

**Université du Québec en Outaouais**

**Modalité optimale de stimulation thêta-burst du cortex dorsolatéral préfrontal**

Essai doctoral  
Présenté au  
Département de psychoéducation et de psychologie

Comme exigence partielle du doctorat en psychologie,  
Profil neuropsychologie clinique (D.Psy.)

Par  
© Manon Desforges

Décembre 2024

## Composition du jury

Modalité optimale de stimulation thêta-burst du cortex dorsolatéral préfrontal

Par  
Manon Desforges

Cet essai doctoral a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Sara Tremblay, Ph. D., codirectrice de recherche, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais.

Daniel Fiset, Ph. D., codirecteur de recherche, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais.

Caroline Blais, Ph. D., examinatrice interne, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais.

Stéphane Bouchard, Ph. D., examinateur interne, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais.

Shirley Fecteau Ph. D., examinatrice externe, Département de psychiatrie et de neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval.

## REMERCIEMENTS

Le programme de doctorat en psychologie à l'Université du Québec en Outaouais aura été un long et sinueux parcours, pavés de moments forts et de moments plus difficiles. Je remercierai tout d'abord ma merveilleuse directrice de recherche, Dre Sara Tremblay, évidemment. Tout cela n'aurait pas été possible sans sa précieuse supervision, à la fois douce et bienveillante. Merci pour tous nos échanges académiques et personnels Sara, j'ai tellement de chance de travailler à tes côtés... depuis maintenant plus de huit ans! Je remercierai aussi chaleureusement mon codirecteur, Dr Daniel Fiset, pour son soutien infailible et sa grande disponibilité. Merci pour tous tes judicieux conseils, à la fois avisés et sincères, notamment dans mes choix de parcours et dans ma première expérience d'enseignement. Je remercie également mes collègues du NestLab, Aref for your precious help with Matlab and preprocessing, and, of course, my dear Jessica for all her amazing help and support in the last years.

Je remercierai aussi Geneviève Ruel et Helena Ferera, de la clinique de services psychologique de l'Université du Québec en Outaouais (UQO). Mon doctorat n'aurait jamais été le même sans tout votre dévouement et votre énergie si rayonnante ! Je pense aussi à mes collègues du doctorat, Joannie, Agnès, Katarina et Brandon. Malgré un début chaotique dans un contexte de pandémie et plusieurs tumultes, je suis heureuse d'avoir partagé cela avec vous. Un immense merci à toi plus spécifiquement ma chère Jo. Je garderai à titre personnel le soutien d'autres personnes qui se reconnaîtront dans ces lignes.

## RÉSUMÉ

**Introduction.** La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) module l'activité cérébrale via des mécanismes de plasticité cérébrale. En 2005, une nouvelle forme de SMTr, la stimulation thêta-burst (STB) apparaît. La forme continue de la STB (STBc) réduirait l'excitabilité corticale, tandis que la forme intermittente (STBi) l'augmenterait. À ce jour, les effets de la STB semblent prometteurs dans le traitement de plusieurs troubles de santé mentale, dont la dépression réfractaire au traitement. Plus spécifiquement, 3 protocoles STB sont appliqués au cortex préfrontal dorsolatéral (CDLPF) dans le cadre du traitement de la dépression soit : 1) STBi à gauche, 2) STBc à droite 3) STBi à gauche suivie de STBc à droite. D'après une méta-analyse, la STBi gauche (appelée unilatérale gauche), et la STBi gauche suivie de la STBc droite (dite bilatérale séquentielle) semblent être plus efficaces pour réduire les symptômes dépressifs. Toutefois, les mécanismes neuronaux de ces deux méthodes restent à être comparés. Le manque d'outils adapté a longtemps limité l'évaluation de l'excitabilité corticale au-delà du cortex moteur, mais la combinaison de la SMT et de l'électroencéphalographie (SMT-EEG) le permet désormais, grâce aux potentiels évoqués par la SMT (PÉS). L'objectif principal de l'étude est de comparer les changements neuronaux induits par la STB unilatérale gauche et bilatérale séquentielle du CDLPF chez des participants en santé grâce à l'utilisation de la SMT-EEG.

**Méthode.** Cette question est explorée chez 18 participants adultes en santé, selon un devis expérimental de type randomisé croisé à double insu lors de cinq séances. Les critères d'éligibilité sont évalués lors d'une première séance virtuelle, suivie d'une IRM lors de la deuxième séance et de mesures du cortex moteur avant et après une STB lors de la troisième. Les participants effectuent ensuite les conditions STB unilatérale gauche et bilatérale séquentielle, lors de séances distinctes dans un ordre aléatoire et contrebalancé. Des mesures de SMT-EEG, les PÉS, sont effectuées avant et après chaque session STB. Plus précisément, les PÉS consistent en une série de déflexions positives et négatives mesurée en  $\mu V$  et sont composées de réponses corticales caractéristiques telles que P30, N45, P60, N120 et P180 au CDLPF.

**Résultats.** Les résultats suggèrent que la STB unilatérale gauche a un effet plus marqué sur l'activité locale mesurée au niveau du CDLPF. Elle est en effet associée à (1) une diminution de l'amplitude de la P30 au CDLPF gauche, (2) une augmentation de l'amplitude de la N45 au CDLPF gauche et un effet non significatif, mais allant dans le même sens pour le CDLPF droit, et (3) une indication préliminaire d'un effet de diminution de l'amplitude de la P60 au CDLPF gauche et droite. De plus, la STB bilatérale séquentielle n'a pas modulé les PÉS des CDLPF gauche ou droit.

**Conclusion.** Cette étude, parmi les premières à examiner les effets de la STB bilatérale séquentielle via les PÉS, offre des données précises grâce à une méthodologie rigoureuse et des technologies avancées. Nos travaux futurs viseront à élargir cet échantillon et à explorer cette approche chez des personnes avec une dépression, dans l'espoir de mieux comprendre et renforcer l'efficacité de la STB dans le traitement de la dépression.

**Mots-clés :** Neurostimulation, Plasticité, Stimulation thêta-burst, Stimulation magnétique transcrânienne, Électroencéphalographie, Électromyographie, Cortex moteur, Cortex préfrontal

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>IV</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTE DES ABBRÉVIATIONS, SIGNES ET ACRONYMES</b> .....	<b>X</b>
<b>CHAPITRE 1 Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>CHAPITRE 2 Contexte théorique</b> .....	<b>13</b>
Les troubles dépressifs .....	14
Symptomatologie .....	14
Épidémiologie .....	15
Étiologie .....	15
Traitements.....	22
La stimulation magnétique transcrânienne.....	28
Fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) .....	28
La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr).....	29
La SMTr comme traitement des troubles dépressifs.....	31
La stimulation thêta-burst (STB) et ses avantages .....	35
La STB comme traitement de la dépression.....	36
L’optimisation de la STB comme traitement des troubles dépressifs.....	38
L’utilisation combinée de la SMT et de l’électroencéphalographie (SMT-EEG).....	40
Bref historique.....	40
Fonctionnement.....	41
Les potentiels évoqués par la SMT (PÉS).....	42
SMT-EEG pour évaluer les effets de la STB chez des participants en santé.....	44
SMT-EEG pour évaluer les effets de la STB comme traitement de la dépression. ....	47
<b>CHAPITRE 3 Objectif et hypothèses</b> .....	<b>50</b>
Objectif.....	51
Hypothèses .....	51
<b>CHAPITRE 4 Méthodologie</b> .....	<b>52</b>
Participants .....	53
Recrutement .....	53
Critères d’exclusions .....	53
Design de l’étude.....	54
Procédure.....	54
Légende : .....	55
Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	56
Neuronavigation stéréotaxique.....	56
Détermination du seuil de stimulation .....	57
SMT-EEG.....	57
STB.....	58
Procédure double-aveugle .....	59
Instruments .....	59
MINI International Neuropsychiatric Interview .....	59

Beck Depression Inventory-II .....	60
Questionnaire d'évaluation du cycle menstruel .....	60
Questionnaire d'évaluation des effets secondaires.....	61
Questionnaire d'évaluation du son de la SMT .....	61
Questionnaire d'évaluation des conditions active/placebo .....	61
Analyse des données .....	61
Participants .....	61
Effets secondaires, son et aveuglement.....	63
Pré-traitement et analyses des PÉS .....	64
Analyses statistiques .....	66
Choix de l'analyse.....	66
<b>CHAPITRE 5 Résultats .....</b>	<b>67</b>
Postulats .....	68
Exposé des résultats .....	69
Effet au niveau du CPFDL gauche.....	69
Effet au niveau du CPFDL droit .....	74
<b>CHAPITRE 6 Discussion.....</b>	<b>80</b>
Effets de la STB unilatérale gauche .....	81
Effets de la STB unilatérale gauche au CDLPF gauche.....	81
Effets de la STB unilatérale gauche au CDLPF droit .....	87
Effet de la STB bilatérale séquentielle .....	88
Forces et limites de l'étude.....	91
Directions futures .....	93
<b>CHAPITRE 7 Conclusion.....</b>	<b>95</b>
<b>Références .....</b>	<b>98</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>117</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. <i>Trois protocoles standards de STB dans le traitement de la dépression.</i> .....	37
Tableau 2. <i>Variabilité des PÉS après la STB du cortex préfrontal chez des sujets en santé.</i> .....	46
Tableau 3. <i>Caractéristiques démographiques de la population.</i> .....	63
Tableau 4. <i>Ordre et description des étapes de prétraitement des données.</i> .....	64
Tableau 5. <i>Résultats des modèles linéaires mixtes pour chaque composante au CDLPF gauche.</i>	70
Tableau 6. <i>Résultats des modèles linéaires mixtes pour chaque composante au CDLPF droite.</i> .	75

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. <i>Les régions cérébrales impliquées dans les troubles dépressifs</i> .....	16
Figure 2. <i>Le fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne</i> . ....	29
Figure 3. <i>Enregistrement des potentiels moteurs évoqués par stimulation magnétique transcrânienne grâce à l'électromyographie</i> . ....	30
Figure 4. <i>Protocoles SMTr à haute et basse fréquence</i> .....	31
Figure 5. <i>Protocoles de stimulation thêta-burst continue (STBc) et intermittente (STBi)</i> . ....	36
Figure 6. <i>Représentation graphique des PÉS habituellement observés au CDLPF</i> . ....	43
Figure 7. <i>Chronologie et déroulement des séances</i> .....	55
Figure 8. <i>Région d'intérêt pour l'hémisphère gauche et droit</i> .....	65
Figure 9. <i>PÉS et topographies pour chaque condition au CDLPF gauche</i> . ....	70
Figure 10. <i>Représentation graphique des PÉS pour la composante P30 au CDLPF gauche</i> . ....	71
Figure 11. <i>Représentation graphique des PÉS pour la composante N45 au CDLPF gauche</i> . ....	72
Figure 12. <i>Représentation graphique des PÉS pour la composante P60 au CDLPF gauche</i> . ....	73
Figure 13. <i>Représentation graphique des PÉS pour les composantes N120 et P180 au CDLPF gauche</i> . ....	74
Figure 14. <i>PÉS et topographies pour chaque condition au CDLPF droite</i> .....	75
Figure 15. <i>Représentation graphique des PÉS pour la composante P30 au CDLPF droite</i> .....	76
Figure 16. <i>Représentation graphique des PÉS pour la composante N45 au CDLPF droite</i> .....	77
Figure 17. <i>Représentation graphique des PÉS pour la composante P60 au CDLPF droite</i> . ....	78
Figure 18. <i>Représentation graphique des PÉS pour les composantes N120 et P180 au CDLPF droite</i> . ....	79

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS, SIGNES ET ACRONYMES

CDLPF	Cortex dorsolatéral préfrontal
IRM	Imagerie par résonance magnétique
M1	Cortex moteur primaire
EMG	Électromyographie
PÉM	Potentiel évoqué moteur
PÉS	Potentiel évoqué par la stimulation magnétique transcrânienne
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SMTr	Stimulation magnétique transcrânienne répétée
STB	Stimulation thêta-burst
STBi	Stimulation thêta-burst intermittente
STBc	Stimulation thêta-burst continue

