

## Les troubles de l'humeur

---

Objectifs : Présenter la dépression unipolaire et le trouble bipolaire, les symptômes, l'étiologie des troubles et les difficultés rencontrées lors du diagnostic et des traitements.

---

La dépression et le trouble bipolaire sont des pathologies invalidantes et chroniques constituant un problème de santé publique majeure. En effet, selon un rapport récent de l'organisation mondiale de la santé, la dépression sera en 2020 la deuxième cause de handicap mondial et de mort prématurée, après les troubles cardiovasculaires (Ferrari et al., 2013). Le trouble bipolaire est actuellement considéré comme la sixième cause de handicap mondial par année de vie dans la population des 15 à 44 ans (Geoffroy, Bellivier, & Henry, 2014). Dans ce chapitre nous décrirons dans un premier temps les symptômes cliniques de la dépression majeure unipolaire et des troubles bipolaires (I. Généralités et aspects cliniques des troubles de l'humeur), puis nous présenterons les déficits cognitifs et émotionnels existant dans les troubles de l'humeur en faisant le lien avec les hypothèses étiologiques des troubles de l'humeur (II. Déficits comportementaux et hypothèses étiologiques des troubles de l'humeur). Nous terminerons ce chapitre en présentant les difficultés rencontrées dans le diagnostic et dans le traitement des troubles de l'humeur (III. Des difficultés pour les praticiens).

### I. Généralités et aspects cliniques des troubles de l'humeur

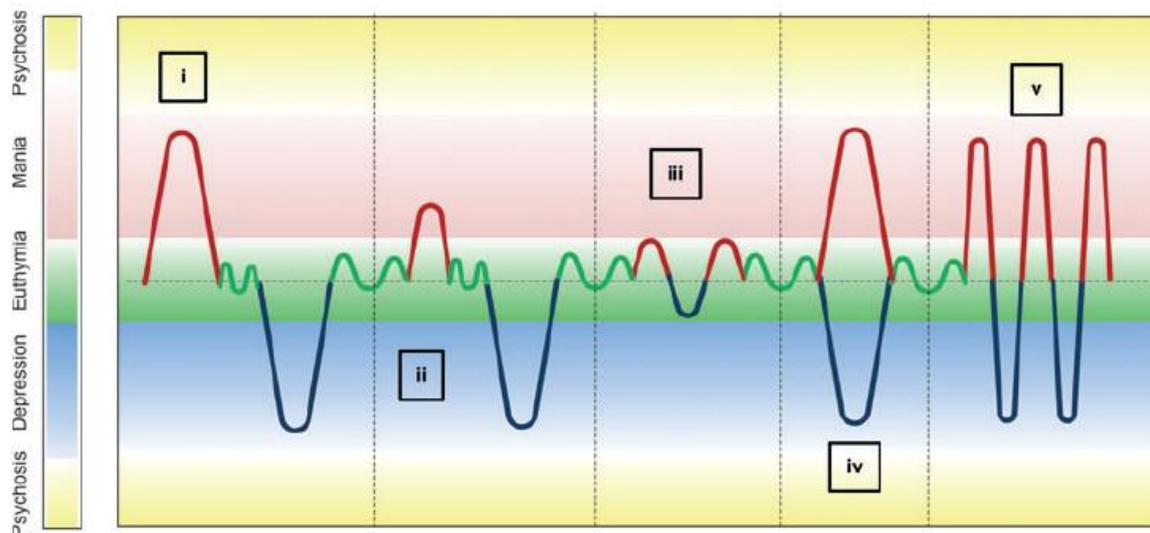
#### *1.1. La dépression unipolaire*

La dépression unipolaire est un trouble de l'humeur qui se caractérise selon le DSM IV-TR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, fourth edition) par l'existence, pendant au moins deux semaines, de cinq symptômes parmi les neuf suivants : humeur dépressive, diminution de l'intérêt et du plaisir (anhédonie), modification du poids et de l'appétit, troubles du sommeil, agitation ou ralentissement psychomoteur, état de grande fatigue et de perte d'énergie (asthénie), sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, troubles de la concentration, et idées suicidaires. La dépression majeure est une pathologie invalidante et chronique qui tend à récidiver dans la moitié des cas. La dépression est considérée comme le « mal du siècle ». L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que plus de 340 millions de personnes seraient atteintes de cette pathologie dans le monde. La chronicité potentielle de cette pathologie, son caractère invalidant et le nombre de suicides engendrés font de cette maladie un problème de santé publique majeur.

## ***1.2. Le trouble bipolaire***

Les premières descriptions du trouble bipolaire actuel remontent au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle avec les travaux des aliénistes français, Falret et Baillarger notamment. Kraepelin précisa la description de la « psychose maniaco-dépressive » dans la sixième édition de son Traité de psychiatrie en 1899. Actuellement, le trouble bipolaire est défini comme une pathologie récurrente de l'humeur caractérisée par une alternance de phases maniaques et de phases dépressives entrecoupées de périodes de rémission constituant la phase euthymique. Le DSM IV-TR définit la phase maniaque comme l'apparition d'une humeur anormalement élevée pendant une période d'au moins une semaine, associée à la présence d'au moins trois symptômes parmi les suivants : idées mégalomaniaques, troubles du sommeil, logorrhées, fuite des idées, distractibilité et augmentation de l'activité psychomotrice. Les symptômes de la phase dépressive du trouble bipolaire sont les mêmes que ceux de la dépression unipolaire. En phase euthymique, les patients seraient, a priori, indemnes de tout symptôme clinique.

Selon les classifications actuelles, il existe différents sous-types de troubles bipolaires (Figure 1). En pratique, les trois premiers sous-types - trouble bipolaire de type 1, 2 ou 3 - sont surtout utilisés. Le trouble bipolaire de type 1 est défini par la présence d'épisodes maniaques spontanés et d'épisodes dépressifs clairement identifiables. Le trouble bipolaire de type 2 se caractérise par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode hypomaniaque spontané (d'une durée plus courte et de moindre intensité que l'épisode maniaque). Le type 3 est caractérisé par la survenue d'épisodes maniaques ou hypomaniaques induits par certains traitements, notamment antidépresseurs. Outre ces sous-types cliniques particuliers, le trouble bipolaire peut également se manifester sous la forme d'états mixtes, les patients présentant, dans ce cas, une co-occurrence de symptômes maniaques et dépressifs, ou de cycles rapides, définis par la survenue d'au moins quatre épisodes (dépressif, maniaque, hypomaniaque et état mixte) pendant une période de douze mois.



**Figure 1 : Représentation schématique des cinq sous-types de troubles bipolaires (i : trouble bipolaire de type 1, ii : trouble bipolaire de type 2, iii : trouble bipolaire de type 3, iv : état mixte, v : trouble bipolaire à cycle rapide). Les phases maniaques ou hypomaniaques sont représentées en rouge, les phases dépressives en bleu, et les phases euthymiques en vert. Reproduit d'après Malhi, Bargh, Cashman, Frye, et Gitlin (2012).**

Ce trouble de l'humeur représente actuellement la sixième cause de handicap mondial, sa prévalence serait de 1,7 % de la population générale, rapporté à la population française, ce trouble touche plus d'un million de personnes (Rouillon, 2009).

*Après avoir abordé les descriptions cliniques des troubles de l'humeur et leur importance dans la population, nous allons maintenant décrire l'étiologie de ces troubles. Tout en considérant l'importance des facteurs psychologiques et sociaux dans le déclenchement des troubles de l'humeur, nous nous concentrerons ici exclusivement sur les hypothèses biologiques.*

## II. Déficits comportementaux et hypothèses étiologiques des troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont caractérisés par de nombreux déficits cognitifs et émotionnels sous-tendus par des dysfonctionnements corticaux, sous-corticaux, ainsi que par des altérations des mécanismes de neurotransmission. Nous aborderons donc dans un premier temps les déficits cognitifs puis les déficits émotionnels en présentant leurs soubassements cérébraux. Enfin, nous nous intéresserons aux déficits de « communication » entre les

différentes structures en présentant les anomalies de la substance blanche et les dérégulations des systèmes de neurotransmission.

### ***II.1. Déficits cognitifs***

Les études conduites chez les patients présentant des troubles de l'humeur ont très généralement montré chez ceux-ci un déclin progressif des fonctions cognitives et notamment des fonctions exécutives. Rappelons ici que le rôle majeur des fonctions exécutives est de permettre une organisation flexible et adaptative du comportement lorsqu'une tâche nécessite la mise en œuvre de processus contrôlés tels que l'attention, la manipulation mentale, la mise en place de stratégie, la planification ou encore l'inhibition. Snyder (2014) a réalisé une méta-analyse de 113 études portant sur les déficits des fonctions exécutives présents dans la dépression majeure unipolaire. Les tests évaluaient différents aspects des fonctions exécutives comme les capacités d'inhibition (test de Stroop, test de Hayling), de shifting (Trail Making Test, test des cartes de Wisconsin), de mise à jour (test de mémoire n-back), de mémoire de travail verbale et visuo-spatiale (empan envers et endroit), de planification (tour de Londres), et de fluence verbale (sémantique et phonologique). La méta-analyse met en évidence des performances altérées pour tous les tests impliquant les fonctions exécutives ( $d = 0.32 - 0.97$ ). Snyder met de plus en évidence que ces déficits semblent corrélés positivement avec la sévérité des symptômes dépressifs.

Dans le trouble bipolaire des déficits ont également été mis en évidence pendant les phases symptomatiques. Ainsi les patients présentant des troubles bipolaires présenteraient également des performances altérées dans les tâches mettant en jeu les fonctions exécutives (Arts, Jabben, Krabbendam, & Van Os, 2008 ; Kurtz & Gerraty, 2010 ; Langenecker, Saunders, Kade, Ransom, & McInnis, 2010 ; Martínez-Arán et al., 2004 ; Robinson et al., 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). De plus, ces déficits ne seraient pas seulement observés pendant les phases symptomatiques, mais seraient également présents en période de rémission. Ainsi, Robinson et al. (2006) ont réalisé une méta-analyse de 26 études évaluant la présence de déficits cognitifs durant la phase euthymique et montrent un déficit marqué pour les tâches mettant en jeu les fonctions exécutives chez les patients bipolaires euthymiques par rapport à des sujets contrôles ( $d > 0.8$ ). Cette méta-analyse suggère donc que le déficit des fonctions exécutives serait un marqueur trait du trouble bipolaire.

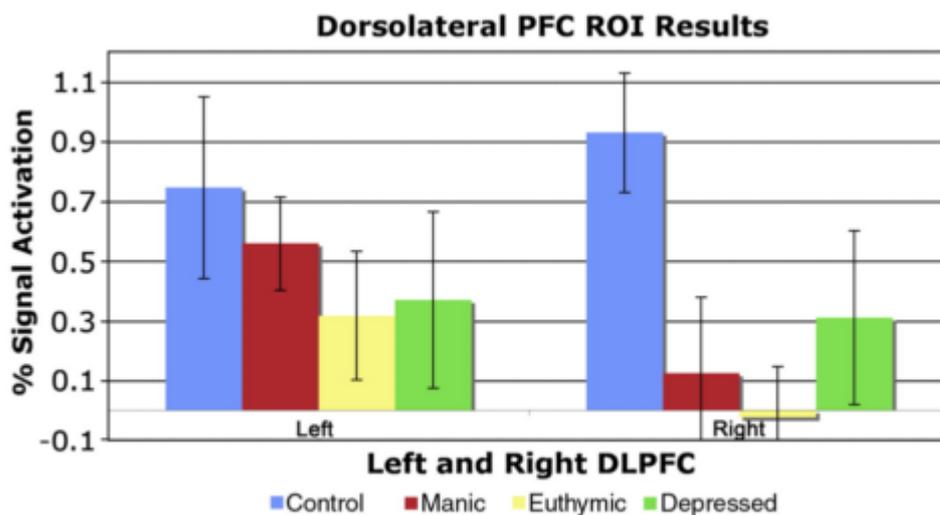
Des études ont comparé les déficits des fonctions exécutives observés dans la dépression unipolaire et dans les troubles bipolaires mais les résultats se révèlent très hétérogènes. En effet, si certaines études montrent que les patients bipolaires en phase dépressive présentent davantage de déficits que les patients présentant une dépression unipolaire (Borkowska & Rybakowski, 2001 ; Wolfe, Granholm, Butters, Saunders, & Janowsky, 1987) d'autres études montrent, à l'inverse, que les patients unipolaires sont plus déficitaires que les patients bipolaires (Taylor Tavares et al., 2007). Enfin d'autres études ne mettent pas en évidence de différence entre les deux populations (Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000). Il est donc difficile de considérer la prédominance des déficits cognitifs dans l'une ou l'autre de ces populations compte tenu de l'hétérogénéité des résultats, qui peut être liée aux différences entre les tests utilisés, ou encore, aux caractéristiques cliniques et démographiques des patients étudiés.

