Marendaz, N. Guyader, A. Chauvin, D. Szekely, & T. Bougerol. Oculometry and Cortical Excitability as diagnostic tools for rTMS therapy in depressive disorder. *9th, Neurosciences society congress, May, 28th, 2009, Bordeaux.*
- J. Malsert**, D. Szekely, E. Lhomme, T. Bougerol, & C. Marendaz. Utilisation de l'oculométrie comme technique de mesure psychophysique de l'effet d'une cure de Stimulation Magnétique Transcranienne (rTMS) dans la dépression. *Psychology french society congress, September, 10<sup>th</sup>, 2008, Bordeaux.*
- J. Malsert**, D. Charvat, N. Guyader, S. Boisard, C. Marendaz. Cognitive task release the eyes. *European Conference on Visual Perception, August, 29<sup>th</sup>, 2007, Arezzo, Italy.*



---

## RESUME

Ce travail de thèse a pour objectif d'aider à la compréhension neuropathophysiologique des troubles de l'humeur. Les nombreuses études s'intéressant à ce type de pathologie font face à un manque d'outil objectif de catégorisation de la maladie et donc à des difficultés dans le diagnostic différentiel. Les modifications neurofonctionnelles sont majoritairement basées sur deux modèles : le modèle de l'hypofrontalité, qui explique l'état dépressif par une diminution de l'activité des zones corticales frontales et une augmentation de celle des régions sous-corticales ; et le modèle de l'asymétrie interhémisphérique, intégré aux théories sur la latéralisation des émotions, qui fait du déséquilibre fonctionnel interhémisphérique (hémisphère droit plus actif que le gauche) le corrélat neurologique aux troubles de l'humeur. Malgré tous les efforts d'élimination de biais méthodologiques les chercheurs ne trouvent pas de consensus. Le but de cette recherche est de trouver des indicateurs objectifs du trouble dépressif par des techniques psychophysiques (oculométrie) et neurophysiologiques (excitabilité corticale). Nous avons donc suivi des patients recevant des traitements pharmacologiques ou des cures de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) afin d'observer les effets de ces derniers et de voir si des déséquilibres, qu'ils soient intra- ou inter-hémisphériques, peuvent être mis en évidence et alors aider dans le choix du traitement. Nos résultats mettent en évidence la variabilité interindividuelle qui suppose que chaque patient peut présenter une pathophysiologie différente. Par ailleurs, le suivi de patients bipolaires dans les différentes phases thymiques suggère une inversion des déficits entre les phases maniaques et dépressives. Plusieurs corrélats pourraient donc engendrer une humeur dépressive et le choix d'une cure rTMS latéralisée pourrait être guidée par les modifications observées.

## ABSTRACT

This doctoral thesis aims at understanding the neuropathophysiologic correlates in mood disorders. Several studies working on these pathologies face the lack of objective tools in disease classification and therefore difficulties in differential diagnosis. Neurofunctional changes are mainly based on two models: the frontal hypometabolism, explaining depressive state by a decrease activity in frontal cortical areas and an enhancement in subcortical areas; and an interhemispheric asymmetry model dependent on lateralized emotion theories where interhemispheric imbalance (right hemisphere more active than left) should be the mood disorder correlate. Despite all attempts to eliminate methodological bias, researchers did not find consensus. The aim of this research is to find objective tools about mood disorder with psychophysical (oculometry) and neurophysiological (cortical excitability) techniques. Therefore, we followed patients who received pharmacological medication or transcranial magnetic stimulation (TMS) therapies to observe the effects and to see if intra- or inter-hemispheric unbalances could be demonstrated and then to guide in therapeutic choice. Our results showed the interindividual variability and supposed that each patient could present a specific pathophysiology. In addition, the follow-up for bipolar patients in the different mood states suggests an impairment inversion between manic and depressive phases. Several deficiencies could engender depressive mood and the choice of target in rTMS therapy could be guided by an objective observation of these deficits.

---

**Psychologie Cognitive**

**TMS ; Dépression ; Oculométrie ; Excitabilité corticale ; Cortex préfrontal dorsolatéral.**

**Université de Grenoble, Laboratoire de Psychologie & Neurocognition**

---