## **CHAPITRE 1**

### **Introduction**

Depuis l'antiquité, l'humanité a cherché à comprendre et à manipuler les forces électromagnétiques pour influencer le comportement ou soulager les souffrances. L'utilisation des poissons électriques, tels que la raie torpille (*raja torpedo*) et le gymnote (*gymnotus electricus*), par les médecins Grecs et Romains pour traiter la douleur et les maladies témoigne de cette quête millénaire (Dolhem, 2008). Aujourd'hui, cette fascination pour les propriétés curatives de l'électromagnétisme se manifeste dans les avancées modernes de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT). Non invasive, cette technique permet de moduler l'activité neuronale grâce à un champ magnétique. En stimulant le cerveau de manière répétée (SMTr) et selon des paramètres adéquats, il est possible de moduler l'activité cérébrale à long terme. Cette modulation semble prometteuse dans le traitement de plusieurs troubles de santé mentale ou neurologiques, tels que la schizophrénie, le trouble du spectre de l'autisme, les maladies dégénératives, ainsi que les troubles de l'humeur (Tremblay et al., 2019a). Santé Canada approuve d'ailleurs la SMTr comme traitement de la dépression depuis 2002. Le présent essai examine les mécanismes neuronaux de la stimulation thêta-burst (STB). Cette nouvelle forme de SMTr bénéficie notamment d'une durée de stimulation réduite. La modalité optimale de stimulation, soit la stimulation appliquée au niveau d'un seul hémisphère ou des deux, reste toutefois peu explorée. L'étude faisant l'objet de cet essai tentera donc de définir la modalité optimale de STB au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal (CDLPPF), région associée au traitement des troubles dépressifs.

D'abord, la symptomatologie, l'épidémiologie et l'étiologie des troubles dépressifs seront abordées, suivies des limites des traitements actuels menant à la présentation de la SMT, de la SMTr et de la STB, ainsi que de l'apport de la SMT-EEG. Ensuite, la question de recherche, les hypothèses et la méthodologie seront exposées. Enfin, les résultats seront présentés et des pistes de réflexion seront proposées.

## **CHAPITRE 2**

### **Contexte théorique**

## **Les troubles dépressifs**

Les troubles dépressifs sont des troubles mentaux notamment caractérisés par une profonde tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir et une altération significative du fonctionnement quotidien. La symptomatologie, l'épidémiologie et l'étiologie seront présentées.

### ***Symptomatologie***

Différents troubles dépressifs sont répertoriés dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>e</sup> édition révisée, publié par l'Association américaine de psychiatrie, tels que le trouble dépressif caractérisé et le trouble dépressif persistant (American Psychiatric Association, 2022).

Le trouble dépressif caractérisé, aussi appelé trouble dépressif majeur, se caractérise par la présence d'au moins cinq symptômes sur période d'au moins deux semaines, et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins l'un des symptômes doit être (1) une humeur dépressive, une tristesse ou un sentiment de vide la plupart du temps, (2) une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour l'ensemble des activités de la personne. Les autres symptômes sont (3) une perte ou gain de poids significatif sans régime alimentaire, (4) une insomnie ou hypersomnie presque tous les jours, (5) une agitation ou un ralentissement psychomoteur, (6) une fatigue ou une perte d'énergie, (7) un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, (8) une diminution de la capacité de penser, se concentrer ou prendre des décisions, et (9) des idées suicidaires ou tentatives de suicide. Les symptômes sont aussi sources de détresse ou altèrent le fonctionnement de la personne, au niveau social, professionnel ou dans d'autres domaines.

Le trouble dépressif persistant, également connu sous le nom de dysthymie, se distingue donc du trouble dépressif majeur par sa durée prolongée. En effet, il se caractérise par une dépression modérée qui dure au moins deux ans chez les adultes et un an chez les enfants et les

adolescents. Au-delà de la présence d'une humeur dépressive, il est associé à au moins deux symptômes parmi les suivants : (1) perte d'appétit ou suralimentation, (2) insomnie ou hypersomnie, (3) faible énergie ou fatigue, (4) faible estime de soi, (5) difficultés de concentration et à prendre des décisions et (6) sentiments de désespoir.

### ***Épidémiologie***

À l'échelle mondiale, environ 280 millions de personnes souffriraient de dépression, soit 3,8 % de la population (World Health Organisation, 2023). La dépression serait plus courante chez les femmes que chez les hommes. Chez l'adulte, elle toucherait en effet 6 % des femmes et 4 % des hommes (World Health Organisation, 2023). Les taux de prévalence varieraient selon l'âge. Quoiqu'également présente chez les moins de 15 ans (World Health Organisation, 2017), la prévalence de la dépression atteindrait un pic à l'âge adulte. En effet, la prévalence de personne ayant une dépression serait de plus de 7,5 % chez les femmes âgées de 55 à 74 ans et de plus de 5,5 % chez les hommes. La majorité des personnes souffrant de dépression réside dans les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental (Friedrich, 2017). La pauvreté, le chômage, les événements de vie tels que la perte d'un proche ou une rupture, ainsi que la maladie et les problèmes de consommation augmentent le risque de dépression (World Health Organisation, 2017).

### ***Étiologie***

Plusieurs causes ou facteurs contributifs à l'apparition et au développement des troubles dépressifs ont été mis en avant dans la littérature scientifique et seront discutés, soit les approches neuroanatomiques, neurochimiques, neuroendocrinologiques, ainsi que des modèles psychologiques.

**Neuroanatomie.** Les études de neuro-imagerie ont identifié plusieurs particularités neuroanatomiques chez des patients dépressifs : au niveau du cortex préfrontal, ainsi que

plusieurs régions sous-corticales telles que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur (Kandel et al., 2013; Lorenzetti et al., 2009). Ces dernières seront présentées dans les sections suivantes et sont illustrées en Figure 1. Il apparaît cependant pertinent de mentionner que, malgré les importants progrès des techniques de neuro-imagerie, il n'est actuellement pas possible d'identifier des anomalies spécifiques du système neural qui pourrait servir au diagnostic.

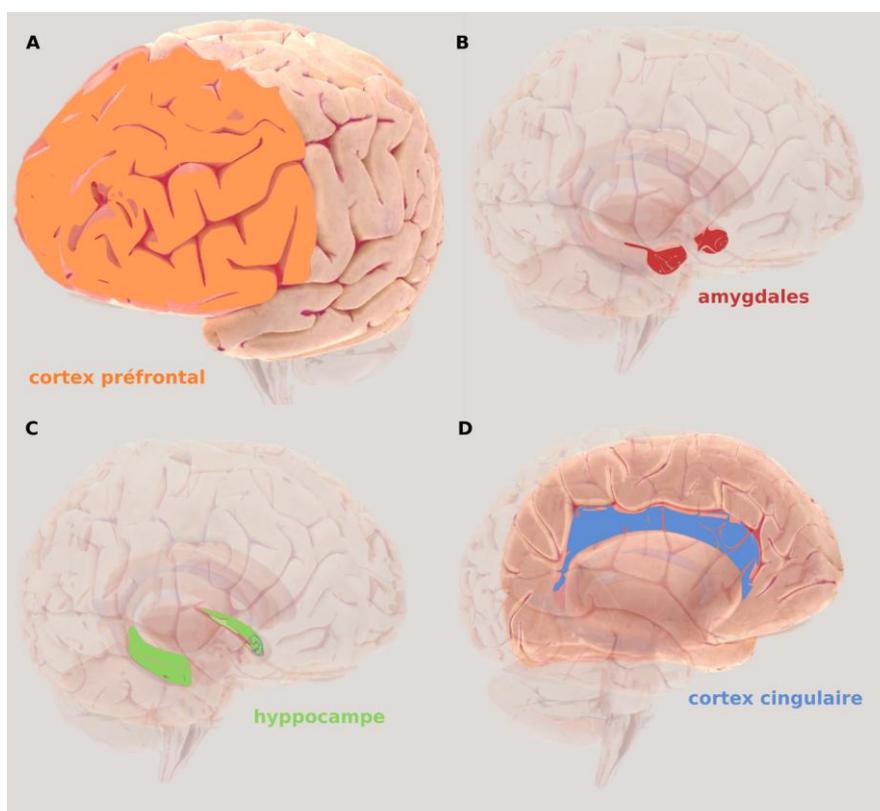


Figure 1. *Les régions cérébrales impliquées dans les troubles dépressifs.*

Légende : (A) cortex préfrontal en orange, (B) amygdales en rouge, (C) hippocampe en vert et (D) cortex cingulaire en bleu.

Source: Copyright © Society for Neuroscience (2017). Reproduit avec autorisation.

***Cortex préfrontal.*** L'implication du cortex frontal (Figure 1A), dans les troubles dépressifs a été étudiée et documentée depuis plusieurs années. En effet, plusieurs études ont démontré une corrélation entre des symptômes dépressifs et des lésions du lobe frontal chez des patients avec des tumeurs cérébrales (Wellisch et al., 2002) et ayant eu un accident vasculaire cérébral (Shi et al., 2017). Il s'agirait plus précisément de la région préfrontale (Davidson et al., 2002; Drevets, 2007), laquelle se sous-diviserait en diverses régions incluant le cortex préfrontal orbital, préfrontal ventromédial et préfrontal dorsolatéral. Plusieurs études ont observé une réduction volumétrique du lobe frontal (Monkul et al., 2007) ou du cortex orbital préfrontal (Lacerda et al., 2004). Une étude lésionnelle conclut que le cortex ventromédial jouerait un rôle dans l'aspect résistant de la dépression tandis que le cortex dorsal préfrontal serait associé à la vulnérabilité à développer la dépression (Koenigs et al., 2008).

***L'amygdale.*** La neuro-imagerie a aussi permis de démontrer l'implication de l'amygdale dans la dépression. Située dans le lobe temporal (Figure 1B), l'amygdale est impliquée dans de nombreuses fonctions cognitives et émotionnelles, y compris les émotions négatives et la peur. Des études ont en effet démontré qu'une activité élevée de l'amygdale était associée à la gravité des symptômes (Drevets et al., 1992, 2002) et qu'elle revenait à son niveau de base après un traitement pharmacologique réussi (Drevets et al., 2002). La taille de l'amygdale semble aussi changer selon la durée de la maladie. Le volume de l'amygdale serait en effet augmenté en début de maladie (Caetano et al., 2004), tandis qu'une durée prolongée ou des épisodes répétés seraient associés à une diminution de son volume (Weniger et al., 2006).

***L'hippocampe.*** Une autre région impliquée dans la dépression serait l'hippocampe, une structure située à l'intérieur du lobe temporal (Figure 1C). Une méta-analyse rapporte en fait une réduction modérée du volume hippocampique chez les patients dépressifs (Koolschijn et al., 2009). Des études ont aussi démontré que le volume hippocampique était réduit chez les patients

souffrants d'épisodes dépressifs multiples, comparativement aux patients vivant un premier épisode ou en rémissions (Frodl et al., 2006; MacQueen et al., 2002). Des effets modérateurs tels que le sexe (Frodl et al., 2002) ou l'historique de traitement pharmacologique (Saylam et al., 2006) pourraient aussi jouer rôle dans la relation entre le volume hippocampique et la dépression.

**Cortex cingulaire.** La portion antérieure du cortex cingulaire (Figure 1D) semble aussi associée à la dépression majeure. Cette structure parallèle au corps calleux présente deux sous-divisions fonctionnelles : (1) la région rostrale-ventrale impliquée dans les processus émotionnels et les fonctions autonomes et (2) la région caudale impliquée dans les processus cognitifs et le contrôle comportemental. Bien que les deux sous-divisions semblent impliquées dans les troubles de l'humeur (Pizzagalli et al., 2001), la dépression et la phase dépressive du trouble bipolaire sembleraient particulièrement associées à des anomalies de la région rostrale-ventrale. Une méta-analyse souligne en effet un lien robuste entre l'activité de la région rostrale du cortex cingulaire antérieur et de la réponse au traitement pharmacologique (Pizzagalli, 2011). Elle suggère notamment que la région rostrale du cortex cingulaire antérieur serait une plaque tournante du réseau neuronal sous-jacent à la dépression.