*Il a été démontré chez le sujet sain que les fonctions exécutives sont en majeure partie sous-tendue par l'activation des aires frontales. Compte tenu de l'altération des fonctions exécutives dans les troubles de l'humeur, intéressons-nous maintenant aux anomalies structurelles et fonctionnelles du cortex préfrontal dans les troubles de l'humeur.*

Dans la dépression unipolaire, l'hypométabolisme du CPFDL est l'un des résultats les plus robustes, lorsque l'activité du CPFDL est mesurée dans une condition de repos (Abou-Saleh, Al Suhaili, Karim, Prais, & Hamdi, 1999 ; Baxter et al., 1989 ; Bench, Frackowiak, & Dolan, 1995; Biver et al., 1994 ; Galynker et al., 1998 ; Hurwitz et al., 1990). De plus, pendant la réalisation de tâches impliquant le CPFDL, les études mettent en évidence une activation plus marquée du CPFDL pour les patients que pour les sujets contrôles. Ainsi, Fitzgerald et al. (2008) ont étudié les activations cérébrales lors de la réalisation de tests mettant en jeu des capacités de planification (tour de Londres), et de mémoire de travail (n-back). Les résultats en IRMf révèlent que les patients en dépression présentent des activations du CPFDL droit plus marquées que les contrôles pendant la réalisation des tests. Wagner et al. (2006) en utilisant un test de Stroop mettent en évidence une hyperactivité du CPFDL gauche chez les patients par rapport aux sujets contrôles.

Dans les troubles bipolaires, les études s'accordent également sur un hypométabolisme de CPFDL (Baxter et al., 1989 ; Buchsbaum et al., 1986 ; Dunn et al., 2002 ; Krüger, Seminowicz, Goldapple, Kennedy, & Mayberg, 2003), et également sur une réduction du volume cérébral du CPFDL (Drevets et al., 1997; Hirayasu et al., 1999; Lopez-Larson,

DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002 ; Sax et al., 1999). Les études post-mortem mettent en évidence une diminution de la densité neuronale et de la densité de cellules gliales au niveau préfrontal (Rajkowska, Halaris, & Selemon, 2001). Les études en IRMf montrent un déficit du recrutement du CPFDL gauche pendant une tâche d'apprentissage verbal (Deckersbach et al., 2006), du CPFDL droit dans des tâches de mémoire de travail (Monks et al., 2004 ; Townsend, Bookheimer, Foland, Sugar, & Altshuler, 2010). L'étude de Townsend et al. (2010) a également mis en évidence que le déficit d'activation du CPFDL droit des patients par rapport aux sujets contrôles n'était pas différent en fonction des phases thymiques du trouble bipolaire (Figure 2).



**Figure 2 :** Représentation des activations du CPFDL gauche (left) et du CPFDL droit (right) de sujets contrôle (bleu), de patients en phase maniaque (rouge), en phase euthymique (jaune) et en phase dépressive (vert) dans une tâche de mémoire de travail. Reproduit d'après Townsend et al. (2010).

Il semble donc y avoir un certain accord sur l'existence d'un hypométabolisme du CPFDL dans les troubles de l'humeur, qui pourrait être en lien avec une atrophie de la matière grise, et avec une diminution de la quantité neuronale que nous avons précédemment évoqués. Notons de plus que l'hypothèse de l'hypométabolisme du CPFDL est confortée par des études mettant en évidence une normalisation de ce déficit lors de la rémission clinique (Brody et al., 2001 ; Fales et al., 2009 ; Gyurak et al., 2015 ; Mayberg et al., 1999). Toutefois, il n'y a pas de consensus sur la latéralisation de l'hypométabolisme du CPFDL. Pour certaines études, les troubles de l'humeur seraient sous-tendus par un hypométabolisme spécifique à l'hémisphère gauche. Cet argument est conforté par l'observation d'états dépressifs après lésions du cortex préfrontal gauche. Certaines études en imagerie confirment cette hypothèse. Par exemple, Baxter et al. (1989) mettent en évidence dans une étude en tomographie par émission de

positons un hypométabolisme du CPFDL gauche dans la dépression unipolaire et le trouble bipolaire. Si ce résultat est également retrouvé dans plusieurs études (Martinot, Hardy, Feline, Huret, & Mazoyer, 1990; Mayberg et al., 1999 ; Trichard et al., 1995), il existe aussi des études mettant plutôt en évidence une hypoactivation du CPFDL droit chez les patients déprimés (Hurwitz et al., 1990). Beauregard, Paquette, et Levesque (2006) mettent également en évidence que la difficulté à inhiber des pensées tristes serait en lien avec une activation plus importante du cortex préfrontal gauche. Enfin, les résultats de Grimm et al. (2008) montrent un dysfonctionnement bilatéral de cortex préfrontal, avec une hypoactivité du cortex préfrontal gauche et une hyperactivité du cortex préfrontal droit. Il est donc difficile de conclure sur la question de l'asymétrie interhémisphérique fonctionnelle du CPFDL dans les troubles de l'humeur. Cette question était pourtant sous-tendue par les hypothèses de latéralisation des émotions. La première hypothèse, dite « hypothèse de l'hémisphère droit », suggère que l'hémisphère droit prédomine sur l'hémisphère gauche pour toutes les formes d'expression émotionnelle. La seconde hypothèse, « hypothèse de valence émotionnelle » suggère quant à elle que les émotions négatives seraient contrôlées par l'hémisphère droit, et les émotions positives par l'hémisphère gauche. Intéressons-nous donc maintenant aux déficits émotionnels des patients et à l'éventuelle latéralisation de ces déficits.

## ***II.2. Déficiets émotionnels***

Si les déficits cognitifs font partie intégrante des troubles de l'humeur, les déficits émotionnels en sont également une composante essentielle. Les patients souffrant d'un trouble de l'humeur présentent généralement des difficultés à réguler leurs émotions (Gruber, Harvey, & Gross, 2012) et une altération de la capacité à identifier et à discriminer les expressions faciales, qui semble persister durant les périodes de rémission, comme le montre la revue de Kohler, Hoffman, Eastman, Healey, et Moberg (2011). Ces patients présentent également un biais de négativité dans les tâches de mémoire, i.e., ils rappellent davantage d'items de valence négative que les sujets contrôles (Gur et al., 1992; Mogg, Bradley, & Williams, 1995). Le biais de négativité est également retrouvé pour des tâches attentionnelles. Ainsi pour une tâche de Stroop émotionnel, les patients en dépression ont des temps de réaction plus importants pour les mots de valence émotionnelle négative (Williams, Mathews, & MacLeod, 1996). De la même façon, les patients seraient plus facilement distraits par des mots à valence négative présentés durant une tâche de recherche visuelle (Rinck & Becker, 2005).

Trois théories ont été proposées pour expliquer les dérégulations émotionnelles : (i) une potentialisation des émotions négatives, (ii) une atténuation des émotions positives, ou (iii) une moindre sensibilité aux émotions quelles que soient leurs valences. Afin de trancher entre ces trois théories, Bylsma, Morris, et Rottenberg (2008) ont réalisé une méta-analyse des études comparant la réactivité émotionnelle de patients en dépression majeure à celle de sujets contrôles. Les résultats de cette méta-analyse mettent en évidence le fait que les patients dépressifs ont une réactivité émotionnelle positive plus faible que les sujets contrôles ( $d = -0.53$ ). Ce premier résultat est en accord avec la théorie d'atténuation des émotions positives. Les résultats montrent également une réactivité émotionnelle négative plus faible pour les patients que pour les sujets contrôles ( $d = -0.25$ ). Ce résultat s'oppose à la théorie de potentialisation des émotions négatives, selon laquelle les patients devraient avoir une réactivité émotionnelle négative plus importante que celles des contrôles. Compte tenu du fait que la réactivité émotionnelle positive et négative des patients apparaît réduite par rapport à celle des contrôles, les auteurs suggèrent que la dérégulation émotionnelle des patients serait due à une moindre réactivité émotionnelle, quelle que soit la valence des émotions.

D'un point de vue cérébral, Phillips, Ladouceur, & Drevets (2008), émettent l'hypothèse que la régulation émotionnelle serait sous-tendue par deux réseaux interconnectés. Le premier, appelé réseau ventral, comprend l'**amygdale**, l'insula, le striatum ventral ainsi que les régions ventrales du cortex préfrontal et du gyrus cingulaire antérieur. Ce réseau ventral permet l'identification des stimuli émotionnels, la production de réponses émotionnelles et la génération d'états émotionnels adaptés. A l'inverse, le réseau dorsal, incluant l'**hippocampe** et les régions dorsales du cortex préfrontal et du **gyrus cingulaire antérieur**, est responsable des processus cognitifs de plus haut niveau comme l'attention sélective, la planification et la régulation émotionnelle volontaire.

Voyons maintenant les anomalies structurelles et fonctionnelles de ces régions dans les troubles de l'humeur.

### **L'amygdale :**

Les résultats des mesures du volume de l'amygdale des patients présentant une dépression unipolaire divergent. Certaines études montrent ainsi une diminution du volume de l'amygdale pour les patients par rapport aux contrôles, alors que d'autres ne mettent pas en

évidence de différence entre les deux groupes. Dans leur méta-analyse, Hamilton, Siemer, et Gotlib (2008) montrent que cette divergence serait liée à l'effet des traitements médicamenteux. Plus précisément, les auteurs montrent que seuls les patients ne prenant pas de traitement antidépresseur présenteraient une diminution du volume de l'amygdale, à l'inverse les patients traités auraient une amygdale de volume comparable à celui des sujets contrôles. Ce résultat suggère que les traitements antidépresseurs faciliteraient la neuro- ou gliogénèse de l'amygdale. Les données sur le métabolisme de l'amygdale convergent par ailleurs vers un hypermétabolisme de cette aire dans la dépression unipolaire en condition de repos (Drevets et al., 1992 ; Anand et al., 2005), et pendant des tâches impliquant la perception de stimuli émotionnels (Peluso et al., 2009 ; Sheline et al., 2001).

Le trouble bipolaire serait également associé à une hyperactivité amygdalienne (Arnone et al., 2012; Peluso et al., 2009 ; Sheline et al., 2001). Le volume de l'amygdale des patients serait, contrairement à ce qui est observé dans la dépression unipolaire, plus important chez les patients bipolaires que chez des sujets contrôles (Altshuler, Bartzokis, Grieder, Curran, & Mintz, 1998; Brambilla et al., 2003; Drevets et al., 1992 ; Strakowski et al., 1999). Les résultats sont toutefois très hétérogènes, plusieurs facteurs semblant pouvoir influencer le volume et l'activité de l'amygdale, comme le nombre d'épisodes dépressifs, leur sévérité, la rémission clinique.

### **L'hippocampe**

Deux méta-analyses ont été réalisées sur les données publiées concernant le volume de l'hippocampe dans la dépression unipolaire et s'accordent sur une diminution significative et bilatérale du volume de l'hippocampe chez les patients déprimés unipolaires par rapport à des sujets contrôles (Campbell, Marriott, Nahmias, & MacQueen, 2004; Videbech & Ravnkilde, 2004). En revanche, dans le trouble bipolaire la majorité des études met en évidence un volume hippocampique relativement semblable à celui des sujets contrôles (Savitz & Drevets, 2009). Une méta-analyse plus récente comparant les différences cérébrales entre patients bipolaires et unipolaires propose de considérer le volume hippocampique comme une caractéristique permettant de distinguer les deux pathologies, compte tenu du fait que l'atrophie n'est présente que dans la dépression unipolaire (Kempton et al., 2011).

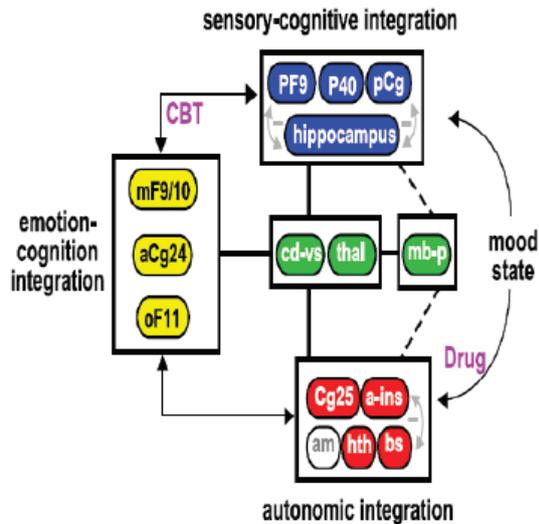
### **Le cortex cingulaire antérieur (ACC)**

Les études mettent en évidence une diminution du volume de l'ACC pour les patients présentant une dépression unipolaire, et pour les patients présentant un trouble bipolaire, quelle que soit la phase thymique (Drevets, Bogers, & Raichle, 2002). Cette réduction volumétrique serait présente de façon bilatérale, mais prédominerait néanmoins dans l'hémisphère gauche (Hajek, Kozeny, Kopecek, Alda, & Höschl, 2008). Les études en imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une hyperactivité de l'ACC dans la phase dépressive par rapport à la phase de rémission clinique (Drevets et al., 2002 ; Drevets, Savitz, & Trimble, 2008 ; Mayberg et al., 2005; Fox, Buckner, White, Greicius, & Pascual-Leone, 2012).