**Neurochimie.** Au-delà de l'approche neuroanatomique, une hypothèse majeure pour la pathophysiologie de la dépression suggère que celle-ci serait associée à un déséquilibre chimique au niveau des neurotransmetteurs monoaminergiques. Les monoamines sont un groupe de neurotransmetteur contenant une amine dans leur structure chimique, soit un groupe fonctionnel composé d'un atome d'azote lié à deux atomes d'hydrogène. De nombreux auteurs proposent que la dépression serait provoquée par une altération des niveaux d'une ou plusieurs des monoamines, y compris la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (Stahl et al., 2015)

**Sérotonine.** La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de divers processus tels que la régulation de l'humeur, le sommeil, l'appétit et la mémoire. Selon la théorie

monoaminergique, les troubles dépressifs seraient associés à une diminution du niveau de sérotonine dans le système nerveux central. Au-delà des effets antidépressifs observés suite à la prise de molécules permettant l'augmentation de sérotonine dans le système nerveux central, d'autres preuves tendent à appuyer cette théorie. Plusieurs études post mortem démontrent en effet une augmentation de récepteurs sérotoninergiques au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal chez les personnes étant décédées par suicide (Stockmeier, 2003). Une autre revue a aussi démontré une association entre la diminution de tryptophane et le retour de symptômes dépressifs chez des patients en rémission, tandis qu'il n'avait aucun effet sur des sujets sains (Bell et al., 2001). Enfin, des liens entre la dépression et des anomalies génétiques dans la transmission sérotoninergique ont aussi été démontrés (Caspi et al., 2010; Fabbri et al., 2013).

***Norépinéphrine.*** La norépinéphrine est un neurotransmetteur impliqué dans l'excitation, l'attention, la vigilance, le sommeil et les apprentissages, mais aussi dans la régulation des émotions. Il a tout d'abord été démontré que les projections de norépinéphrine du locus coeruleus vers le système limbique sont impliquées dans la régulation des émotions (Drevets et al., 2002). Des autopsies post mortem ont aussi démontré des différences dans les systèmes norépinéphrique de sujets dépressifs ayant commis des suicides, comparativement à des sujets sains (Valdizán et al., 2010). Des études animales ont aussi démontré un plus faible risque de développer des comportements dépressifs chez des souris dotées d'un système norépinéphrique amélioré (Haenisch et al., 2009).

***Dopamine.*** Troisièmement, la dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans divers processus tels que la motivation, la récompense, le plaisir, la coordination motrice et la cognition, mais aussi l'humeur. On la retrouve au niveau de la voie mésolimbique, une voie constituée de neurones dopaminergiques issus de l'aire tegmentale ventrale et projetant vers les noyaux accubens. Plusieurs indices suggèrent notamment que la dépression serait associée à une

altération de la transmission dopaminergique et de ladite voie. Par exemple, les symptômes neurovégétatifs de la dépression telle que l'anhédonie ou la perte de motivation sont reliées au système de récompense (Gold et al., 2018). De plus, certains auteurs conceptualisent la dépression comme un trouble de la voie mésolimbique où les individus avec un niveau significatif de stress développent un arrêt du système de récompense, menant à de l'anhédonie et du désespoir (Watt & Panksepp, 2009).

**Neuroendocrinologie.** Une autre hypothèse expliquant l'origine de la dépression est celle d'une altération de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et de la réponse de stress. Lorsqu'une personne est exposée à un stressor, l'hypothalamus libère une hormone appelée corticotrophine, qui stimulerait l'hypophyse à libérer une autre hormone, l'adrénocorticotrophine. Cette dernière stimulerait, à son tour, les glandes surrénales qui libéreraient alors du cortisol. Le cortisol est une hormone qui aide l'organisme à faire face au stress en mobilisant des ressources énergétiques et en régulant divers processus physiologiques. Plusieurs études avancent que la dépression serait associée à une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, entraînant une libération excessive ou insuffisante de cortisol (Vreeburg et al., 2009). Des niveaux élevés de cortisol sur une longue période pourraient ainsi avoir des effets délétères sur le système nerveux et contribuer au développement et à la persistance de la dépression. Cette perspective neuroendocrinienne met en lumière l'impact du stress chronique sur le cerveau, mais elle ne suffit pas à expliquer, à elle seule, l'ensemble des altérations observées dans la dépression. D'autres modèles intégrateurs ont été proposés pour rendre compte des dysfonctions cérébrales associées à ce trouble, notamment au niveau du cortex préfrontal.

**Théorie de l'asymétrie frontale.** La théorie de l'asymétrie frontale a été formulée au début des années 1990, dans le cadre de travaux menés par Richard Davidson et ses collaborateurs sur la latéralisation des fonctions émotionnelles (Davidson, 1992). Elle propose

que le cortex préfrontal gauche est lié aux affects positifs et aux comportements d'approche, tandis que le cortex préfrontal droit est associé aux affects négatifs et aux comportements de retrait (Davidson, 1992; Harmon-Jones & Gable, 2018). Cette hypothèse s'appuie initialement sur des études employant l'électroencéphalographie et démontrant une hypoactivation relative du cortex préfrontal gauche chez les personnes avec dépression (Henriques & Davidson, 1991), et a par la suite été renforcée par des études en neuroimagerie révélant un déséquilibre d'activation entre les hémisphères frontaux (Grimm et al., 2008). En plus de contribuer à la compréhension des bases neurales de la dépression, cette théorie a influencé le développement d'approches d'intervention visant à rétablir un équilibre fonctionnel, notamment par la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) appliquée au cortex dorsolatéral préfrontal (CDLPPF) qui sera présentée plus bas (Fitzgerald et al., 2008a).

**Approche biopsychologique.** Au-delà des mécanismes biologiques mis en avant dans les sections suivantes, de plus en plus de professionnels de la santé prônent une approche holistique des troubles dépressifs (Xiang, 2010). En effet, l'approche biopsychosociale vise à comprendre la présence d'un trouble, en tenant compte des multiples dimensions de l'être humain (Borell-Carrió et al., 2004). La maladie serait ainsi le résultat de l'interaction complexe de trois dimensions : biologique, psychologique et socioculturel. Dans le contexte de la dépression, une personne pourrait avoir des atypiques neuroanatomiques, des débalancements neurochimique et neuroendocrinologique (dimension biologique), mais les facteurs psychologiques tels que le stress chronique ou les modèles de pensée négatives pourraient également jouer un rôle important (dimension psychologique), tout comme les facteurs environnementaux comme de l'isolement ou des traumatismes passés (dimension socioculturelle).

Il est toutefois essentiel de souligner que ces différentes dimensions ne sont pas indépendantes les unes des autres, mais s'influencent mutuellement dans une dynamique

multidirectionnelle. Des recherches en neurosciences démontrent, par exemple, que des facteurs psychologiques comme la psychothérapie ou la méditation peuvent induire des modifications durables dans l'architecture cérébrale ou dans la connectivité fonctionnelle du cerveau (Fox et al., 2014; Linden, 2006). Inversement, des altérations neuroanatomiques ou neurophysiologiques peuvent influencer les processus cognitifs et émotionnels, renforçant ainsi des schémas de pensée ou des réponses comportementales inadaptées (Disner et al., 2011). Pendant longtemps, la psychologie a été marquée par des approches considérant les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux comme des entités séparées. Or, il est désormais reconnu que des changements comportementaux peuvent affecter à long terme l'activité cérébrale, et que l'activité cérébrale peut, à son tour, moduler les comportements et les expériences subjectives. Intégrer cette perspective interactionnelle permet de mieux comprendre la complexité des troubles de santé mentale et d'envisager des traitements plus efficaces et personnalisés.

### ***Traitements.***

**Psychothérapie.** La psychothérapie est une méthode de traitement des troubles mentaux, dont les troubles dépressifs, à travers l'utilisation de technique psychologique impliquant une interaction verbale entre un patient et un thérapeute qualifié. Cette pratique vise à améliorer le bien-être du patient, à résoudre des problèmes psychologiques, et à développer des stratégies pour faire face à des situations difficiles ou stressantes. Pour la dépression, plusieurs types de psychothérapies sont scientifiquement reconnues efficaces : (1) la thérapie cognitivo-comportementale se concentre sur l'identification et la modification des schémas de pensée négatifs et des comportements dysfonctionnels (Beck et al., 1979), (2) la thérapie interpersonnelle aide la personne à améliorer ses relations avec les autres et à développer ses compétences de communication (Klerman et al., 1984), (3) la thérapie d'activation comportementale vise à augmenter l'engagement de la personne dans des activités agréables afin de limiter l'évitement et

d'inactivité associée à la dépression, (4) la thérapie psychodynamique explore les expériences passées et les conflits inconscients pour comprendre comment ils influencent les émotions et les comportements actuels (Shedler, 2010) et (5) la thérapie centrée sur les émotions aide la personne à comprendre et à réguler leurs émotions, en se concentrant sur les expériences émotionnelles actuelles et leur expression (Greenberg, 2011). Une méta-analyse comparant différents types de psychothérapie soulève des effets robustes pour la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie interpersonnelle, tandis que les effets étaient moins robustes pour la thérapie psychodynamique et la thérapie d'activation comportementale (Barth et al., 2013). Les différences d'effets étant relativement faibles, les auteurs concluent que les différentes interventions psychothérapeutiques pour la dépression ont des effets comparables, modérés à importants. Le taux de réponse aux psychothérapies pour la dépression, défini par une réduction de 50 % des symptômes, est d'environ 41 % deux mois après le début du traitement (Cuijpers et al., 2021).

L'accès à la psychothérapie au Canada présente cependant des défis significatifs quant à son prix ou ses délais d'attente. Selon un sondage auprès des membres de l'Ordre des psychologues du Québec travaillant en pratique privées, 82 % des répondants ont un tarif horaire compris entre 120 \$ et 180 \$/h pour une séance de psychothérapie (Ordre des psychologues du Québec, 2024). Des services gratuits sont offerts dans le réseau public, mais les délais d'attente sont importants. En effet, plus de 10 000 personnes étaient en attente pour des services de santé mentale (hors première ligne) au printemps 2024 (Gouvernement du Québec, 2024).

**Psychopharmacologie.** Outre la psychothérapie, les traitements psychopharmacologiques de la dépression, souvent sous forme d'antidépresseurs, offrent de nombreux avantages. Ils peuvent tout d'abord stabiliser et améliorer l'humeur, réduisant ainsi les sentiments de tristesse et de désespoir. Une méta-analyse avec des données issues de 522 études sur plus de

115 000 participants conclut que les antidépresseurs sont plus efficaces que les placebos dans le traitement de la dépression majeure (Cipriani et al., 2018). En fait, Olgiati et ses collègues Olgiati et al. (2018) estiment que le taux de rémission associé aux antidépresseurs s'élève à 24,6 %. Plusieurs antidépresseurs, dont notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine possèdent aussi des effets anxiolytiques, aidant à diminuer l'anxiété qui accompagnent souvent la dépression (Baldwin et al., 2011). Les antidépresseurs peuvent aussi aider à réguler le sommeil, à réduire l'insomnie et à améliorer la qualité du repos. Malgré les risques de sédation excessive, Wichniak et al. (2017) ont examiné les effets des antidépresseurs sur le sommeil et ont constaté que certains antidépresseurs, comme la trazodone, améliorent la qualité du sommeil. De plus, la prise régulière d'antidépresseurs réduirait de manière significative le risque de rechute (Geddes et al., 2003). Finalement, en traitant les symptômes dépressifs, les antidépresseurs permettent aux individus de retrouver une vie plus épanouie et fonctionnelle, facilitant le retour aux activités quotidiennes, aux relations sociales et au travail (Ishak et al., 2015; Papakostas, 2008).

Bien qu'efficaces pour traiter la dépression et d'autres troubles de l'humeur, les antidépresseurs présentent plusieurs inconvénients. Ils peuvent tout d'abord s'accompagner d'effets secondaires physiques, tels que la sécheresse buccale, la prise de poids, les maux de tête, les troubles gastro-intestinaux et des troubles sexuels (Ferguson, 2001; Moncrieff, 2019). De plus, l'arrêt brutal des antidépresseurs peut provoquer un syndrome de sevrage, caractérisé par des étourdissements, des nausées, de l'anxiété et de l'irritabilité (Fava et al., 2015). Un autre inconvénient concerne les dangers de l'interaction entre les antidépresseurs et d'autres médicaments. Par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent interagir avec les anticoagulants et ainsi augmenter le risque de saignement (Nochaiwong et al., 2022). Finalement, tous les individus ne répondraient pas de manière adéquate aux traitements

antidépresseurs standards, on parle alors de dépression résistante au traitement. La dépression résistante au traitement est généralement définie comme la non-réponse à au moins deux essais de traitements antidépresseurs de durée et de dose adéquates (Fava, 2003). Les personnes continuent de présenter des symptômes dépressifs significatifs malgré un traitement approprié. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène tel qu'une prédisposition génétique, la présence de troubles psychiatriques ou médicaux comorbides et le manque d'adhérence au traitement. Selon une revue systématique, la prévalence estimée de la dépression résistante au traitement serait de 30 % en Amérique du Nord (Zhdanova et al., 2021). Il demeure donc très important de poursuivre la recherche de traitements alternatifs.

### **Traitements alternatifs.**

***Kétamine.*** Les recherches sur la kétamine, un antagoniste du récepteur NMDA généralement utilisé comme anesthésique a récemment émergé comme molécule prometteuse dans le traitement de la dépression. Des études cliniques ont en effet montré que la kétamine entraîne un effet antidépresseur rapide, se produisant en quelques heures, plutôt qu'en semaines, comme c'est le cas avec les antidépresseurs traditionnels (Machado-Vieira et al., 2010). Le taux de réponse aux traitements à la kétamine pour la dépression résistante au traitement pharmacologique standard, varie selon les études, avec des taux de réponse allant de 28 % à 64 % dans les essais cliniques (Murrough et al., 2013). Il a également été démontré que la kétamine augmente la libération du facteur neurotrophique issu du cerveau (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* en anglais), dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe, ce qui augmente également la neuroplasticité (Iadarola et al., 2015). Plus d'études sont cependant encore nécessaires afin de comprendre les mécanismes sous-jacents et d'en faire un traitement de choix pour la dépression. De plus, bien que la kétamine puisse offrir des bénéfices significatifs, elle est également associée à divers effets secondaires. En effet, une revue systématique regroupant 66 études conclue que les

effets secondaires sont très fréquents avec la prise de kétamine, dès la prise d'une seule dose, et inclue des maux de tête, des étourdissements, de la dissociation, une augmentation de la pression sanguine et une vision floue (Short et al., 2018).

***Electroconvulsivothérapie.*** D'abord proposé comme traitement de la schizophrénie, l'électroconvulsivothérapie s'est rapidement montrée efficace dans le traitement des troubles de l'humeur et notamment la dépression réfractaire au traitement (American Psychiatric Association, 1990). L'ECT est réalisée sous anesthésie générale et provoque une courte crise convulsive. Plus spécifiquement, elle consiste à dépolariser les neurones par un stimulus électrique grâce à des électrodes placées au niveau des cortex frontaux ou temporaux (Kellner, 2002). Cette technique apparaît significativement plus efficace qu'une simulation placebo et que la pharmacologie (The UK ECT Review Group, 2003). Un rapport de l'organisme responsable de la surveillance de la qualité des soins de santé en Ontario (Ontario Health Technology, 2016) conclut d'ailleurs en faveur de cette technique dans le cadre du traitement de la dépression réfractaire au traitement. Selon Husain et al. (2004), environ 80 % des patients répondent positivement au traitement, et 75 % atteignent la rémission, dont 30 % après six séances. Bien qu'efficace, elle présente cependant des inconvénients non négligeables tels que des effets délétères sur la cognition, qui perdurent plusieurs mois après le traitement, dont notamment de l'amnésie et une réduction du temps de réaction (Sackeim et al., 2007).

**Stimulation du nerf vague.** Un autre traitement disponible pour la dépression réfractaire au traitement pharmacologique est la stimulation du nerf vague. Approuvée par la Food and Drug Administration américaine depuis 2005 pour le traitement de la dépression réfractaire au traitement pharmacologique, cette technique utilise un dispositif implanté chirurgicalement pour envoyer des impulsions électriques régulières au nerf crânien X, aussi appelé nerf vague (Howland, 2014). Cette technique montre une amélioration significative des symptômes

dépressifs et celle-ci se maintiendrait jusqu'à plus d'un an (Aaronson et al., 2013). Au-delà de la procédure chirurgicale et des risques qui y sont associés, la stimulation du nerf vague s'accompagne aussi d'un inconfort au visage ou au cou lorsque le stimulateur est activé, d'une toux, d'un essoufflement à l'effort et d'un changement de la voix (Binnie, 2000).

**Stimulation cérébrale profonde.** Une autre approche neurochirurgicale actuellement à l'étude pour la dépression réfractaire au traitement est la stimulation cérébrale profonde. Contrairement à la stimulation du nerf vague qui stimule un nerf, la stimulation cérébrale profonde implique l'implantation intracrânienne d'électrodes dans des régions sous-corticales telles que le cortex cingulaire subcallosal (Holtzheimer et al., 2017) ou le noyau accumbens (Bewernick et al., 2010). Bien que les résultats semblent prometteurs, les mécanismes sous-jacents et les effets à long terme demeurent cependant inconnus (Morishita et al., 2014). Outre des complications et des risques associés à une chirurgie cérébrale, Morishita et collègues rapportent aussi, dans une revue systématique, que plusieurs patients ont fait une tentative de suicide ou sont décédés par suicide suite à la stimulation cérébrale profonde.

En somme, les troubles dépressifs représentent un réel fléau dans notre société. La recherche scientifique des dernières décennies a permis de mettre en avant plusieurs éléments neuroanatomiques et mécanismes sous-jacents, ainsi que plusieurs pistes de traitements. Malheureusement, quoique prometteuse et avec peu d'effets secondaires, la psychothérapie ne s'avère pas toujours accessible étant donné son coût et les délais d'attente pour y avoir accès. La médication peut, quant à elle, être associée à plusieurs effets secondaires et rappelons que 30 % des personnes n'y répondent pas. Malgré ce haut taux de résistance au traitement, peu d'alternatives non invasives ou sans effets secondaires majeurs sont disponibles, mise à part la stimulation magnétique transcrânienne (SMT).

## **La stimulation magnétique transcrânienne**

Parmi les traitements alternatifs de la dépression, la SMT semble avantageuse. La section suivante présentera son histoire, son fonctionnement et les divers paradigmes de stimulations.

### ***Fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT)***

Inventée au Royaume-Uni en 1985 (Barker et al., 1985a), la SMT est une technique de neurostimulation basée sur le principe d'induction mutuelle électromagnétique. Ce principe, proposé par Michael Faraday, en 1831, stipule que, lorsqu'un champ magnétique est appliqué à une bobine, cela induit une force électrique dans une autre bobine située à proximité. Comme illustré à la Figure 2, la SMT consiste à appliquer une impulsion magnétique au cortex cérébral via une bobine. Cette impulsion générera ensuite un courant électrique dans un conducteur situé à proximité, ici le tissu cérébral, dépolarisant ainsi les neurones de la région stimulée (Barker et al., 1985; Daskalakis et al., 2008). Lors de la dépolarisation, le potentiel électrique de la membrane du neurone devient plus positif, comparativement à son potentiel au repos. Cela se produit en raison de l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants, permettant l'entrée rapide d'ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) dans le neurone. La dépolarisation est essentielle pour la génération et la propagation des potentiels d'action, qui sont les signaux électriques que les neurones utilisent pour communiquer.

La tension appliquée est généralement de l'ordre de 2 000 V (George & Belmaker, 2007). Les impulsions peuvent quant à elle générer des courants d'environ 10 000 A (George & Belmaker, 2007). Le champ magnétique généré est habituellement compris entre 1,5 et 2,5 Tesla, ce qui correspond à peu près à la force magnétique générée lors d'une imagerie à résonance magnétique (George & Belmaker, 2007). Les impulsions sont généralement très courtes, de l'ordre de 100 à 300 microsecondes ( $\mu\text{s}$ ). La fréquence de stimulation peut varier de 1 Hz à 20 Hz ou plus, selon le protocole utilisé, voir section suivante.

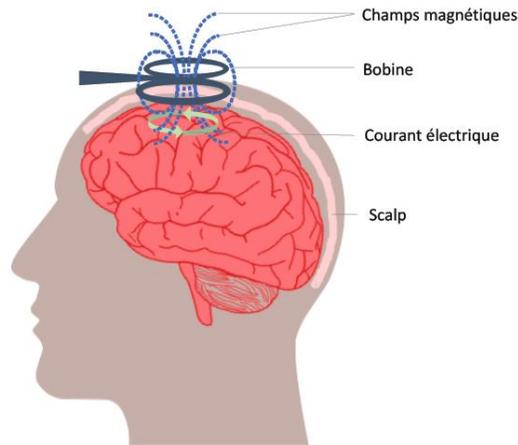


Figure 2. *Le fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne.*

Source : Desforges, 2020.

### ***La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr)***

Suite aux premiers essais de SMT au niveau du cortex moteur, des protocoles impliquant des impulsions répétées apparurent. On parle alors de SMT répétée (SMTr), qui permet de moduler l'excitabilité corticale et modifier les patrons de réponses neuronales au-delà de la période de stimulation. La SMTr peut en effet induire des changements à long terme chez l'animal (De Labra et al., 2007; Valero-Cabré, Payne, Rushmore, Lomber, & Pascual-Leone, 2005), ainsi que chez l'humain (Chouinard et al. 2003).

Parmi les effets à long terme de la SMTr, on note une potentialisation de l'activité cérébrale qui persiste dans le temps. Les effets à long terme de la SMTr s'apparentent en effet au phénomène de potentialisation à long terme. La potentialisation à long terme est un processus durable d'augmentation de l'efficacité synaptique qui se produit lorsque des synapses sont activées de manière répétée et soutenue (Malenka & Bear, 2004). C'est l'un des principaux mécanismes neuronaux sous-jacents à la plasticité synaptique, soit la capacité du cerveau à ajuster l'efficacité des connexions neuronales, en fonction des expériences et de l'apprentissage

Les effets de la SMTr ont principalement été étudiés au niveau du cortex moteur primaire (M1), puisqu'ils y sont facilement quantifiables grâce à l'électromyographie, une technique permettant de mesurer l'activité musculaire. En effet, appliquée sur la région de M1 associée à la main, la SMTr active la voie cortico-spinale. Cette activation génère alors une légère contraction musculaire de la main controlatérale à l'hémisphère ciblé par la SMTr. L'activité motrice induite, appelée le potentiel évoqué moteur (PÉM) peut ainsi être enregistrée à l'électromyographie. Les variations de l'amplitude des PÉM mesurent ainsi l'excitabilité corticospinale de la zone stimulée (Rossini et al., 2015a). Ainsi, la SMTr du M1 permet de mesurer l'augmentation ou la diminution de l'activité motrice via les PÉM. Toutefois, certains auteurs font état d'une importante variabilité interindividuelle quant aux effets de la SMTr sur l'amplitude des PÉM, ce qui invite à une certaine prudence dans l'interprétation de ces mesures et dans leur utilisation pour orienter les applications thérapeutiques (Goldsworthy et al., 2021).