*Pour faciliter la lecture, nous avons choisi de présenter les structures séparément, mais elles sont en réalité toute en communication les unes avec les autres via les grands faisceaux de fibres blanches et la neurotransmission. Nous allons à présent aborder ces dérégulations.*

### ***II.3. Synthèse sur l'implication neurophysiologique globale***

Mayberg et al. (1999) ont montré que l'induction d'un état de tristesse chez des sujets sains provoquait une augmentation du volume sanguin cérébral dans le système limbique, et une diminution de celui-ci dans le CPFDL. Les auteurs ont en revanche observé un pattern opposé chez les patients en rémission après un épisode dépressif. Plus précisément, la rémission semble associée à une augmentation du volume sanguin cérébral dans les structures corticales incluant le CPFDL droit, et à une diminution de ce volume dans les structures limbiques. Les auteurs concluent ainsi à l'existence d'une corrélation négative entre les activations des structures corticales et des structures limbiques, et suggèrent une relation d'**inhibition mutuelle** entre les deux structures (Figure 3).



**Figure 3 : Modèle de dérégulation cortico- limbique de Mayberg et collaborateurs. Reproduit d'après Seminowicz et al. (2004). Etat de tristesse et dépression sont associés à une diminution de l'activité des régions dorsales néocorticales (sensory-cognitive) et à une augmentation de l'activité des aires limbiques (autonomic). PF9 : CPFDL, P40 : cortex pariétal, Pcg : cortex cingulaire postérieur, mF : cortex préfrontal médian, aCg : cortex cingulaire antérieur, oF : cortex orbito-frontal, cd : striatum caudé ventral, thal : thalamus, mb-p : pont du tronc cérébral, Cg25 : cortex cingulaire antérieur subgénual, a-ins : insula antérieure, am : amygdale, hth : hypothalamus, bs : tronc cérébral.**

Selon Brambilla et al. (2004), une interruption dans la **transmission interhémisphérique** pourrait également être à l'origine des déficits cognitifs et émotionnels observés chez les patients. La communication interhémisphérique est assurée par le corps calleux, grand faisceau de fibres blanches qui relie entre elles les zones homologues ou non de chaque hémisphère. Une diminution du volume de ce faisceau, qui pourrait être causée par une démyélinisation des fibres, a été observée dans la dépression unipolaire (Lyo et al., 2002) et dans le trouble bipolaire (Arnone, McIntosh, Chandra, & Ebmeier, 2008 ; Atmaca, Ozdemir, & Yildirim, 2007 ; Paolo Brambilla et al., 2003 ; Coffman, Bornstein, Olson, Schwarzkopf, & Nasrallah, 1990). Une étude en imagerie par tenseur de diffusion (DTI) menée par Yurgelun-Todd, Silveri, Rohan, et Pimentel (2007) chez les patients présentant un trouble bipolaire précise que la modification volumétrique de la matière blanche se focaliserait au niveau du genou du corps calleux.

*Ces différentes structures communiquent entre elles par des systèmes de neurotransmetteurs, et nous allons voir à présent que les troubles de l'humeur sont en lien avec des dérégulations de neurotransmission.*

Les premières hypothèses étiologiques de la dépression étaient des hypothèses monoaminergiques. Dans ce cadre les troubles de l'humeur seraient en lien avec une diminution de la **neurotransmission monoaminergique**, et plus particulièrement de la sérotonine et de la noradrénaline (Schildkraut, Gordon, & Durell, 1965). Ces hypothèses reposaient entre autres sur les mécanismes d'action des antidépresseurs qui permettraient une

augmentation des monoamines, soit en inhibant la recapture neuronale (e.g., les antidépresseurs imipraminiques ou encore les ISRS : inhibiteurs sélectif de recapture de la sérotonine), soit en inhibant leur dégradation (e.g., les IMAO : inhibiteurs de la monoaminase oxydase, enzyme responsable de la dégradation des monoamines). Toutefois, l'hypothèse monoaminergique ne suffit pas car, si tel était le cas la prise d'antidépresseurs engendrerait une amélioration thymique immédiate compte tenu de l'augmentation immédiate de la neurotransmission monoaminergique. Or, l'amélioration thymique n'est pas observable avant quinze jours de traitement en moyenne. Cela suggère qu'il existe un réseau plus complexe à l'origine de la dépression.

Plus récemment de nouvelles hypothèses ont été proposées pour comprendre les modifications neurobiologiques sous-tendant les troubles de l'humeur, qui mettent en avant le rôle des **aminoacides GABA et glutamate**. En faveur de ces hypothèses, on peut citer le constat d'une réduction de volume des régions frontales qui serait liée à une diminution de taille et de densité des cellules gliales témoignant d'une vulnérabilité cellulaire, et impliquant la neurotransmission GABA/glutamate, compte tenu du rôle de ces transmetteurs dans l'excitotoxicité.

Pour étayer ces hypothèses, plusieurs études ont été réalisées utilisant la spectroscopie par résonance magnétique pour quantifier les niveaux de glutamate dans le cerveau de patients présentant des troubles de l'humeur. Yüksel et Öngür (2010) ont réalisé une revue de ces études publiées entre 2000 et 2009 et montrent que dans le cadre de la dépression majeure, sur les onze études incluses dans leur revue, neuf mettent en évidence une réduction de taux de Glx (défini comme le niveau de glutamate et de glutamine) dans le cortex cingulaire antérieur, le CPFDL gauche, le cortex préfrontal dorsomédian, le cortex préfrontal ventromédian, l'amygdale et l'hippocampe. Les deux autres études ne montrent pas de différences ou au contraire une augmentation du taux de Glx. Dans le trouble bipolaire, six études sur neuf reportent une augmentation du taux de Glx (dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal médian, le cortex préfrontal dorso-latéral, le cortex occipito-pariétal, le cortex occipital, l'insula et l'hippocampe) chez les patients bipolaires par rapport aux sujets contrôles, indépendamment de la phase thymique des patients. La septième étude ne rapporte pas la comparaison globale entre patients et contrôles et montre que seuls les bipolaires à cycle rapide ont un taux de Glx plus important. Les deux autres études ne montrent pas de

différence entre patients et contrôles. L'augmentation du taux de Glx dans le trouble bipolaire a également été retrouvée dans une méta-analyse plus récente réalisée sur 34 études (Gigante, Bond, Lam, Young, & Yatham, 2012).

Dans une revue portant sur le GABA dans les troubles de l'humeur, Petty (1995) met en évidence une diminution du taux de GABA dans le liquide céphalorachidien de patients par rapport à des sujets contrôles, et une diminution du taux de GABA dans le plasma de patients présentant une dépression unipolaire, en phase symptomatique, mais aussi en phase de rémission ; ainsi que dans le trouble bipolaire quelle que soit la phase thymique. Bhagwagar et al. (2007) montrent, dans une étude en spectroscopie, une concentration de GABA dans le cortex occipital, plus faible pour des patients en rémission d'une dépression unipolaire ou bipolaire par comparaison à des sujets contrôles, suggérant que la diminution de ce neurotransmetteur persiste au delà des phases symptomatiques. Par ailleurs, une étude récente fait également le lien entre concentration du GABA dans le cortex cingulaire antérieur et volume hippocampique (Abdallah et al., 2015) en montrant une diminution significative du volume de l'hippocampe chez les patients déprimés majeurs ayant une concentration faible de GABA par rapport aux patients en dépression majeure présentant une concentration plus élevée de GABA par comparaison aux sujets contrôles. Cette étude est la première à mettre en évidence une association directe entre les déficits structurels et les déficits de neurotransmission GABAergique.

*Différents traitements sont proposés pour lutter contre la dépression et le trouble bipolaire, comme les antidépresseurs ou les thymorégulateurs. Malgré une connaissance de plus en plus approfondie des mécanismes en jeu dans les troubles de l'humeur, nous allons voir deux difficultés majeures dans le traitement de ces pathologies.*

### III. Des difficultés pour les praticiens ...

#### ***III.1. ... pour établir le diagnostic***

Si le diagnostic d'épisode dépressif ou maniaque est en pratique aisé, celui de trouble bipolaire reste difficile, notamment lorsque le clinicien est face à un épisode dépressif, comme l'illustre une enquête menée par Lish, Dime-Meenan, Whybrow, Price, et Hirschfeld (1994). Dans cette enquête, le délai de diagnostic de trouble bipolaire apparaît très long : environ 10 ans dans 36 % des cas, et nécessite au moins trois consultations avant d'être établi. De plus,

les traitements sont généralement tardifs et peu adéquats au début de la pathologie, or l'utilisation du traitement adapté conditionne la qualité du pronostic. En effet, seuls 39 % des adolescents présentant un trouble bipolaire sont traités et les traitements sont adéquats pour seulement 1/3 d'entre eux. 36 % des patients ne recevront le traitement adéquat qu'après 10 ans d'évolution. Le délai pour la pose de diagnostic peut s'expliquer par trois problèmes principaux : (i) l'âge de début précoce des troubles, alors souvent confondus avec une entrée dans la crise d'adolescence, (ii) l'absence de phase maniaque dans les premières années du trouble, souvent reconnu et traité comme une dépression majeure unipolaire et (iii) une comorbidité anxieuse provoquant des erreurs de diagnostic. Parmi les erreurs de diagnostic, l'enquête menée par Hirschfeld, Lewis, et Vornik (2000) met en évidence que le trouble bipolaire est souvent diagnostiqué à tort comme une dépression unipolaire, des troubles anxieux, une schizophrénie, un trouble de personnalité « borderline » ou antisocial, des problématiques d'abus ou de dépendance à l'alcool ou encore comme un trouble schizo-affectif. L'évaluation des symptômes pour diagnostiquer le trouble peut s'appuyer sur des échelles cliniques toutefois souvent remises en cause pour leur caractère trop subjectif ou leur faible fiabilité inter- et intra-évaluateurs (Bondolfi et al., 2010). Un enjeu majeur pour améliorer le diagnostic des troubles de l'humeur passe donc par le développement de **biomarqueurs objectifs**, c'est-à-dire de caractéristiques mesurées de façon objective reflétant les processus biologiques normaux ou pathologiques et les réponses à une intervention thérapeutique (Biomarker Definition Working Group, 2001). Nous verrons dans la deuxième partie de cette thèse que les performances en anti-saccades et les mesures d'excitabilité corticale pourraient être deux biomarqueurs objectifs permettant d'améliorer le diagnostic des troubles de l'humeur.

### ***III.2. ... pour parvenir à la rémission***

La rémission clinique de tous les symptômes dépressifs est l'objectif des traitements antidépresseurs. Cet objectif est primordial puisque la persistance de symptômes résiduels après un épisode dépressif constitue l'un des facteurs pronostic d'une mauvaise évolution du trouble. En effet, la persistance des symptômes augmente considérablement les risques de rechutes et de récurrences d'épisodes dépressifs. Ainsi, l'étude de Paykel et al. (1995) met en évidence que la récurrence d'un épisode dépressif surviendrait pour 76 % des patients ayant gardé une symptomatologie résiduelle au cours des dix mois suivant un épisode. Ce taux est réduit à 25 % pour les patients en totale rémission clinique après le premier épisode dépressif.

Cependant, la rémission symptomatique n'est pas l'évolution la plus fréquente. Seul 36.8 % des patients étant en rémission après 12 semaines de traitement antidépresseur. Le taux de rémission tend de plus à décliner avec le nombre de traitement pris, chutant ainsi à 13 % après la prise d'un quatrième traitement. La pharmacorésistance est donc un phénomène fréquent contre lequel il faut lutter. Pour ce faire, la recherche clinique a donc pour objectif de développer des **alternatives thérapeutiques non médicamenteuses**. Une des alternatives est l'électroconvulsivo-thérapie. Même si les conditions de sa mise en œuvre apparaissent bien meilleures aujourd'hui en termes de sécurité et d'efficacité, elle reste toujours associée à des effets secondaires cognitifs, comme par exemple des problèmes d'ordre mnésique. Une autre alternative a donc été développée, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS, pour l'acronyme anglais Transcranial Magnetic Stimulation).