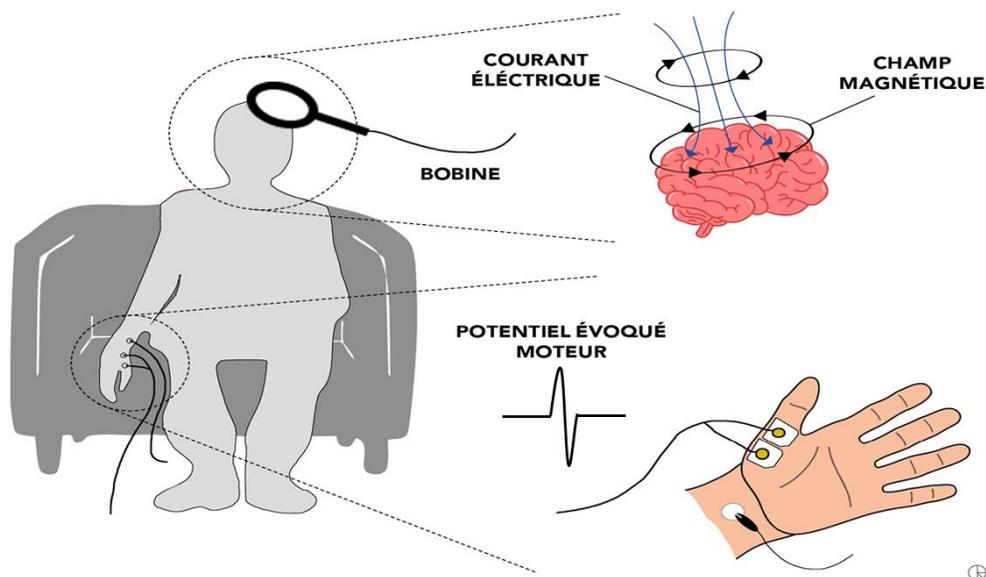


Figure 3. Enregistrement des potentiels moteurs évoqués par stimulation magnétique transcrânienne grâce à l'électromyographie.

Source : Illustration de Rémi Chudant, reproduit avec autorisation.

Plus particulièrement, la SMTr à haute fréquence, soit avec une fréquence comprise entre 5 et 20 Hz, induirait une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur (Fitzgerald et al., 2006; Lefaucheur et al., 2014). Par exemple, un protocole de SMTr de 10 Hz équivaut à une stimulation de 10 impulsions magnétiques par seconde et serait associé à une augmentation de l'amplitude des PÉM. La SMTr basse fréquence, soit avec une fréquence  $\leq 1$  Hz, induirait une diminution de celle-ci (Brunoni et al., 2017; Fitzgerald et al., 2002).

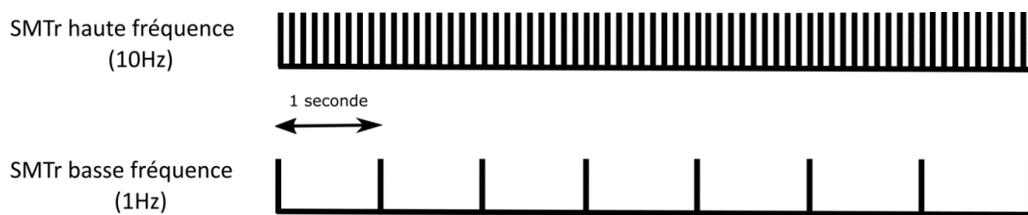


Figure 4. *Protocoles SMTr à haute et basse fréquence.*

Source : Desforges, 2020.

### ***La SMTr comme traitement des troubles dépressifs***

**Fonctionnement.** Selon la théorie asymétrique de la dépression, le trouble correspond à une hypoactivation du CDLPF droit et hyperactivation du CDLPF gauche (Bell et al., 1998 ; Debener et al., 2000 ; Henriques et Davidson, 1991 ; Pizzagalli, 2011). Les premiers paradigmes de traitement de la dépression par SMTr impliquaient donc des sessions de stimulation à basse fréquence au CDLPF droit, et à haute fréquence au CDLPF gauche. Les mécanismes sous-jacents aux effets antidépresseurs de la SMTr du CDLPF ne sont pas encore complètement élucidés. Plusieurs hypothèses émergent : (1) l'induction d'une potentialisation à long terme, (2) un changement de la connectivité entre le CDLPF et d'autres régions, et (3) une modulation des neurotransmetteurs.

***Induction d'une potentialisation à long terme.*** En dépolarisant les neurones pyramidaux sous la région ciblée, la SMTr augmente la libération de neurotransmetteurs comme le glutamate, qui va alors se lier aux récepteurs post-synaptiques N-méthyl-D-aspartate (ou récepteurs NMDA). L'activation des récepteurs NMDA entraîne alors une augmentation de l'influx de calcium dans la cellule post-synaptique. Cet influx calcique va lui-même activer des protéines kinases ce qui, par la suite, augmente la densité et la sensibilité des récepteurs  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acide (ou récepteurs AMPA) sur la membrane post-synaptique. Cette cascade d'événements permet, à terme, de renforcer la transmission synaptique (Huang et al., 2005a ; Müller-Dahlhaus & Vlachos, 2013). Cela peut également induire des changements structurels à long terme, comme l'augmentation de la taille des épines dendritiques et la formation de nouvelles synapses (Lenz et al., 2015 ; Ogiue-Ikeda et al., 2003).

***Changement de la connectivité entre le CDLPF et d'autres régions.*** Dépendamment de la fréquence de stimulation utilisée, la SMTr augmente ou diminue l'excitabilité de la région ciblée, le CDLPF dans le traitement de la dépression. Tel que présenté, cela entraîne, à terme, une potentialisation à long terme, soit un renforcement des connexions synaptiques de cette région. Au-delà du CDLPF, plusieurs études (Klomjai et al., 2015 ; Liston et al., 2014) ont démontré des changements durables d'autres régions cérébrales grâce à des changements 1) de la synchronisation de l'activité neuronale entre les régions (appelée connectivité fonctionnelle) et 2) des voies neuronales physiques reliant les régions (appelée connectivité structurelle). Ces liens de connectivité semblent ainsi moduler différentes régions connectées au CDLPF telles que le cortex cingulaire antérieur subgénéral (Fox et al., 2012), l'amygdale (Baeken et al., 2015), et l'hippocampe (Kito et al., 2011). Au-delà d'une potentialisation à long terme du CDLPF, la modification de l'activité et la connectivité des régions impliquées dans la régulation des émotions semblent ainsi être bénéfiques sur l'humeur (Fitzgerald et al., 2008b).

**Modulation des neurotransmetteurs.** L'amélioration des symptômes dépressifs suite à la SMTr semblent aussi avoir ses effets sur différents neurotransmetteurs, tel que démontré par plusieurs études utilisant la tomographie à émission de positron et la spectroscopie (Tremblay et al. 2020). Par exemple, une étude en tomographie à émission de positron a en effet démontré que la SMTr du CDLPF à haute fréquence affecterait le système sérotoninergique (Baeken et al., 2015). Le même groupe a également démontré que la SMTr à haute fréquence du CDLPF gauche augmentait la concentration de GABA chez des patients avec de la dépression (Baeken et al., 2017).

**Avantages.** Tout d'abord, la SMTr est non invasive, c'est-à-dire qu'elle n'implique pas d'intervention chirurgicale sous anesthésie ou d'intrusion à travers la peau. Les sujets restent d'ailleurs éveillés et alertes pendant les sessions, ce qui leur permet de reprendre immédiatement leurs activités après le traitement. De plus, contrairement aux traitements pharmacologiques, la SMTr a peu d'effets secondaires, les plus courants étant de légers maux de tête ou inconfort au site de stimulation. Ces effets sont généralement temporaires et bien tolérés (Rossi et al., 2020). Aussi, l'exposition aux champs magnétiques de la SMTr est trop courte pour engendrer des dangers pour la personne recevant le traitement ou l'administrateur (Rossi et al., 2020). Finalement, l'impulsion magnétique génère un bruit inférieur à 140 dB, ce qui est conforme aux normes de sécurité recommandées (Kukke et al., 2017).

### **Effets secondaires.**

**Inconfort et maux de tête.** Bien que la SMTr soit généralement bien tolérée par l'ensemble des sujets, l'inconfort durant ou après une séance de SMTr peut être présent. Certaines personnes rapportent par exemple une sensation de picotement ou de contraction des muscles faciaux pendant la stimulation, ce qui est généralement passager. Un autre effet secondaire fréquemment rapporté est le mal de tête, dans environ 10 à 30 % des cas (Machii et

al., 2006). Ces maux de tête sont généralement légers et de courte durée, souvent traitables avec des analgésiques en vente libre.

***Syncope.*** Beaucoup plus rare que l'inconfort et les maux de tête, la syncope ou évanouissement suite à la SMTr, bien que rare, un autre effet secondaire possible. La prévalence exacte est difficile à établir en raison du faible nombre de cas documentés, mais elle est généralement considérée comme inférieure à 1 %. La syncope peut survenir en raison de facteurs individuels, tels que l'anxiété ou la déshydratation (Rossi et al., 2009).

***Convulsion.*** L'induction d'une crise convulsive est un effet secondaire grave et rare, soit de l'ordre de 0,2 cas sur 1 000 sessions (Lisanby, 2020) chez des personnes sans facteurs de risques (p. ex. sans historique d'épilepsie) et telles que réalisée selon les directives de sécurité reconnues dans le domaine (Rossi et al., 2020). Il est ainsi très important de s'assurer que les sujets ne sont pas à risque d'épilepsie, que les standards de sécurité sont respectés et que le personnel soit formé à agir et à contacter les secours en cas de crise.

### **Protocole pour le traitement de la dépression.**

Typiquement, le traitement SMTr offert dans le cadre de la dépression résistante au traitement comporte des sessions de stimulation du CDLPPF de 20 à 40 min par jour, habituellement cinq jours par semaine, pendant 4 à 6 semaines (Fitzgerald & Daskalakis, 2022). La SMTr du CDLPPF est ainsi approuvée par Santé Canada, depuis 2002, et elle est maintenant reconnue comme traitement de première ligne pour la dépression réfractaire au traitement, soit après l'échec d'au moins un antidépresseur (Kennedy et al., 2009 ; Lefaucheur et al., 2014). Au cours des 20 dernières années, plusieurs méta-analyses à grandes échelles et avec des groupes contrôles placebo ont permis de démontrer l'efficacité de la SMTr appliquée au CDLPPF comme traitement du trouble de dépression majeure (Berlim et al., 2013 ; Brunoni et al., 2017 ; Daskalakis et al., 2008 b ; Mutz et al., 2018). Une récente revue systématique de Vida et al.

(2023) rapporte en effet un taux de réponse à la SMTr de 39,68 %, comparativement à 13,71 % dans le groupe placebo.

D'après les méta-analyses mentionnées, les protocoles SMTr à haute fréquence et SMTr bilatéral séquentiel (combinant SMTr à haute fréquence au CDLPF gauche et SMTr à basse fréquence au CDLPF droit) apparaissent être les protocoles les plus efficaces. Cependant, les effets du traitement sont souvent très variables entre les études, et les tailles d'effet sont souvent modestes (Fitzgerald, 2009). Quoique sécuritaire et relativement efficace, un désavantage de ce protocole est la durée quotidienne de traitement, comprise entre 20 et 40 min par jour. Ces limites ont ainsi conduit au développement de nouveaux paradigmes SMTr notamment plus rapides, tels que la stimulation thêta-burst (STB).

### ***La stimulation thêta-burst (STB) et ses avantages***

Une nouvelle forme de SMTr, la stimulation thêta-burst (STB), est proposée en 2005 (Huang et al. 2005). Issue de protocoles d'induction de potentialisation à long terme obtenue sur des échantillons d'hippocampes de cerveau animal (Capocchi et al., 1992; Staubli et Lynch, 1987), elle a ensuite été adaptée et testée sur le M1 et reconnue comme sécuritaire chez l'humain (Huang et al., 2005; Huang et Rothwell, 2004). La STB consiste en de brèves impulsions de 50 Hz répétées à une fréquence de 5 Hz et induiraient une modification à long terme de l'excitabilité corticale. Plus précisément, lorsque la STB est appliquée de façon continue (STBc), on observe une suppression de l'excitabilité corticale, tandis que lorsqu'elle est appliquée par intermittence (STBi), une augmentation de l'excitabilité corticale est observée (Suppa et al., 2016). La STBc correspond à un train ininterrompu de 600 impulsions pour une durée de 40 secondes ; tandis que la STBi correspond à des pulsations triples espacées de 8 secondes sur un total de 600 impulsions pour une durée de 190 secondes (Huang et al., 2005b). La Figure 5 ci-dessous schématise ces deux protocoles.

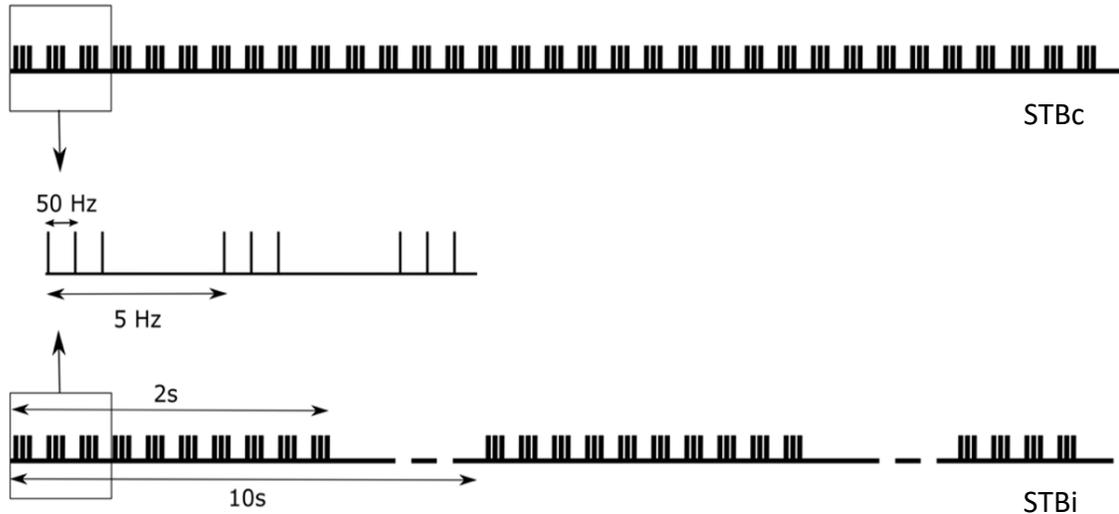


Figure 5. Protocoles de stimulation thêta-burst continue (STBc) et intermittente (STBi).

Source : Desforges, 2020.

Comparativement à la SMTr, la STB présente une durée de stimulation plus courte (environ 3 minutes par session avec la STB *versus* entre 20 et 40 minutes par session avec la SMTr), ainsi qu'une plus faible intensité de stimulation (80 % du seuil moteur actif avec la STB *versus* 120 % du seuil moteur au repos avec la SMTr) en produisant une modulation de l'excitabilité égale ou supérieure à celle produite par la SMTr (Chung et al., 2015; Huang et al., 2005b).

### ***La STB comme traitement de la dépression***

À l'image du traitement SMTr standard de la dépression visant à augmenter l'excitabilité du CDLPF gauche par stimulation haute fréquence et à inhiber l'excitabilité du CDLPF droit par la stimulation basse fréquence, le traitement STB standard de la dépression implique généralement la STBi du CDLPF gauche et la STBc du CDLPF droit. Plus spécifiquement, 3 protocoles sont utilisés dans le traitement de la dépression : (a) la STBc du CDLPF droit, (b) la STBi du CDLPF gauche, et (c) la STB bilatérale séquentielle, soit la combinaison de la STBc du CDLPF droit et de la STBi du CDLPF gauche (Chung et al., 2015).

Protocole STB	Localisation
Protocole unilatéral gauche (STBi)	CDLPF gauche
Protocole unilatéral droit (STBc)	CDLPF droit
Protocole bilatéral séquentiel	STBc au CDLPF droit puis STBi au CDLPF gauche

Tableau 1. *Trois protocoles standards de STB dans le traitement de la dépression.*

Un large essai clinique réalisé auprès de plus de 400 personnes avec un diagnostic de dépression majeure résistants au traitement pharmacologique a démontré l'efficacité de la STBi appliquée au CDLPF gauche (Blumberger et al., 2018a). Plus précisément, les participants ont aléatoirement été assignés à recevoir, soit le traitement standard de SMTr à haute fréquence (N=205), soit le traitement STBi (N=209). Les résultats démontrent une diminution significative des symptômes dépressifs après les deux protocoles de traitement, sans privilégier l'un ou l'autre des protocoles. Les mêmes effets antidépresseurs peuvent être obtenus, avec des sessions de STBi qui s'avèrent 10 fois plus courtes. Ce large essai clinique a mené à l'approbation de la STBi comme traitement de première ligne de la dépression par la *Food and Drug Association*, aux États-Unis, et à une augmentation significative du nombre d'études utilisant cette technique. En 2022, un autre essai clinique conduit au Canada auprès de 87 personnes avec une dépression résistante au traitement à comparer les protocoles bilatéraux standard de SMTr et de STB (Blumberger et al., 2022). Les auteurs concluent à une non-infériorité de la STB bilatérale, comparativement à la SMTr bilatérale chez des adultes âgés. En d'autres termes, la réduction des symptômes dépressifs est démontrée tout aussi efficace avec l'un ou l'autre des protocoles. L'utilisation de la STB bilatérale plutôt que la SMTr bilatérale permet d'augmenter l'accès au traitement, puisque les mêmes effets antidépresseurs sont obtenus plus rapidement. Par exemple, dans les essais cliniques majeures discutés ci-dessus (Blumberger et al., 2018b, 2022), la SMTr se fait sur une durée d'environ 48 min (600 impulsions à 1HZ pendant 10 min à droite, puis 3000

impulsions à 10 Hz pendant 37,5 min à gauche), comparativement à une durée d'environ 4 min avec la STB (600 impulsions de STBc à droite pendant 40 s, puis 600 impulsions de STBi à gauche pendant 3 min 9s). Dans le prolongement de ces études pionnières, plusieurs publications appuient l'efficacité de la STB bilatérale (Chu et al., 2020; Voigt et al., 2021). En 2023 (Qin et al., 2023), une méta-analyse a démontré un taux de réponse au traitement (55,1 % contre 20,3 %) et de rémission (37,2 % contre 14,3 %) significativement plus élevés chez les personnes avec un trouble dépressif après une STB bilatérale active comparativement à une STB placebo.

Cependant, bien que prometteuse, la STB est une technique récente dont les paramètres optimaux, soit les paramètres associés aux plus grands effets neurophysiologiques, restent à définir. En effet, au fil des dernières années, les protocoles STB ont graduellement été modifiés, notamment en ce qui a trait à la durée de stimulation. Par exemple, le nombre standard d'impulsions STBi (soit 600 pulsations), tend à être rallongé dans l'espoir d'augmenter les effets thérapeutiques. Cependant, une étude suggère l'amplitude des changements induits au niveau du cortex ne dépend pas de la durée de stimulation (Desforges et al., 2022), témoignant de l'importance de poursuivre les recherches portant sur l'établissement des paramètres optimaux de STB.

### ***L'optimisation de la STB comme traitement des troubles dépressifs***

Parmi les paramètres optimaux de STB, la modalité optimale (c.-à-d. : unilatérale gauche, unilatérale droite ou bilatérale séquentielle) reste à être définie. En d'autres termes, il s'agit de déterminer quelle configuration de stimulation du CDLPF permet d'induire les effets neurophysiologiques les plus importants. Plusieurs méta-analyses rapportent que, comparativement au protocole unilatéral droit, la STB unilatérale gauche et la stimulation bilatérale séquentielle réduisent plus efficacement les symptômes dépressifs (Berlim et al., 2017; Li et al., 2021). Aussi, l'utilisation des protocoles varie selon la littérature, certains utilisant le

protocole unilatéral gauche (Blumberger et al., 2018a; Cole et al., 2020, 2022; Cristancho et al., 2020; Duprat et al., 2016; Fitzgerald et al., 2020; Plewnia et al., 2014; Williams et al., 2018; Zavorotnyy et al., 2020; Zhao et al., 2020), d'autres le protocole bilatéral séquentiel (Chen et al., 2021; Dhami et al., 2019; Li et al., 2014; Plewnia et al., 2014; Prasser et al., 2015; Ramasubbu et al., 2024). Une étude a comparé directement l'efficacité des protocoles unilatéral et bilatéral séquentiel. Plus précisément, dans cette étude, Li et al. (2014) ont comparé les effets antidépresseurs de la STB auprès de 4 groupes de personnes avec un trouble de dépression majeure réfractaire au traitement pharmacologique : des patients recevant la STB unilatérale droite (N=15), des patients recevant la STB unilatérale gauche (N =15), des patients recevant la STB bilatérale séquentielle (N=15) et un groupe recevant une STB placebo (N=15). Après 2 semaines de traitement, les symptômes dépressifs ont été améliorés auprès de tous les groupes, mais les protocoles STB unilatéral gauche et bilatéral séquentiel se sont avérés plus efficaces. Bien que non significativement différents, les auteurs rapportent que le taux de réponse à la STB semblerait légèrement supérieur avec le protocole unilatéral gauche, comparativement au protocole bilatéral séquentiel. Ces protocoles restent toutefois à être comparés sur de plus amples échantillons et appuyés par l'utilisation de mesures physiologiques. À l'institut de recherche en santé mental Royal à Ottawa, un essai clinique en cours vise notamment à comparer l'efficacité des modalités unilatérale gauche et bilatérale séquentielle auprès d'une population de plus de 200 personnes avec dépression réfractaire au traitement pharmacologique (Watson et al., 2023).

En effet, les mécanismes neuronaux exacts par lesquels la STB modifie l'activité du CDLPF et d'autres régions fonctionnellement et anatomiquement connectées au CDLPF restent à explorer. Plus particulièrement, très peu d'études ont investigué et comparé les effets de la STB unilatérale gauche et bilatérale séquentielle sur l'activité cérébrale. Par exemple, Li et collaborateurs (2018) ont utilisé la tomographie par émission de positron comme mesure de la

consommation de glucose avant et après un traitement de 10 sessions de STB unilatérale gauche et bilatérale séquentielle chez des individus avec trouble dépressif majeur. Les résultats ont montré des patrons d'activité différents entre les deux modalités, avec des effets se situant au niveau des régions préfrontales et cingulaires pour la STB unilatérale gauche, et des effets plus diffus (p. ex. cortex pariétal, précunéus, cortex temporaux) pour la STB bilatérale séquentielle. Il semble donc que l'impact sur l'activité cérébrale de ces deux modalités diffère, bien qu'elles soient toutes deux efficaces pour traiter la dépression. Qui plus est, aucune étude à ce jour n'a comparé les changements au niveau de l'activité cérébrale engendrée par ces deux modalités chez des individus en bonne santé. Il apparaît ainsi essentiel d'étudier la population neurotypique dans un premier temps, afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la STB et d'optimiser ensuite les traitements de la dépression avec, par exemple, des protocoles personnalisés.

### **L'utilisation combinée de la SMT et de l'électroencéphalographie (SMT-EEG)**

Un nouvel outil permettant l'évaluation directe de l'activité électrique dans des régions motrices et non motrices est apparu, à savoir la combinaison de la SMT et de l'électroencéphalographie (EEG).