---

*Dans le chapitre suivant nous allons décrire la stimulation magnétique transcrânienne, son impact au niveau neuronal, puis terminerons par son efficacité dans le traitement de la dépression*

---

## Chapitre 2 : La Stimulation Magnétique Transcrânienne

---

Objectifs : Présenter la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), ses mécanismes d'action et ses différentes applications en neurosciences fondamentale et clinique.

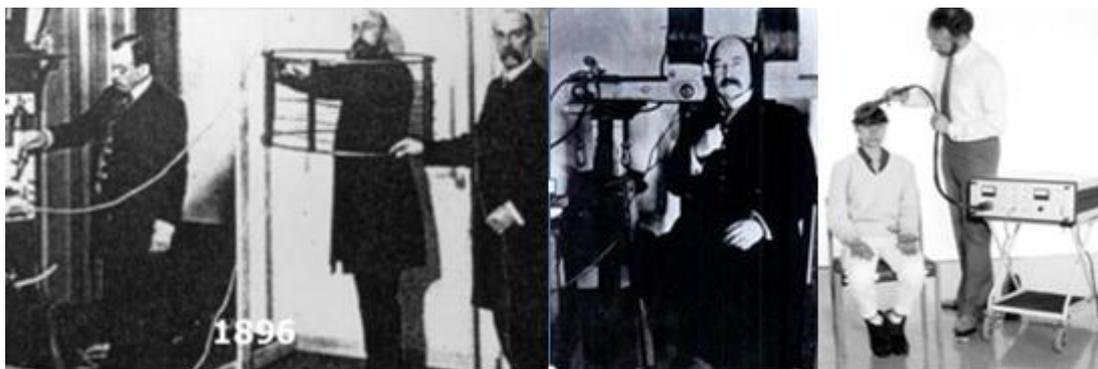
---

Nous venons de voir que la TMS est proposée comme une alternative thérapeutique non médicamenteuse pour traiter la dépression unipolaire ou la phase dépressive du trouble bipolaire. Nous verrons au sein de ce chapitre les différents protocoles utilisés dans ce cadre et leur efficacité respective. Avant d'aborder ce point, il nous paraît nécessaire de définir ce qu'est la TMS et par quels mécanismes elle agit. Nous présenterons la technique, depuis sa mise au point en 1885 à son utilisation actuelle (I. Bref historique), puis les mécanismes neuronaux via lesquels la TMS induit son effet (II. Principes techniques et mécanismes physiologiques de la TMS). Nous verrons ensuite que la TMS, parce qu'elle permet d'agir de manière causale sur l'activité cérébrale, est un outil intrinsèquement heuristique (III. Deux heuristiques d'application de la TMS) en neurosciences fondamentale (III.1. La TMS, un outil pour mieux comprendre le cerveau) et en recherche clinique (III.2. La TMS, une alternative thérapeutique pour traiter la dépression). Nous constaterons que la TMS a une efficacité modérée dans le traitement de la dépression qui pourrait être expliquée pour une part par un problème d'ordre méthodologique : le choix de l'intensité de stimulation. En effet, l'intensité des stimulations ciblant le cortex préfrontal dorso-latéral, zone ciblée pour le traitement de la dépression, est choisie en fonction de la réactivité du cortex moteur. Or, dans une recherche récente utilisant le couplage TMS-EEG, nous mettons en évidence une réactivité singulière du cortex moteur par rapport aux autres aires cérébrales, et notamment au CPFDL (Harquel, Beynel et al., submitted). De ce fait, l'intensité de stimulation appliquée sur le CPFDL pourrait être biaisée, expliquant ainsi l'effet modéré de la TMS comme traitement de la dépression. Ce résultat sera exposé et discuté dans la discussion générale.

### I. Bref Historique

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui repose sur le principe d'induction électro-magnétique décrit par Faraday en 1831. Selon ce principe, lorsqu'un courant électrique de haute intensité et rapidement variable passe dans une bobine constituée de fil de cuivre, il génère un champ magnétique perpendiculaire au plan de la bobine. Le champ magnétique induit à son tour un courant électrique secondaire dans tout conducteur à sa portée, ici le tissu cérébral.

Il revient à D'Arsonval (1896) d'utiliser pour la première fois la technique de stimulation magnétique chez l'homme. Les participants introduisaient leur tête dans une bobine magnétique, dont la décharge déclenchait chez eux la perception de points lumineux (phosphènes). Un demi-siècle plus tard, les bobines sont appliquées sur les muscles et les nerfs périphériques induisant une contraction musculaire (Bickford & Fremming, 1965). La technique de TMS, telle que nous la connaissons actuellement, sera mise au point par Barker, Jalinous, et Freeston (1985). Dans leur première démonstration, la bobine était appliquée sur le cortex moteur ; le courant électrique induit dépolarisait les motoneurones, ce qui engendrait alors des mouvements de la main. La TMS a par la suite été appliquée sur d'autres aires cérébrales, générant des phénomènes de perception sensorielle (Amassian et al., 1989), ou modifiant des capacités cognitives telles que la recherche visuelle (Ashbridge, Walsh, & Cowey, 1997).



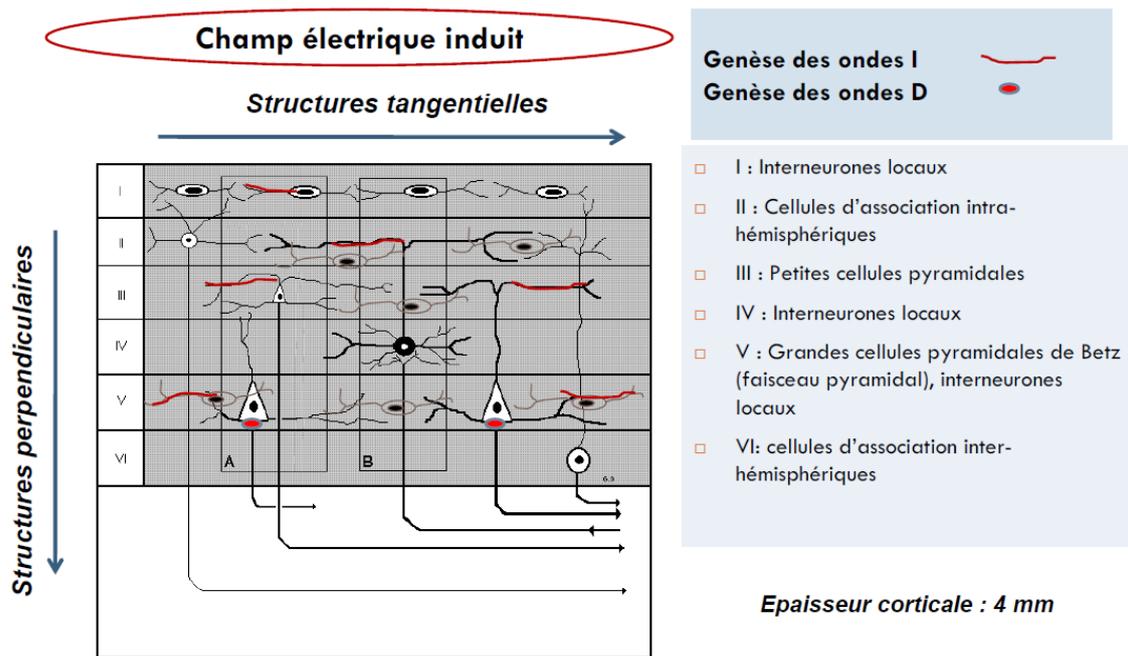
**Figure 4 : Evolution de la TMS au fil des années : D'Arsonval en 1896 (à gauche), Thompson en 1910 (au milieu), et Barker en 1985 (à droite).**

Si la TMS a d'abord pris une grande place en neurologie, notamment dans les études portant sur les dysfonctionnements moteurs comme les scléroses multiples et les troubles ataxiques dégénératifs, c'est en psychiatrie qu'elle connaîtra un essor considérable suite aux travaux de Bickford, Fortesque, et Swenson (1987) et de Pascual-Leone et al. (1991) qui, étudiant les effets de la TMS sur le cortex moteur, ont incidemment mis en évidence des changements transitoires de l'humeur : ce sera le point de départ des recherches sur le potentiel thérapeutique de la TMS.

*Après ce bref rappel historique, intéressons-nous maintenant aux mécanismes neuronaux consécutifs à une stimulation TMS.*

## II Principes Techniques et Mécanismes Physiologiques de la TMS

La compréhension des mécanismes d'action de la TMS repose sur l'étude des modifications de l'activité électrique dans le faisceau pyramidal, un ensemble de fibres nerveuses transmettant les commandes motrices du cortex cérébral aux motoneurons de la moelle épinière. Les études princeps se basent sur l'étude de l'effet d'une stimulation électrique directe du cortex moteur chez l'animal. La stimulation électrique provoque une première onde descendante dans le faisceau pyramidal, suivie de nombreuses autres volées espacées d'un intervalle de temps relativement fixe (1.5 ms). Lorsque la stimulation est réalisée après destruction de la matière grise, la première onde descendante persiste, mais les volées suivantes d'ondes tardives disparaissent. Patton et Amassian (1954) suggèrent que la première onde proviendrait de l'activation directe des cellules pyramidales, alors que les suivantes seraient issues de l'activation trans-synaptique des cellules pyramidales via l'activation des interneurons (Figure 5). Les ondes prennent alors le nom d'onde directe « D-wave » et d'ondes indirectes « I-waves », les ondes indirectes sont nommées en fonction de leur ordre d'apparition (la première sera I1, puis I2, etc.). L'onde directe et les ondes indirectes, induites par stimulation électrique, ont été retrouvées chez l'homme (Boyd et al., 1986). Peu de temps après, diverses études ont montré que la TMS engendrait également ces volées d'ondes (Berardelli, Inghilleri, Cruccu, & Manfredi, 1990 ; Burke et al., 1993 ; Thompson et al., 1991). A de faibles intensités, la TMS génère davantage d'ondes indirectes que la stimulation électrique, du fait de l'organisation particulière du cortex moteur. En effet, quand la bobine est placée de façon tangentielle au scalp, le champ électrique induit se propage parallèlement à la bobine activant préférentiellement les interneurons. Ces derniers étant parallèles au scalp ils sont dans la position optimale pour être activés par la stimulation (Figure 5).



**Figure 5 : Représentation de la cytoarchitecture du cortex cérébral.**

Plus récemment, Di Lazzaro, Oliviero, Pilato, Saturno, Dileone, Mazzone, et al. (2004) ont mis en évidence que les volées d'ondes variaient en fonction (1) de la direction du courant induit dans le cortex, (2) du type de courant de stimulation (i.e. monophasique ou biphasique) et (3) de la forme de la bobine de stimulation. Voyons l'incidence de ces paramètres sur les volées d'ondes.

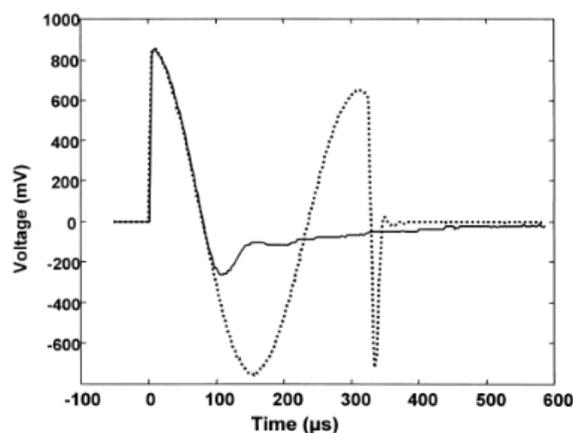
### **II.1. Direction du courant**

Di Lazzaro et al. (2004) ont étudié l'impact de la direction du courant pour l'application d'un courant monophasique (cf. II.2. type de courant induit) et mettent en évidence que lorsque la bobine est placée dans le sens *postéro-antérieur* par rapport au sillon central, sens le plus couramment utilisé, la TMS génère une onde directe d'1 à 1.4 ms plus tardive que l'onde directe induite par la stimulation électrique. Quand le courant induit est *latéro-médial*, l'onde directe est de même latence que celle générée par la stimulation électrique, mais les réponses électromyographiques sont plus précoces d'environ 1 à 2 ms. Enfin, si le courant est induit dans une direction *antéro-postérieure*, les réponses électromyographiques sont au contraire plus tardives d'environ 3 ms par rapport au courant postéro-antérieur. La position de la bobine sur le scalp modifie donc les effets de la stimulation. Il est important de noter que si ces remarques valent pour le cortex moteur dont on connaît très bien la structure, elles ne

s'appliquant pas nécessairement pour les autres aires, pour lesquelles il est difficile de définir la position optimale de la bobine de stimulation.