#### ***Bref historique***

La combinaison de la SMT et de l'EEG (SMT-EEG) a été proposée pour la première fois dans les années 1990, afin d'enregistrer l'activité électrique du cerveau en réponse à la stimulation magnétique au-delà des régions motrices mesurée via l'électromyographie, offrant ainsi un plus grand aperçu des dynamiques neuronales. En 1997, Ilmoniemi et al. séparent les électrodes de l'amplificateur, limitant ainsi la contamination du signal EEG par l'impulsion magnétique émise par la SMT. L'équipe finlandaise démontre ainsi que la SMT peut provoquer des réponses mesurables grâce à l'EEG, ouvrant ainsi de nouvelles voies pour l'exploration de la

connectivité cérébrale et des dynamiques neuronales. Il faudra cependant attendre les années 2010 pour voir l'avènement de la SMT-EEG comme outil d'évaluation directe de l'inhibition et l'excitation dans une région corticale définie (Ilmoniemi & Kičić, 2010). Depuis lors, la technique n'a de cesse de s'améliorer et son utilisation est de plus en plus courante en recherche comme en clinique. La SMT-EEG présente en effet plusieurs applications cliniques, notamment pour mieux comprendre la physiopathologie de plusieurs troubles ou encore comme prédicteurs de la réponse au traitement (Tremblay et al., 2019b).

### ***Fonctionnement***

La SMT-EEG permet d'étudier comment la stimulation magnétique affecte l'activité cérébrale en temps réel. Tout d'abord, la SMT est appliquée à une région spécifique du cerveau. Simultanément, l'EEG enregistre l'activité électrique du cerveau grâce à plusieurs électrodes placées sur la tête du participant. Ces dernières enregistrent alors les différences de potentiel électrique générées par les neurones pyramidaux, mesurées en microvolt ( $\mu\text{V}$ ). Les signaux électriques captés par les électrodes sont amplifiés et enregistrés.

Cette technique représente un réel défi technique dans la mesure où l'impulsion SMT génère un très grand champ magnétique, ce qui sature rapidement les électrodes EEG et résulte en un signal extrêmement bruité. Plus précisément, l'impulsion SMT génère une tension supérieure à 50 mV, ce qui endommage la plupart des amplificateurs EEG. Plusieurs solutions ont été proposées afin d'y pallier, soit des procédures réalisées en amont, lors de l'enregistrement EEG (appelées « online »), et celles réalisées après l'enregistrement (dites « offline »).

Plusieurs procédures online permettent d'optimiser l'enregistrement de signal par SMT-EEG. Premièrement, il est tout d'abord nécessaire d'utiliser des électrodes en chlorure d'argent afin d'éviter leur surchauffe et d'occasionner des brûlures sur le cuir chevelu du sujet. Deuxièmement, il est recommandé de maintenir les câbles issus des électrodes

perpendiculairement à la bobine SMT (Sekiguchi et al., 2011). Il est troisièmement d'usage de maintenir l'impédance inférieure à 5 k $\Omega$ . Quatrièmement, il est possible de bloquer l'amplificateur entre 50  $\mu$ s avant et 2.5  $\mu$ s après l'impulsion magnétique, on parle de *de-coupling*. Enfin, il est préconisé de limiter les divers artefacts générés par l'impulsion SMT. Plus spécifiquement, l'utilisation d'une couche de mousse sur la bobine de SMT permet de limiter la résonance du son de la SMT sur la boîte crânienne (Braack et al., 2015). Il est aussi possible de limiter l'artéfact auditif grâce à un bruit blanc ajusté pour masquer la fréquence spécifique des clics de l'appareil SMT que le participant écoute avec des écouteurs (Trapp et al., 2024) ainsi qu'un casque antibruit porté par-dessus les écouteurs (Rocchi et al., 2021).

Après leur enregistrement, un prétraitement des données est effectué. Le signal des électrodes avec une impédance inférieure à 5 k $\Omega$  ainsi que les essais de mauvaise qualité sont retirés. Ensuite, les artefacts sont identifiés à l'aide de deux cycles d'analyse par composantes indépendantes, une technique statistique qui sépare l'ensemble du signal en divers composantes indépendantes sous-jacentes. Habituellement, deux cycles sont effectués pour le signal SMT-EEG : le premier identifie l'artéfact de SMT, tandis que le deuxième isole d'autres sources d'artefacts (par exemple le rythme cardiaque, les mouvements oculaires). Divers filtres peuvent aussi être appliqués (par exemple un filtre coupe bande pour retirer les ondes reliées au courant électrique).

### ***Les potentiels évoqués par la SMT (PÉS)***

En comparant les enregistrements EEG prétraités avant et après la stimulation, il est possible de quantifier directement les changements dans l'activité cérébrale induits par la SMT soit les potentiels évoqués par la SMT. La réponse évoquée par l'impulsion SMT, soit le potentiel évoqué par la SMT (PÉS), peut en effet directement indiquer la réponse physiologique à une

stimulation, comme démontré lors d'enregistrement in vivo chez des macaques (Perera et al., 2023).

Les PÉS consistent en une série de déflexions positives et négatives d'une durée allant jusqu'à 300 ms (Chung et al., 2015) composées de diverses réponses corticales caractéristiques mesurées en  $\mu\text{V}$ . Les déflexions sont habituellement nommées par une lettre : la lettre P pour indiquer une onde positive, ou la lettre N pour indiquer une onde négative, suivi d'une valeur référant au temps d'apparition de la déflexion en ms après l'impulsion SMT. Par exemple, la composante P30 réfère à une déflexion positive survenant 30 ms après l'impulsion de SMT. Au niveau du CDLPF, les déflexions habituellement observées sont P30, N45, P60, N120 et P180.

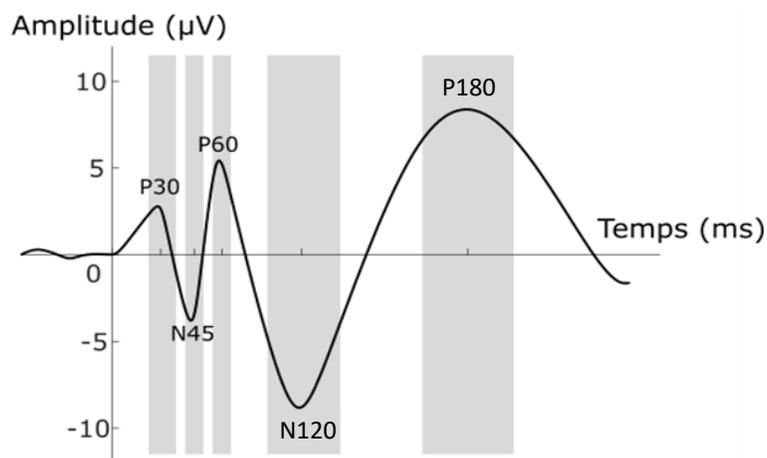


Figure 6. Représentation graphique des PÉS habituellement observés au CDLPF.

Source : Desforges, 2020.

Des études suggèrent que la P30 (Julkunen et al., 2013a; Premoli et al., 2019; Vernet et al., 2013) et la P60 (Chung, et al., 2017; Ferreri et al., 2016; Rogasch et al., 2013; Voineskos et al., 2018) seraient associées à une activité glutaminergique excitatrice. A contrario, la N45 et la N100 seraient associées à une activité GABAergique inhibitrice (Pellicciari et al., 2017;

Tremblay et al., 2019b). En effet, la N45 serait sous-tendue par des récepteurs GABA-A et la N100 par des récepteurs GABA-B (Cash et al., 2017; McDonnell et al., 2006; Müller-Dahlhaus et al., 2008; Ziemann et al., 1998). Plus d'études sont cependant encore nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la modulation de ces neurotransmetteurs.

### ***SMT-EEG pour évaluer les effets de la STB chez des participants en santé.***

L'utilisation de la SMT-EEG s'avère une approche efficace afin d'évaluer les effets de la STB appliquée au CDLPF (Chung et al., 2017; Moffa et al., 2022; Noda, 2020). La compréhension des mécanismes sous-jacents et les paramétrages optimaux pour moduler les PÉS demeurent cependant mal compris.

Tout d'abord, une étude SMT-EEG a comparé les effets d'un ou deux blocs de STBi active au CDLPF chez des sujets en santé, avec des stimulations placebo (Chung et al., 2018) sur la mémoire de travail. Les résultats ne démontrent aucune différence significative entre deux blocs de 600 impulsions de STBi espacé de 15 minutes et un seul bloc, ni au niveau des PÉS, ni au niveau de la performance à une tâche en mémoire de travail. Plus spécifiquement, une augmentation des composantes N100 et P200 sont observés après un et deux blocs de STBi du CDLPF gauche. Ainsi, deux blocs de STBi ne résultent pas en de plus grands effets comparativement à un seul bloc.

Au-delà du nombre de blocs STBi optimal pour induire un changement des PÉS, le même groupe de recherche a ensuite tenté de définir l'intensité optimale de stimulation STBi (Chung et al., 2017). Parmi les trois conditions évaluées (soit 50 %, 75 % et 100 % du seuil moteur au repos), les résultats suggèrent que la relation entre l'intensité STBi et la plasticité correspondent à une courbe en U inversée où les plus grands changements sont obtenus avec une intensité de 75 % du seuil moteur au repos. En fait, une augmentation de l'amplitude de la N100 est observée après la STBi du CDLPF gauche à une intensité de 50 et 75 % du seuil moteur au repos, mais pas

avec 100 % du seuil moteur au repos. Bref, l'intensité de stimulation de 75 % du seuil moteur au repos, soit l'intensité généralement utilisée, est associée aux plus grands changements d'amplitude de PÉS.

Concernant la fréquence optimale de stimulation, une étude SMT-EEG (Chung, et al., 2018) ne suggère aucun changement significatif des PÉS entre la STBi à une intensité de 30 Hz répétée à une fréquence de 6 Hz et à 50 Hz. Or une fréquence individualisée au sujet semble associée à une augmentation de la composante P60 et une diminution des composantes N100, P200, soulignant à nouveau la complexité et l'importance de mieux comprendre les mécanismes de fonctionnement de la STB. Ensuite, une étude s'est intéressée à définir la dose optimale de STBi au CDLPF gauche pour induire des changements d'amplitude de PÉS parmi les trois doses les plus fréquemment utilisées en clinique (soit 600, 1200 et 1800 impulsions) via la SMT-EEG et n'a démontré aucune différence significative entre les trois doses (Desforges et al., 2022). Indépendamment de la dose administrée, une réduction de l'amplitude des composantes P30, N45, P60, P200 ont été observées après la STBi du CDLPF gauche chez des participants en santé. Les résultats suggèrent donc une réduction de l'activité corticale, ce qui s'inscrit en contradiction avec ce qui est habituellement observé au niveau du cortex moteur et l'étude pionnière dans le domaine (Chung et al., 2017). Par la suite, une autre étude observe également une réduction de la composante P180 après la STBi (Luo et al., 2023). Moffa et al. (2021) n'ont, quant à eux, trouvé aucun changement des composantes N40, P60, N100 et P200 après la STBi, STBc et la STB placebo du CDLPF gauche chez des sujets sains. L'ensemble des résultats sont présentés dans le Tableau 2. On remarquera l'absence de résultats pour les composantes précoces comme la composante P30, qui demeurent en effet moins étudiées. Certains auteurs les estiment même moins fiables, car elles sembleraient plus affectées par le prétraitement des données et notamment le retrait de l'artéfact n'induit pas l'impulsion SMT (Moffa et al., 2022).