## ***II.2. Type de courant induit***

Les stimulateurs actuellement disponibles produisent deux types de courants : monophasique, circulant dans un seul sens, ou biphasique, de nature oscillatoire (Figure 6). Le courant biphasique est actuellement le plus utilisé car permettant une recharge rapide du condensateur entre les pulses TMS. En effet, la durée d'un pulse induit avec un courant monophasique est d'environ 600  $\mu\text{s}$  vs. 200  $\mu\text{s}$  avec le biphasique. Ce dernier génère donc le pulse suivant plus rapidement.



**Figure 6 : Représentation du potentiel électrique induit par un courant monophasique (en trait plein) et par un courant biphasique (en pointillé). Reproduit d'après Niehaus et al. (2000).**

Le choix du type de courant, monophasique ou biphasique, influence les volées d'ondes. Les ondes descendantes provoquées par le courant biphasique sont beaucoup plus hétérogènes que celles induites par le courant monophasique (Di Lazzaro et al., 2001). Le type de courant influence également l'efficacité de la stimulation. Pour les stimulations simples, le courant biphasique semble être plus efficace que le courant monophasique. Pour déclencher une même réponse musculaire, l'intensité de stimulation sera plus faible avec un courant biphasique qu'avec un courant monophasique (Kammer, Beck, Thielscher, Laubis-Herrmann, & Topka, 2001 ; Niehaus, Meyer, & Weyh, 2000 ; Sommer et al., 2006). A l'inverse, pour les stimulations répétées, le courant monophasique produit des effets plus puissants en termes d'amplitude et de durée du post-effet que le courant biphasique (Arai et al., 2005 ; Berardelli et al., 1998 ; Sommer, Lang, Tergau, & Paulus, 2002). Bien que le choix entre courants monophasique et biphasique soit généralement déterminé par le type d'appareillage utilisé (les

stimulateurs les plus anciens délivrant un courant monophasique et les stimulateurs plus récents, un courant biphasique), il convient de garder en mémoire que les effets de la stimulation dépendent du type de courant.

### II.3. Forme de la bobine

Les premières bobines utilisées étaient des *bobines rondes*. Ces bobines ont en moyenne un diamètre compris entre 8 et 15 cm et sont composées de 5 à 20 tours de fils de cuivre. Le courant électrique délivré dans la bobine génère un champ électrique circulaire qui tend à être maximum sur les bords de la bobine et quasiment nul en son centre (Figure 7). De par leur taille, les bobines rondes présentent l'avantage d'avoir une bonne pénétration au sein du cortex cérébral, et sont généralement utilisées pour stimuler les deux hémisphères simultanément en les plaçant sur le vertex. Le principal inconvénient des bobines rondes est leur manque de focalité. Pour pallier cette difficulté, des *bobines en huit*, également appelées bobines papillon, ont été proposées. Les bobines en huit résultent de la combinaison de deux bobines rondes, chacune génère son propre champ électrique et le croisement des deux champs, à la jonction des deux bobines, est sommé ce qui permet une stimulation plus focale (Figure 7). En réalité, la focalité de la stimulation dépend de son intensité : plus l'intensité est élevée, plus les bords de chaque bobine génèrent du courant, et rendent la stimulation multifocale. Enfin, il existe également des *bobines en « double-cônes »* i.e., des bobines en huit courbées en leur centre, se posant comme un casque sur la tête des sujets et permettant une stimulation plus profonde dans les structures corticales, aux dépens de la focalité.

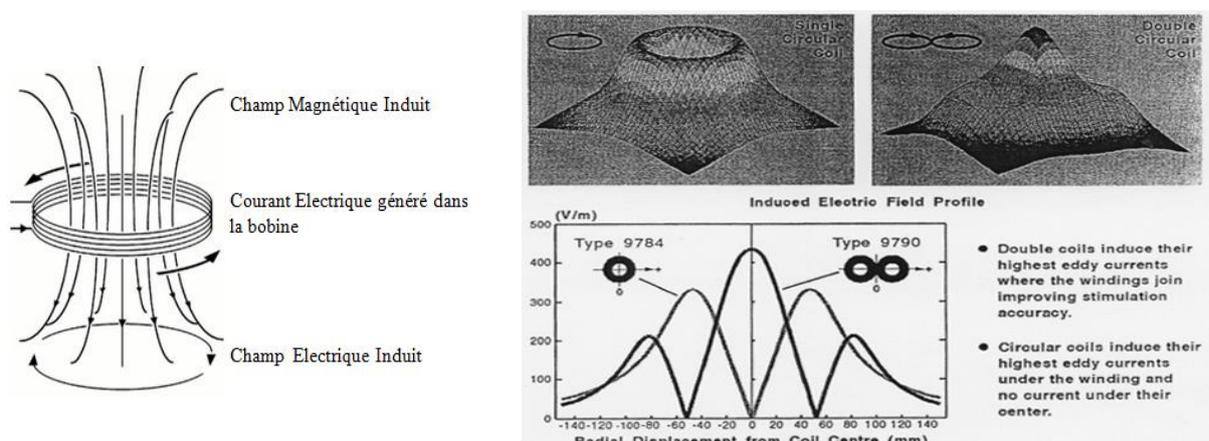


Figure 7 : A gauche : Représentation du courant électrique généré dans la bobine, du champ magnétique et du champ électrique induit. A droite : Champ électrique induit en fonction de la forme de la bobine (ronde ou en huit), reproduit d'après Jalinous et al. (2002).

Concernant les effets neuronaux, la stimulation réalisée avec des bobines rondes induit des volées descendantes relativement similaires à celle induites par des bobines en huit mais avec quatre différences principales : (1) les volées induites par les bobines rondes sont plus larges que celles engendrées par les bobines en huit pour une intensité de stimulation supérieure au seuil ; (2) le champ induit par une bobine ronde génère plus facilement l'onde directe qu'un courant appliqué via une bobine en huit ; (3) la latence de l'onde directe est légèrement plus importante avec les bobines rondes ; (4) les ondes I1 sont plus petites, et les ondes I3 sont plus importantes après stimulation avec une bobine ronde. Le choix de la bobine constitue donc un critère important en fonction de l'aire corticale que l'on veut stimuler et est toujours un compromis entre profondeur et focalité. Toutefois, ce choix n'engendre pas d'impact majeur sur les volées d'ondes descendantes induites par la stimulation.

#### ***II.4. Risques et contre-indications***

Le risque le plus sévère de la TMS est le déclenchement de crises épileptiques susceptible d'être provoquées par des rTMS haute fréquence, avec des intervalles de temps courts entre les périodes de stimulation. Toutefois, sur 143 études utilisant la rTMS, seul 16 cas de crises épileptiques ont été rapportés. Parmi ces seize cas, neuf se sont produits avant les premières recommandations sur l'utilisation de la TMS (Wassermann, 1998). Le risque épileptique est donc considéré comme très rare.

La TMS peut aussi avoir un effet néfaste sur l'audition, tant pour le sujet que pour l'expérimentateur. En effet, le passage du courant dans la bobine de stimulation produit à chaque impulsion une contraction du fil de cuivre générant un son sec et bref pouvant dépasser les 140 décibels (Counter & Borg, 1992). Les recommandations préconisent le port de bouchons d'oreilles pendant les stimulations.

Enfin, un dernier registre d'effet secondaire possible de la TMS est une douleur au niveau de la zone stimulée, des céphalées et des sensations d'inconfort. Cela fait partie des effets secondaires les plus fréquents dont les intensités varient en fonction des sujets. C'est pourquoi il est recommandé de prévenir les sujets que la sensation de la TMS peut être déplaisante et éventuellement douloureuse.

Minimiser les risques implique d'être vigilant sur le recrutement des sujets, c'est pourquoi des auto-questionnaires ont été mis en place permettant de sélectionner les participants (annexe

1). Ainsi, la présence d'objets métalliques implantés dans le cerveau constitue une contre-indication absolue. Le champ magnétique induit par la TMS peut déplacer et/ou démagnétiser ces objets causant alors leur dysfonctionnement. Par ailleurs, alors que l'augmentation de la chaleur des tissus cérébraux est très faible suite à l'application de la TMS ( $< 0.1 \text{ } ^\circ \text{C}$ ), l'augmentation de la température des objets métalliques est beaucoup plus importante et peut brûler les tissus cérébraux, causant des dommages irréversibles. Les lésions cérébrales, un état de grossesse, la prise de médicaments, les maladies cardiaques ou respiratoires ne sont pas des contre-indications absolues mais nécessitent d'être prise en compte en évaluant le rapport coût/bénéfice pour les sujets.

*Après avoir présenté les principes de fonctionnement de la TMS, ses risques éventuels et les précautions à prendre, abordons maintenant l'intérêt de son utilisation.*

### III. Deux heuristiques d'application de la TMS

En neurosciences fondamentales, la TMS est la seule technique permettant, in vivo et sans intervention chirurgicale, d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement. Appliquée de façon répétée, la TMS est également utilisée en recherche clinique comme alternative thérapeutique non médicamenteuse pour des pathologies pharmaco-résistantes. L'utilisation de la TMS repose sur différents types de stimulation, des stimulations simples (single-pulse), doubles (paired-pulse) ou répétées (rTMS). Les single-pulses sont des impulsions uniques de TMS séparées d'au moins quatre secondes afin de ne pas générer d'effets cumulatifs. Les paired-pulses sont, à l'inverse, séparées par un intervalle de temps de quelques millisecondes. Les stimulations paired-pulses peuvent être appliquées sur une même aire corticale permettant l'étude des propriétés intracorticales de l'aire, ou sur deux aires distinctes (dual-site) révélant alors la connectivité entre ces aires. Enfin, en rTMS, les stimulations sont appliquées en « train » ; c'est alors la fréquence de stimulation, autrement dit l'intervalle de temps entre les pulses, qui va déterminer son effet.

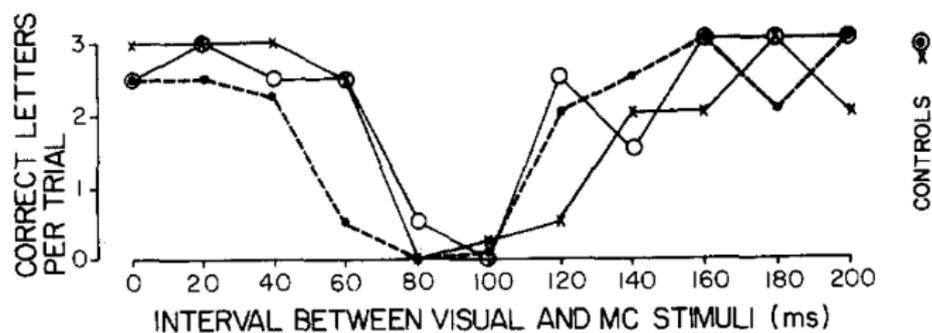
#### ***III.1. La TMS, un outil pour mieux comprendre le cerveau***

##### *III.1.1. Inférences causales par « lésions virtuelles transitoires et réversibles »*

Les stimulations appliquées pendant une tâche comportementale permettent d'interférer de façon transitoire sur les mécanismes neuronaux en jeu dans cette tâche, rendant alors son

exécution impossible. Ce mécanisme de « lésion virtuelle » permet d'établir avec une précision temporelle de l'ordre de la milliseconde, des inférences causales entre cerveau et comportement.

En 1989, Amassian et al. sont les premiers à démontrer l'existence d'une étape cruciale dans le traitement visuel grâce au mécanisme de lésion virtuelle. Les sujets devaient identifier des trigrammes de lettres pendant que des TMS single-pulses étaient appliquées sur leur cortex occipital (V1) entre 0 et 200 ms après la présentation des lettres. Lorsque la stimulation survenait entre 80 et 100 ms après l'apparition des lettres, les sujets devenaient incapables de les identifier (Figure 8). Ce phénomène de cécité cognitive transitoire a été interprété par la suite comme étant dû à l'empêchement par la TMS de la redescende des informations des aires supérieures sur le cortex visuel. Cette redescende semble être en lien avec la prise de conscience de la perception des stimuli.



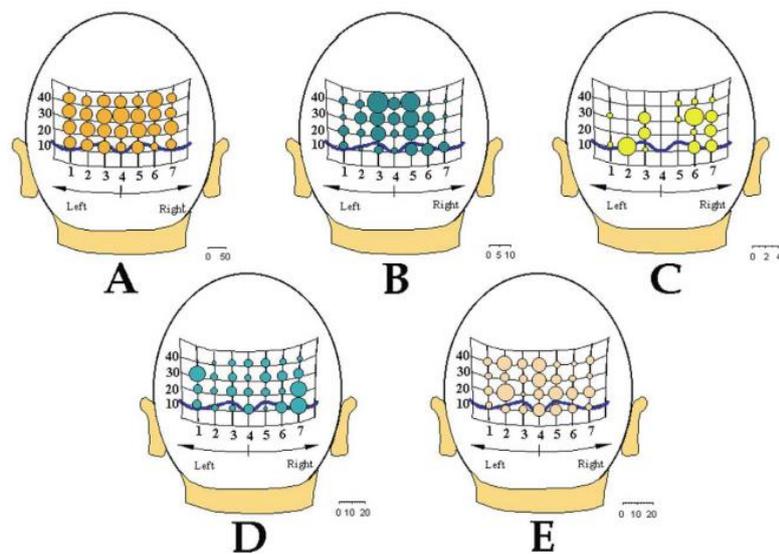
**Figure 8 : Nombre de lettres correctement identifiées en fonction du moment d'application de la TMS sur V1, entre 0 et 200 ms après l'apparition des lettres, reproduit d'après Amassian et al. (1989).**

De la même manière, Beckers et Zeki (1995) ont montré que des TMS single-pulses appliquées sur l'aire V5, région cérébrale responsable de la perception de mouvements, provoquait un phénomène d'akinétopsie (les sujets devenaient incapables de détecter correctement les mouvements).

### *III.1.2. Cartographie cérébrale*

En plus du mécanisme de lésion virtuelle (d'interférence sur l'activité neuronale), la TMS single-pulse permet de réaliser des cartographies du cortex visuel (Figure 9, Fernandez et al.,

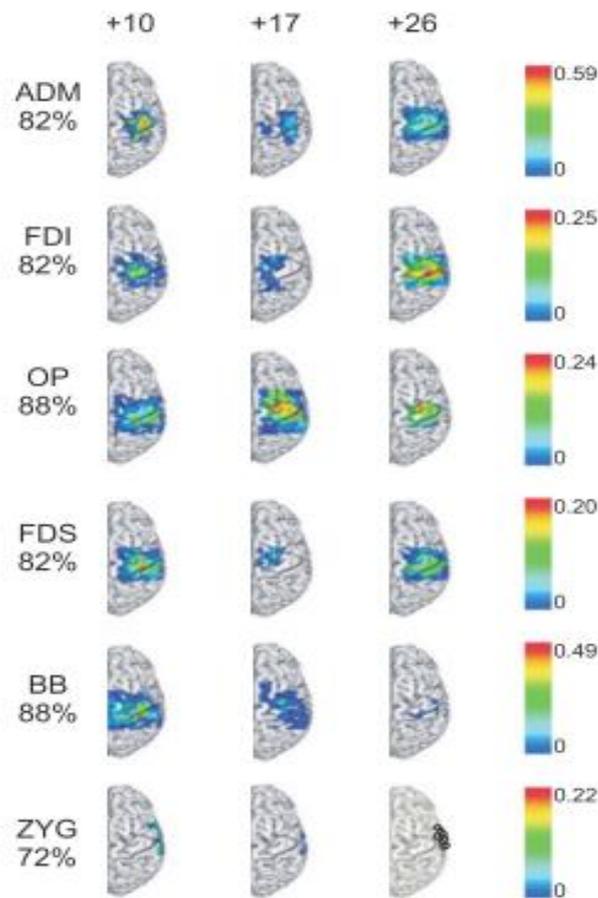
2002) et du cortex moteur (Wilson, Thickbroom, & Mastaglia, 1993) grâce aux réponses facilement objectivables induites par la stimulation (phosphènes ou réponses musculaires).



**Figure 9 : Cartographie du cortex visuel (A : phosphènes, B : scotomes, C : phosphènes en mouvement, D : phosphènes multiples et E : phosphènes colorés) Reproduit d’après Fernandez et al. (2002).**

L’utilisation de la TMS pour réaliser des cartographies permet par exemple d’étudier la réorganisation neuronale. Une démonstration élégante de la pertinence de la méthode est la recherche de Vargas et collaborateurs (2009) sur les réaménagements du cortex moteur consécutifs à l’amputation et à la greffe des mains. Les auteurs mettent en évidence grâce à la TMS comment les muscles des mains greffées de deux patients amputés reprennent leur emplacement spatial d’origine au sein du cortex moteur. Pour ce faire, les auteurs ont étudié les représentations des muscles des mains greffées (index, auriculaire, pouce), des muscles préservés par l’amputation (biceps et avant bras) et des muscles du visage (zygomatiques), voisins sur l’homoculus de Penfield. Les stimulations sont réalisées avant la greffe puis plusieurs mois après. Avant et peu de temps après la greffe, la TMS ne déclenchait aucune réponse des muscles des mains greffés, suggérant que ces derniers n’avaient pas de représentation sur le cortex moteur. Dix mois après la greffe, les représentations des mains apparaissaient, s’amplifiaient et migraient latéralement au fil du temps. Cette réorganisation s’accompagnait d’un rétrécissement des représentations des muscles du bras et du visage qui avaient jusqu’alors occupés la zone corticale des mains, et qui regagnaient progressivement leurs territoires d’origine respectifs (Figure 10). Cette étude met en évidence que les muscles transplantés sont progressivement reconnus puis réintégrés dans le cortex moteur, et ce en

reprenant leur emplacement initial, démontrant que la représentation des membres dans l'homonculus occupe une place prédéterminée et semble-t-il immuable.



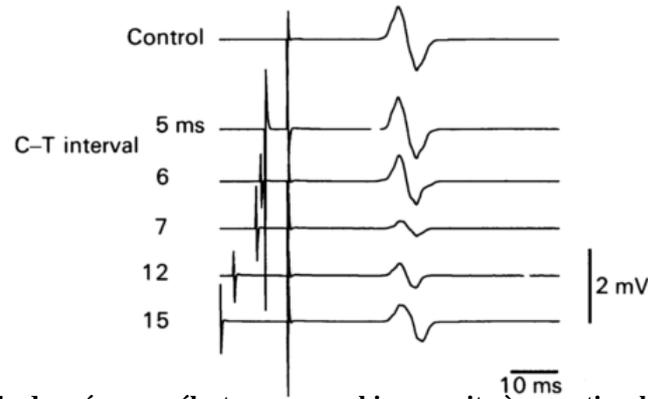
**Figure 10 : Représentation des amplitudes des PEM des muscles des mains greffées (ADM : abducteur de l'auriculaire, FDI : premier interosseux dorsal, muscle de l'index, OP : muscle opposé du pouce), des muscles non amputés (FDS : muscle fléchisseur superficiel des doigts, situés dans l'avant bras, BB : biceps brachial) et des muscles du visage (ZYG : muscles zygomatiques majeurs) à 10, 17 et 26 mois après la greffe, projetés sur l'IRM du patient. Reproduit d'après Vargas et al. (2009).**

Seule la TMS permet de réaliser une cartographie fonctionnelle aussi fine et d'observer la migration de fonctions cérébrales qui serait non perceptible via d'autres outils comme l'IRM ou l'EEG.

### III.1.3. Connectivité

Les stimulations « paired-pulses » en *dual-site*, i.e., appliquées sur deux aires cérébrales distinctes, permettent d'étudier la connectivité fonctionnelle entre ces aires. A notre connaissance, Ferbert et al. (1992) sont les premiers à avoir mis en place ce protocole en stimulant le cortex moteur gauche avant une stimulation du cortex moteur droit. Cela leur a

permis d'opérationnaliser de manière fine via la TMS le concept *d'inhibition inter-hémisphérique*. En effet, si une stimulation conditionnante était appliquée 6 à 30 ms avant la stimulation test, alors les réponses musculaires étaient réduites par rapport à celles obtenues suite à une stimulation test seule (Figure 11).



**Figure 11 : Amplitude des réponses électromyographiques suite à une stimulation test seule sur M1 droit (Control) et suite à une stimulation test précédée d'une stimulation conditionnante sur M1 gauche (C-T) par différents intervalles de temps (5, 6, 7, 12 et 15 ms). Reproduit d'après Ferbert et al. (1992).**

Quelques années plus tard, la stimulation conditionnante de la TMS dual-site a été appliquée sur d'autres aires : le cervelet (Ugawa, Uesaka, Terao, Hanajima, & Kanazawa, 1995), l'aire motrice pré-supplémentaire (Mars et al., 2009), le cortex prémoteur (Bäumer et al., 2006 ; Buch, Mars, Boorman, & Rushworth, 2010), et le cortex pariétal (Koch et al., 2009) ; la stimulation test était, quant à elle, toujours appliquée sur le cortex moteur. Ces études ont permis, via la modulation des PEM par la stimulation conditionnante, de caractériser avec précision la temporalité de la connectivité fonctionnelle entre ces aires et le cortex moteur.

Des études similaires ont été réalisées sur le cortex visuel. Ainsi, Pascual-Leone et Walsh (2001) ont stimulé le cortex visuel primaire (V1) et l'aire V5. L'aire V1 était stimulée à une intensité faible pour ne pas générer la perception de phosphènes, mais suffisante pour perturber le traitement de l'information visuelle. L'intensité de la stimulation sur V5 était suffisamment forte pour générer une perception de phosphènes en mouvement. Pour étudier la connectivité entre les deux aires, la stimulation sur V5 était appliquée avant ou après la stimulation sur V1. Lorsque V1 était stimulée une trentaine de millisecondes après la stimulation de V5, les sujets ne percevaient plus les phosphènes. Ces résultats démontrent donc l'existence d'une connectivité feedback entre ces deux aires, présentant la même temporalité que celle existante chez le singe (Hupé et al., 1998), et la nécessité de la redescende des informations sur V1 pour permettre la perception consciente.

*La TMS est donc un outil heuristique utile permettant d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement, d'étudier les réorganisations cérébrales et la connectivité entre différentes aires. Appliquée de façon répétée, la rTMS permet également d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement, en inhibant ou en facilitant l'activité de la zone stimulée. L'application répétée de la TMS est aussi utilisée comme traitement de pathologies psychiatriques, notamment de la dépression et après de nombreuses études et méta-analyses, a été approuvée et conseillée dans le traitement de la dépression pharmaco-résistante en Israël, au Canada et aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (2008). Abordons à présent ce point.*

### **III.2. La TMS, une alternative thérapeutique pour traiter la dépression**

On distingue les protocoles de rTMS « conventionnels », appliqués à haute ou basse fréquence, des protocoles dits « rythmés » combinant des trains de stimulations à des fréquences et des intervalles inter-trains variables. Nous présenterons dans un premier temps chacun des protocoles, puis étudierons leurs mécanismes d'action respectifs. Enfin, nous présenterons leur efficacité respective comme traitement de la dépression.

#### *III.2.1. Protocoles de rTMS conventionnels et rythmés*

Le post-effet des **protocoles rTMS conventionnels** est déterminé par la fréquence de stimulation utilisée, autrement dit par l'intervalle de temps entre les pulses. Des stimulations à basse fréquence (< 5 Hz) inhibent la zone cérébrale visée alors que des stimulations à haute fréquence (> 5 Hz) facilitent l'activité de cette zone. Ces considérations se basent sur l'étude du cortex moteur. Ainsi en 1997, Chen et collaborateurs ont mis en évidence qu'une stimulation à basse fréquence (0.9 Hz) appliquée sur le cortex moteur, pendant 15 minutes, diminuait son excitabilité corticale, i.e. induisait une diminution de l'amplitude des PEM, jusqu'à 20 minutes après la stimulation. Cet effet a été retrouvé dans de nombreuses études (Gilio, Rizzo, Siebner, & Rothwell, 2003 ; Muellbacher et al., 2001 ; Siebner et al., 1999). A l'inverse, appliquée à de plus hautes fréquences, (entre 5 et 20 Hz), la rTMS augmente l'excitabilité corticale (Pascual-Leone, Valls-Solé, Wassermann, & Hallett, 1994). Les effets inhibiteurs ou excitateurs de la rTMS dépendent de la fréquence de stimulation mais pas seulement. Sont aussi à prendre en compte (1) l'intensité de stimulation : Fitzgerald, Brown, Daskalakis, Chen, et Kulkarni (2002) ont démontré que l'effet de la rTMS 1 Hz sur les PEM se révélait inhibiteur uniquement lorsque la stimulation était appliquée à une intensité

supraliminaire (115% rMT) et non à une intensité infraliminaire (85% rMT) (cf. Box 1 pour la définition des acronymes aMT et rMT). De la même façon, pour une faible intensité de stimulation (80 %, 90% aMT) la rTMS haute fréquence inhibe les PEM (Quartarone et al., 2005 ; Todd, Flavel, & Ridding, 2006). (2) Le nombre de pulses : plus grand est le nombre de pulses, plus important semble être l'effet (Maeda et al., 2000 ; Touge, Gerschlagel, Brown, & Rothwell, 2001 ; Modugno et al., 2001 pour la rTMS haute fréquence). Soulignons, par ailleurs, que l'effet de la rTMS, même manipulée dans des conditions optimales, souffre d'une importante variabilité inter-individuelle (Maeda et al., 2000), qui pourrait être due à « l'état du sujet » pendant les stimulations. Touge et al. (2001) ont montré que l'effet inhibiteur de la rTMS basse fréquence ne se produisait que si le muscle ciblé était au repos (vs. contracté) ; la modification de l'état d'activation initial du cortex, par neuromodulation, pourrait également inverser les effets attendus de la rTMS (Lang et al., 2004 ; Siebner et al., 2004). Cette problématique est un point important, que nous développerons dans le chapitre 4.

Box 1 : Définition de l'aMT et du rMT

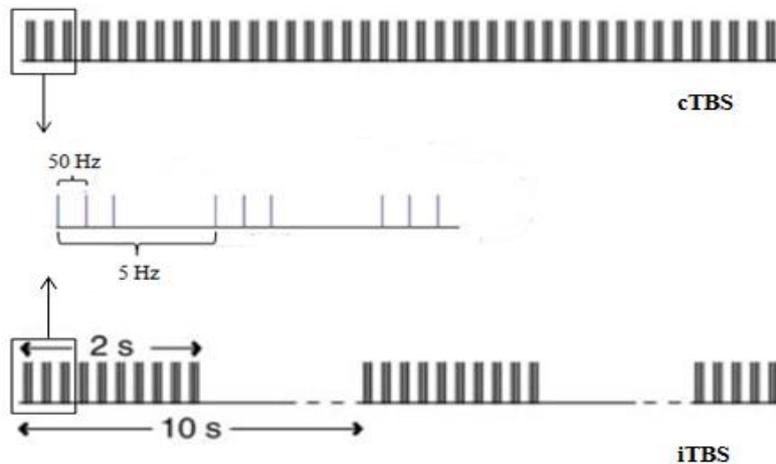
rMT est l'acronyme anglais pour seuil moteur au repos (resting motor threshold). Le rMT est la plus petite intensité de stimulation permettant de déclencher une réponse musculaire d'au moins 50  $\mu$ V dans 50 % des cas, lorsque le muscle est au repos (Rossini et al., 1994).

aMT, acronyme anglais pour seuil moteur actif, correspond à la plus petite intensité de stimulation permettant de déclencher une réponse musculaire d'au moins 200  $\mu$ V dans 50 % des cas, lorsque le sujet contracte son muscle à 20 % de sa force maximale (Rossini et al., 1994).

Les stimulations TMS sont dans la plupart des cas appliquées à un certain pourcentage de ces seuils. Nous reviendrons sur ces points dans le chapitre 4 consacré à l'excitabilité corticale.

**Les protocoles rythmés** reposent sur les rythmes des activités oscillatoires du fonctionnement cérébral. En 2005, Huang, Edwards, Rounis, Bhatia et Rothwell mettent au point le protocole « theta-burst stimulation » (TBS) délivrant des trains de pulses à 5 Hz (i.e. fréquence thêta des rythmes cérébraux). Les trains se composent de trois pulses à 50 Hz, c'est-à-dire séparés par 20 ms. Pour les protocoles rythmés, ce n'est pas la fréquence qui détermine la nature inhibitrice ou facilitatrice du post-effet des stimulations, mais le mode

d'application continu ou intermittent des pulses (Figure 12). Lorsque les pulses sont appliqués de façon continue (cTBS, continuous theta-burst stimulation), le post-effet produit une inhibition de la zone cérébrale visée. Lorsque les pulses sont appliqués de façon intermittente (iTBS), c'est-à-dire délivrés pendant deux secondes toutes les dix secondes, la stimulation facilite l'activité de la zone stimulée.



**Figure 12 : Représentation de la cTBS (haut) et de l'iTBS (bas). Reproduit d'après Huang et al. (2005)**

Les protocoles de TBS sont particulièrement attractifs par rapport aux protocoles classiques du fait (i) de la faible intensité de stimulation requise (80 % aMT, selon le protocole initial vs. au dessus du seuil moteur au repos pour les protocoles de rTMS conventionnels), (ii) de leur courte durée d'application, 40 secondes pour la cTBS et 190 secondes pour l'iTBS pour l'administration de 600 pulses (vs. plus de 10 minutes pour les protocoles de rTMS conventionnels), et (iii) de la durée du post-effet, mesurée par l'amplitude des PEM, qui se révèle trois fois plus importante pour la cTBS (60 minutes) que pour la rTMS basse fréquence (20 minutes). Notons que le post-effet de l'iTBS (15 minutes) avoisine celui de la rTMS haute fréquence (20 minutes). La durée du post-effet dépend du nombre de pulses : par exemple, l'application de 300 pulses de cTBS (au lieu de 600) réduit la durée du post-effet à 20 minutes (Huang et al., 2005).

*Après avoir présenté le principe des protocoles rTMS, abordons maintenant les mécanismes responsables des post-effets inhibiteurs et facilitateurs.*

Chen et al. (1997) ont suggéré que les post-effets des protocoles conventionnels de rTMS soient d'origine corticale, sous-tendus par des mécanismes similaires aux mécanismes de dépression et de potentialisation à long terme, reposant sur la mise en jeu des récepteurs

synaptiques GABA et NMDA. Différentes méthodes ont été utilisées pour tester cette hypothèse. (i) Fitzgerald et al. (2005) ont comparé l'effet de molécules actives bloquant l'activité des récepteurs GABA et NMDA à l'effet de molécules placebo, administrées avant une rTMS inhibitrice. Il ressort que si la rTMS induisait bien son effet inhibiteur pour les sujets prenant les molécules placebo, l'effet attendu sur les PEM n'était plus observé avec les molécules actives. (ii) Gilio et al. (2003) ont étudié le réflexe H, testant l'excitabilité spinale, et ont mis en évidence que son amplitude ne variait pas après l'application de la rTMS inhibitrice, résultat répliqué avec une rTMS facilitatrice (Modugno et al., 2001). (iii) Enfin, les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales sont affectées par une stimulation rTMS excitatrice (Di Lazzaro et al., 2002; Quartarone et al., 2005; Wu, Sommer, Tergau, & Paulus, 2000). Ces études convergent en faveur d'une origine corticale des post-effets de la rTMS. Notons toutefois l'existence d'études en désaccord, ne montrant pas d'effet de la rTMS sur les mesures d'inhibition et de facilitation intracorticales (Fitzgerald et al., 2002 ; Gilio et al., 2003 ; Heide, Witte, & Ziemann, 2006). Il est donc difficile de conclure sur l'origine purement corticale des effets de la rTMS.

Les mécanismes d'action des protocoles rythmés ont principalement été étudiés chez l'animal, démontrant le rôle majeur de la plasticité synaptique corticale dans le post-effet. Chez l'homme, Huang et al. (2005) ont mis en évidence que la TBS n'avait aucun effet sur les amplitudes du réflexe H. De plus, (i) l'injection d'un antagoniste du récepteur NMDA (impliqué dans la plasticité synaptique) empêche tout effet modulateur de la cTBS et de l'iTBS (Huang, Chen, Rothwell, & Wen, 2007), (ii) la TBS modifie les mesures d'inhibition et de la facilitation intracorticales (Murakami, Sakuma, Nomura, Nakashima, & Hashimoto, 2008 ; Suppa et al., 2008), et (iii) l'enregistrement des activités cortico-spinales après une cTBS montre que l'onde directe n'est pas affectée par la stimulation. A l'inverse, les ondes indirectes, résultant de l'activité intracorticale, deviennent plus tardives après la stimulation (Di Lazzaro et al., 2005). Toutes ces données militent en faveur d'une origine plutôt corticale de l'effet de la stimulation TBS.

*Les différents protocoles de rTMS que nous venons de citer sont fréquemment utilisés comme alternative thérapeutique pour traiter la dépression pharmaco-résistante. Avant d'aborder l'efficacité des protocoles de rTMS dans le traitement de la dépression, nous*

*étudierons d'abord le versant méthodologique : où stimuler, à quelle fréquence, combien de temps ?*

### *III.2.2. Efficacité de la TMS répétée comme traitement de la dépression*

#### III.2.2.1. Considérations méthodologiques

Utiliser la rTMS comme traitement potentiel de la dépression requiert de déterminer plusieurs paramètres comme le site de stimulation, l'intensité de stimulation, la fréquence de stimulation (pour les protocoles conventionnels) ou son caractère continu ou intermittent (pour les protocoles rythmés), le nombre de pulses par séance, et le nombre total de séances.

Le site de stimulation majoritairement choisi dans la littérature est le cortex préfrontal dorso-latéral (CPF DL). En effet, comme nous l'avons présenté dans le premier chapitre, les études en imagerie cérébrale tendent à montrer que les patients dépressifs présenteraient une hypoactivité du CPF DL gauche et une hyperactivité du CPF DL droit (Baxter et al., 1989 ; Abouh-Saleh et al., 1999 ; Davidson & Meltzer-Brody, 1999). Cette hypothèse est confortée par une normalisation de ce déséquilibre associée aux phases de rémission. Pour cibler le CPF DL, George et al. (1995) et Pascual-Leone, Rubio, Pallardo, et Catala (1996) avaient mis au point une technique « standardisée » selon laquelle, après avoir localisé la zone du cortex moteur générant des mouvements de la main, la bobine de stimulation devait être déplacée cinq centimètres dans l'axe postéro-anérieur. Cette méthode empirique présente l'avantage d'être facilement réalisable et de ne pas nécessiter l'acquisition d'IRM anatomique, mais ne peut tenir compte des variations anatomiques individuelles. L'erreur inhérente associée à cette technique a pu être évaluée en comparant la position réelle du CPF DL sur l'IRM des sujets, par rapport à la position du CPF DL définie par la règle des cinq centimètres. Herwig, Padberg, Unger, Spitzer et Schönfeldt-Lecuona (2001) et plus récemment Ahdab, Ayache, Brugières, Goujon et Lefaucheur (2010) montrent ainsi que dans plus de 60 % des cas, la bobine n'était pas à la localisation adéquate, la stimulation ciblait davantage le cortex prémoteur que le cortex d'intérêt. Pour améliorer le ciblage, d'autres méthodes ont été proposées comme l'utilisation des positions des électrodes sur les casques EEG, l'utilisation de coordonnées IRM basées sur les aires 9 et 46 de Brodmann, et le recours à un système de neuronavigation qui permet (i) de s'assurer, en temps réel, de la position adéquate de la

bobine pendant une séance de stimulation, en s'adaptant aux mouvements de la tête des sujets et (ii) de standardiser le positionnement de la bobine d'une séance à l'autre.

Le deuxième paramètre à définir est l'intensité de stimulation, ce choix est très variable dans la littérature mais se base toujours sur l'évaluation du seuil moteur (cf. Box 1). Ce seuil est déterminé en appliquant des stimulations sur le cortex moteur. Un certain pourcentage de ce seuil sera utilisé pour stimuler le CPFDL. Les recherches utilisent en général des intensités comprises entre 80 et 120 % du seuil moteur au repos (en dessous de 80 % la stimulation ne serait plus assez puissante pour induire des modifications neuronales suffisante ; la limite de 120 % est fixée pour respecter les recommandations de sécurité (Rossi et al., 2009)) dans le cadre des protocoles conventionnels et des intensités inférieures au seuil moteur actif dans le cadre des protocoles rythmés. Notons un problème d'ordre méthodologique, l'intensité des stimulations ciblant le CPFDL est choisie en fonction de la réactivité du cortex moteur. On peut alors s'interroger quant à la validité de cette intensité, peut-on réellement généraliser des résultats du cortex moteur sur le cortex préfrontal ? Nous verrons dans la discussion générale de cette thèse que le couplage TMS-EEG peut être un moyen de répondre à cette interrogation.

Le troisième paramètre est la fréquence de stimulation (ou son application continue vs. intermittente). Comme nous l'avons abordé plus haut, ce paramètre détermine le post-effet excitateur ou inhibiteur de la stimulation. Délivrée à basse fréquence, ou de façon continue, la rTMS aura un effet inhibiteur ; à haute fréquence, ou de façon intermittente, la stimulation aura un effet facilitateur. Etant donnée l'hypothèse de déséquilibre inter-hémisphérique dans la dépression, le CPFDL gauche est généralement ciblé de façon excitatrice alors que le CPFDL droit l'est de façon inhibitrice. Récemment, des stimulations bilatérales ont également été proposées (Plewnia et al., 2014) dans un but d'optimisation de l'efficacité.

Enfin, d'autres paramètres sont à définir, le nombre de pulses par séance, le nombre de séances totales. Ces nombres restent encore très empiriques et il n'existe pas encore dans la littérature de consensus sur le nombre optimal. La variabilité de la valeur de ces paramètres d'une étude à l'autre rendent alors plus complexes les méta-analyses cherchant à démontrer l'efficacité de la rTMS. Pour rendre compte de l'efficacité de la rTMS dans la dépression unipolaire, nous allons nous appuyer sur une revue des méta-analyses publiées entre 2001 et 2011 (Dell'Osso et al., 2011), et sur une méta-analyse de ces mêmes méta-analyses (Kedzior

& Reitz, 2014). Pour la dépression bipolaire, il n'existe pas à l'heure actuelle, par manque d'études, de méta-analyse, nous présenterons donc les quelques travaux testant l'efficacité de la rTMS comme traitement de ce trouble.

### III.2.2.2. Résultats des méta-analyses

Dans le cadre de la dépression unipolaire, Dell'Osso et collaborateurs (2011) ont réalisé une revue de quinze méta-analyses des études publiées entre 2001 et 2011 sur l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression. Les résultats des premières méta-analyses étaient très mitigés. Sur les neuf méta-analyses publiées entre 2001 et 2005, certaines ne montrent pas de supériorité d'un traitement rTMS actif par rapport à un traitement rTMS placebo ( $n=1$ ), d'autres montrent une supériorité du traitement rTMS actif, mais qui reste insuffisante pour atteindre le critère de réponse clinique ( $n=3$ ) (pour rappel, on considère que les patients répondent aux traitements si les scores de dépression évalués par des échelles cliniques diminuent d'au moins 50% à la fin du traitement par rapport au score initial). Notons également que d'autres méta-analyses ne comparent pas le traitement actif par rapport à un traitement placebo ( $n=3$ ). Les méta-analyses restantes concluent quant à elles à une efficacité (i) supérieure de la rTMS active par rapport à une stimulation placebo, et (ii) suffisante pour atteindre le critère de réponse clinique ( $n=2$ ). Les six méta-analyses les plus récentes, publiées entre 2006 et 2011, convergent toutes vers une supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo. La revue de Dell'Osso et collaborateurs conclut à une efficacité significative mais modérée de la rTMS comme traitement de la dépression unipolaire. Les auteurs notent cependant le faible pouvoir statistique des méta-analyses compte tenu du faible nombre de patients, de la variabilité des protocoles de stimulation, de l'utilisation d'échelles cliniques différentes entre les études, et déplorent le manque d'études sur le maintien de l'efficacité de la rTMS après l'arrêt du traitement.

Selon Kedzior et Reitz (2014), les paramètres des stimulations rTMS, les caractéristiques démographiques des patients et les approches statistiques des méta-analyses n'étaient pas assez clairement définis dans la revue de Dell'Osso et al. (2011). Kedzior et Reitz ont alors proposé de réaliser une méta-analyse « uniforme et transparente » se basant sur les recommandations PRISMA (« Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis ») définies par Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman (2009). Sur les 53 études de la

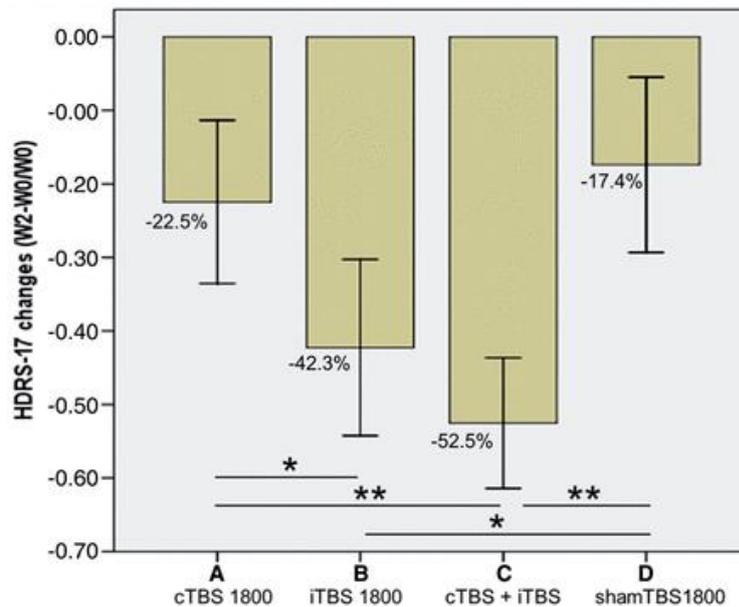
revue précédente, les auteurs en ont exclus 13. Cinq d'entre elles présentaient des données insuffisantes pour permettre le calcul des tailles d'effet, trois n'utilisaient pas de condition placebo, deux utilisaient un placebo sur une région cérébrale autre que le CPFDL, une utilisait un design en cross-over pouvant générer des effets d'ordre et donc une contamination des résultats, une ne ciblait pas le CPFDL, enfin une dernière étudiait les dépressions consécutives à des lésions cérébrales. Les résultats de la méta-analyse montrent une réduction significative mais modérée ( $d = -.54$ ) des symptômes dépressifs entre le début et la fin du traitement rTMS, avec une supériorité du traitement actif, par rapport au traitement placebo. Cette supériorité a ensuite été étudiée en fonction du type de stimulation utilisé et révèle, par rapport au placebo, une efficacité supérieure de la rTMS haute fréquence sur le CPFDL gauche (32 études,  $d = -0.47$ ,  $p < .05$ ), de la rTMS basse fréquence sur le CPFDL droit (5 études,  $d = -1.21$ ,  $p < .05$ ), de la rTMS bilatérale (4 études,  $d = -0.45$  ;  $p < .05$ ), mais pas d'efficacité de la rTMS basse fréquence du CPFDL gauche (3 études,  $d = -0.35$ ,  $p = .27$ ). Les résultats de Kedzior et Reitz (2014) sont en accord avec les conclusions de Dell'Osso et al (2011). Kedzior et Reitz voulaient également améliorer la définition des paramètres de stimulation et des caractéristiques démographiques par rapport à la revue de Dell'Osso. Les auteurs ne montrent pas de supériorité d'un paramètre quelconque de stimulation, mais mettent en évidence que les femmes répondraient mieux que les hommes à la rTMS. Toutefois, Kedzior et Reitz pondèrent ce résultat qui, selon eux, pourrait résulter des facteurs confondants non contrôlés comme l'âge, la sévérité de la dépression, ou encore les paramètres de stimulation utilisés dans les études pour lesquelles les femmes ont participé. Les auteurs soulignent l'importance de continuer ce type de méta-analyses afin de définir la meilleure combinaison entre les caractéristiques de stimulation et les caractéristiques inhérentes aux patients afin d'optimiser l'efficacité de la stimulation dans la dépression unipolaire.

L'efficacité de la rTMS dans la dépression bipolaire a été peu étudiée, notamment à cause du risque de virage maniaque que la rTMS peut provoquer. A notre connaissance, seules cinq études sont disponibles. En 2002, Dolberg, Dannon, Schreiber, et Grunhaus montrent une amélioration de l'humeur plus forte pour le groupe rTMS active par rapport au groupe rTMS placebo, mais les auteurs n'ont pas reporté les paramètres de stimulation utilisés. En 2003, Nahas, Kozel, Li, Anderson, et George en stimulant à 5 Hz le CPFDL gauche de 23 patients en dépression bipolaire ne trouvent pas d'effet antidépresseur supérieur pour le groupe recevant la stimulation active par rapport au groupe recevant la stimulation placebo. Trois

études ont stimulé le CPFDL droit par rTMS basse fréquence (1Hz). Tamas, Menkes, & El-Mallakh (2007) trouvent une supériorité du traitement actif par rapport au traitement placebo, mais seuls cinq patients étaient inclus et un seul était stimulé par rTMS placebo. Les deux autres études (Dell’Osso et al., 2009 ; Pallanti et al., 2014), réalisées sur des cohortes plus larges mais n’incluant pas de stimulation placebo, rapportent une amélioration significative de l’humeur après trois semaines de rTMS 1 Hz.

La rTMS comme traitement de la dépression bipolaire semble être une alternative thérapeutique intéressante. Cette conclusion est à nuancer compte tenu du faible nombre d’études et de certaines limitations comme : la non définition des paramètres de stimulation (Dolberg et al., 2002), le faible nombre de participants (Tamas et al., 2005), la répartition non équilibrée des participants dans les groupe actifs et placebo (Tamas et al., 2005, groupe actif  $n=4$  vs. groupe placebo  $n=1$ ), l’absence de groupe contrôle rTMS placebo (Dell’Osso et al., 2009 ; Pallanti et al., 2014), la prise de traitements médicamenteux (Nahas et al., 2003), et l’absence de système de neuronavigation dans quatre études sur les cinq présentées. En dépit des quelques faiblesses méthodologiques, il est important de noter l’innocuité de la rTMS dans le trouble bipolaire qui n’a induit (i) aucun virage maniaque ou hypomaniaque et (ii) aucun effet secondaire majeur, les seuls effets secondaires reportés étant des céphalées.

L’efficacité des protocoles rythmés de stimulations (TBS) n’a pas été prise en compte dans ces revues, et à ce jour il n’existe que cinq études utilisant la TBS comme traitement de la dépression majeure. En 2010, Holzer & Padberg ont mis en évidence que l’iTBS sur le CPFDL gauche améliorait les symptômes dépressifs. Chistyakov, Rubicsek, Kaplan, Zaaroor, & Klein (2010) confirment l’efficacité de l’iTBS gauche mais montrent un effet antidépresseur plus important avec la cTBS du CPFDL droit. Li et al. (2014) sont les premiers à comparer l’efficacité de stimulations placebo à trois autres types de stimulation (cTBS gauche, iTBS droite et cTBS + iTBS bilatérale). Les résultats mettent en évidence une amélioration de l’humeur pour les quatre modalités de stimulation. Contrairement à Chistyakov et al. (2010), Li et collaborateurs trouvent une supériorité des paradigmes de stimulation mettant en jeu l’iTBS (iTBS droite et stimulation bilatérale) sur les paradigmes de cTBS et de stimulation placebo, ces derniers ne différant pas significativement (Figure 13).



**Figure 13 : Effet antidépresseur (défini par la Hamilton Depressive Rating Scale-17 items) des différents paradigmes de stimulation (de gauche à droite : cTBS, iTBS, stimulation bilatérale et stimulation placebo) après deux semaines de traitement (\*P < 0.05, \*\*P < 0.01). Reproduit d'après Li et al. (2014).**

Plewnia et al. (2014) retrouvent également une supériorité de la stimulation bilatérale par rapport à une stimulation placebo sur l'amélioration des symptômes dépressif. A l'inverse, nous n'avons pas trouvé de supériorité de la stimulation active (iTBS gauche) par rapport à la stimulation placebo (Beynel et al., 2014). Retenons tout de même que la plupart des études concluent à une efficacité des stimulations TBS pour traiter la dépression, mais il reste à déterminer le protocole optimal de stimulation. Il est très difficile de conclure sur ce point compte tenu de l'hétérogénéité des paramètres utilisés, tant sur le nombre de pulses administrés (entre 1200 et 3600 pulses par jour), l'intensité de stimulation (entre 80% aMT et 80% rMT), le nombre de jours de traitement (entre deux et six semaines).

Au-delà de ces caractéristiques inhérentes à la stimulation, le niveau de pharmaco-résistance des patients influence les résultats. Chung, Hoy et Fitzgerald (2015) mettent en évidence dans leur revue de questions que les patients ayant des niveaux de résistance modérés (définis par le nombre de traitements antidépresseurs pris, la sévérité des symptômes et la durée de l'épisode actuel) sont ceux qui répondent le mieux à la stimulation. Enfin, ces études révèlent l'innocuité du protocole TBS vis-à-vis du risque épileptique. Les seuls effets indésirables observés sont des maux de tête et quelques vertiges indépendamment du groupe (actif ou placebo). Cela suggère que la TBS, malgré la haute fréquence des stimulations est un

protocole sûr et assez efficace comme alternative thérapeutique de la dépression. Cette technique de stimulation reste à étudier, notamment dans les troubles bipolaires.

Bien que les mécanismes d'action de la TMS restent encore mal connus, son utilisation a permis de nombreuses avancées scientifiques. La TMS permet par exemple d'affiner l'étude de la résolution temporelle des mécanismes cérébraux, l'étude de la connectivité fonctionnelle entre différentes aires et l'étude des réorganisations neuronales. Appliquée de façon répétée, la rTMS semble constituer une alternative thérapeutique non médicamenteuse pour le traitement des troubles de l'humeur. Les méta-analyses récentes sur l'efficacité de la rTMS comme traitement de la dépression mettent en avant une efficacité qui, bien que démontrée, reste modérée.

---

*Améliorer le traitement des troubles de l'humeur nécessite de mieux comprendre la pathophysiologie de ces troubles afin de mieux les diagnostiquer, et de pouvoir tester, à court terme, l'efficacité des interventions thérapeutiques, notamment de la rTMS. Pour cela la recherche de biomarqueurs est un enjeu majeur. C'est ce que nous allons voir à présent.*

---