Référence	Stimulation	P30	N40/ N45	P60	N100/ N120	P180/ P200
(Chung, Lewis, et al., 2017a)	STBi CDLPF gauche	∅	NS	NS	↑	NS
(Chung, Lewis, et al., 2017b)	STBc CDLPF droit	∅	NS	NS	NS	NS
(Chung, Rogasch, et al., 2017)	STBi CDLPF gauche	∅	NS	NS	↑	NS
(Chung, Rogasch, et al., 2018)	STBi Cortex préfrontal gauche	∅	NS	NS	↑	↑
(Chung, Sullivan, et al., 2018)	STBi CDLPF gauche	∅	NS	NS	NS	NS
(Goldsworthy et al., 2020)	STBi CDLPF gauche	∅	NS	↑	NS	NS
(Moffa et al., 2021)	STBi CDLPF gauche	∅	NS	NS	NS	NS
(Desforges et al., 2022)	STBi CDLPF gauche	↓	↑	↓	NS	↓
(Luo et al., 2023)	STBi CDLPF gauche	∅	NS	NS	NS	↓
(Coyle et al., 2023)	STBi CDLPF gauche	∅	↓6 mois	NS	NS	NS

Tableau 2. Variabilité des PÉS après la STB du cortex préfrontal dorsolatéral chez des sujets en santé.

Légende : NS = non significatif. ↑= augmentation. ↓= réduction. ∅ = non rapporté.

### ***SMT-EEG pour évaluer les effets de la STB comme traitement de la dépression.***

La SMT-EEG a permis de définir l'intensité, le dosage, le nombre de blocs et la fréquence optimale de stimulation pour induire un changement des PÉS (Chung et al., 2018) de la STB unilatérale gauche chez des participants en bonne santé. Cette technique est aussi pertinente à des fins cliniques, pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux effets antidépresseurs de la neuromodulation (Tremblay et al., 2019b). Par exemple, une étude SMT-EEG a démontré que, comparativement à une SMTr placebo, la SMTr du CDLPF gauche pendant 20 jours consécutifs était associée à une suppression de la composante P30 au niveau des cortex préfrontaux et pariétaux gauches chez des participants avec une dépression (Eshel et al., 2020). Les auteurs suggèrent aussi que ce changement serait en corrélation avec le degré de changement clinique. De plus, Voineskos et al. (2021) ont démontré une diminution de N100 après la SMTr bilatérale séquentielle et unilatérale gauche, parallèlement à une amélioration des symptômes dépressifs. Outre les effets sur le traitement par SMTr, plusieurs études ont observé les changements de PÉS suite à la STB. Plus précisément, Strafella et al. (2023) se sont intéressés aux changements d'amplitude des composantes N45 et N100 suite à 30 sessions de STBi du CDLPF gauche chez des patients avec une dépression (Strafella et al., 2023). La SMT-EEG a ainsi permis d'observer une diminution de l'amplitude de la N100 après le traitement STBi, tandis qu'aucun changement ne fut rapporté pour la composante N45. L'amplitude la N45 a toutefois été significativement augmentée après un traitement bilatéral séquentiel (10 sessions incluant 1800 impulsions du STBi au CDLPF suivies de 1800 impulsions de STBc au CDLPF droite) auprès de 16 adolescents ayant une dépression (Dhami et al., 2021).

Dans la dernière étude mentionnée, les auteurs rapportent aussi une association entre la modulation de la composante N45 et les changements dépressifs. De nombreuses études, telles que décrites dans la revue de Strafella et al. (2022) confirment d'ailleurs l'intérêt de l'utilisation

de la SMT-EEG dans la prédiction de la réponse au traitement, en explorant diverses composantes PÉS comme prédicteur de l'efficacité du traitement de la dépression. Par exemple, Sheen et al. (2024) ont démontré que l'amplitude de la N100 obtenue au niveau de base à l'électrode F4 présentait une association significative avec la réponse au du traitement, soutenant son potentiel en tant que biomarqueur prédictif de l'efficacité de la SMTr de basse fréquence au CDLPF droit chez 23 participants ayant une dépression.

Outre la prédiction de la réponse au traitement, des études ont aussi tenté de démontrer l'utilisation de la SMT-EEG comme outil de mesure pour identifier des biomarqueurs de la dépression elle-même. Il semblerait par exemple que l'amplitude de la N45 prédise le statut de la dépression avec une sensibilité estimée à 80%, une spécificité de 73.3% et une précision de 76.6% (Voineskos et al., 2018). En outre, une récente étude a démontré une plus faible amplitude de la P60 du CDLPF gauche chez 41 participants ayant une dépression, comparativement aux 42 participants en santé, indiquant un potentiel biomarqueur de la dépression (Li et al., 2023). Une autre étude a démontré que l'augmentation de l'amplitude de la N100 lors de périodes de dépression sévère suggère un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition corticales du CDLPF chez les adolescents en dépression aiguë (Biermann et al., 2022).

En somme, la SMT-EEG est un outil novateur permettant de mesurer directement les effets sur les PÉS d'un traitement prometteur et non invasif de la dépression résistante au traitement. Alors que la STB du CDLPF s'avère sécuritaire et efficace, aucune étude n'a encore évalué l'effet des STB unilatérales gauches et bilatérales séquentielles sur l'activité corticale via l'utilisation de mesures physiologiques. Le présent essai questionnera ainsi la proposition suivante : les effets de la STB bilatérale séquentielle correspondent-ils aux effets cumulés de la STB unilatérale gauche et de la STB unilatérale droite, ou bien vont-ils au-delà de ces derniers, suggérant alors un possible effet d'interaction entre les deux hémisphères. Cette proposition sera

étudiée chez des participants en santé, afin de mieux comprendre la réponse neuronale à la STB chez un cerveau neurotypique. Cette étape est cruciale avant de répliquer cette étude auprès d'individus avec une dépression. La présente étude vise donc à utiliser la SMT-EEG pour comparer les effets neuronaux de la STB unilatérale gauche et bilatérale séquentielle. Cela permettrait, dans un premier temps, de mieux comprendre les mécanismes de fonctionnement de la STB du CDLPF chez des participants en santé, et de guider par la suite la sélection de paramètres de stimulation de futures études cliniques. De telles mesures permettront par la suite de comparer l'effet de la stimulation sur l'activité cérébrale entre des populations cliniques et en santé, un aspect qui demeure très peu étudié avec la STB.

## **CHAPITRE 3**

### **Objectifs et hypothèses**

## **Objectif**

L'objectif de l'étude est de comparer les changements neuronaux induits localement par la STB unilatérale gauche et la STB bilatérale séquentielle du CDLPF. L'étude est menée chez des participants en santé grâce aux PÉS obtenus au CDLPF gauche et droite.

## **Hypothèses**

Tout d'abord, nous émettons l'hypothèse que la condition STB unilatérale gauche produira les changements des PÉS. Au niveau du CDLPF gauche, nous nous attendons à observer une réduction de l'amplitude des composantes P30 (Desforges et al., 2022), une modulation de la N45 (Desforges et al., 2021), une modulation de la P60 (Desforges et al., 2022; Goldsworthy et al., 2020), une augmentation de la N120 (Chung et al., 2017; Chung et al., 2017, 2018), ainsi qu'une modulation de la P180 (Chung et al., 2018; Desforges et al., 2022; Luo et al., 2023).

À notre connaissance, aucune étude n'a encore étudié les effets locaux de la STB unilatérale gauche sur le CDLPF droit. D'après les résultats obtenus sur des mesures globales du cortex (c'est-à-dire non spécifiques à des régions d'intérêt), aucun changement n'est attendu à droite (Chung et al., 2017).

Enfin, nous pensons que la condition STB bilatérale séquentielle produira des changements similaires à ceux obtenus avec la STB unilatérale gauche au CDLPF gauche. D'après des études précédentes sur des participants en santé (Chung et al., 2017) et avec dépression (Biermann et al., 2022; Dhami et al., 2021), peu de changements sont attendus au CDLPF droit.

## **CHAPITRE 4**

### **Méthodologie**

## **Participants**

### ***Recrutement***

Des participants en santé âgés de 18 à 55 ans ont été recrutés par le biais d'annonces affichées à l'Institut de recherche en santé mentale de l'Université d'Ottawa et diverses universités de la région de Gatineau et Ottawa, ainsi qu'en ligne sur les médias sociaux. Les volontaires d'une liste de personnes ayant consenti à être contactées pour participer à des projets de recherche à l'Institut de recherche en santé mentale ont également été contactés.

### ***Critères d'exclusions***

Les critères d'exclusion sont les suivants : (a) avoir un antécédent neurologique ou psychiatrique; (b) avoir eu une dépendance à l'alcool ou à une substance dans les 6 derniers mois; (c) présenter une condition médicale à risque telle qu'un problème cardiaque ou rénal; (d) être enceinte ou allaiter; (e) présenter une contre-indication spécifique à la SMT (p. ex. : antécédent d'épilepsie, présence d'implant métallique ou d'un stimulateur cardiaque) telle que mesurée par le questionnaire de dépistage de contre-indications à la SMT telle que décrite par Rossi et al. (2009, 2020) ; (f) avoir des pertes auditives; (g) avoir fait usage de substances illégales ou de cannabis tels qu'évalués lors des entrevues cliniques ou via le test de dépistage urinaire; (h) toutes autres conditions pouvant altérer la sécurité des participants, mettre en danger le bon déroulement de l'étude ou interférer avec les résultats; et (i) faire l'usage de benzodiazépine ou de toute substance psychoactive.

Le consentement écrit libre et éclairé a été obtenu auprès de chaque participant avant leur participation. L'étude s'est déroulée avec l'accord des comités d'éthique de l'Institut de recherche en santé mentale (REB 2018033) et de l'UQO (Projet : 2022-1999), et en conformité avec la déclaration d'Helsinki.

## **Devis de l'étude**

La question de recherche a été explorée à l'aide d'un devis expérimental de type randomisé croisé à double insu. Plus spécifiquement, chaque participant a pris part à chacune des deux conditions (STB unilatérale et STB bilatérale séquentielle). L'ordre des conditions a été aléatoirement défini et contrebalancé entre les participants. Afin de limiter tout biais de confirmation, l'équipe de recherche et les participants étaient aveugles à la condition de stimulation.

## **Procédure**

Après une courte entrevue téléphonique préliminaire d'environ 20 min, chaque participant éligible a pris part à une première séance virtuelle via le logiciel *Zoom*. Lors de la première session et après l'obtention de leur consentement libre et éclairé, les participants ont été invités à répondre à une entrevue (*MINI International Neuropsychiatric Interview*), et un questionnaire (*Beck Depression Inventory-II*) afin de confirmer l'absence de critères d'exclusion. Lors de la deuxième session, soit la première rencontre en présentiel, tous les participants ont réalisé un test urinaire de dépistage de drogues. Les participantes de sexe biologique féminin ont aussi réalisé un test urinaire de grossesse. Ensuite, une imagerie par résonance magnétique (IRM) a été réalisée au Centre d'imagerie cérébrale de l'hôpital Royal, à Ottawa. Les sessions suivantes se sont déroulées dans l'unité de neuromodulation de l'hôpital Royal. Durant la troisième session, différentes mesures au niveau du cortex moteur ont été collectées pour d'autres projets de recherche du laboratoire, non analysées dans le cadre du présent essai. Lors des quatrième et cinquième sessions, des mesures SMT-EEG ont été réalisées avant et après chaque condition STB appliquée au niveau du CDLPF. De plus, un court questionnaire des symptômes dépressifs (*Beck Depression Inventory-II*) a été rempli par les participants au début de chacune des visites, ainsi qu'une échelle d'évaluation du cycle menstruel pour les participants de sexe féminin. Afin

de limiter les effets de transfert des effets de la stimulation d'une session à l'autre, les sessions 3 et 4 ont été espacées par un minimum de 72 heures (Chung et al., 2017; Chung et al., 2018).

La durée totale de l'étude était d'environ 8 h (voir Figure 5). Les participants ont reçu une compensation financière de 10 \$ pour la séance virtuelle en carte cadeau Amazon ou en argent comptant, 20 \$ pour la séance d'imagerie cérébrale et 25 \$ pour chacune des trois visites subséquentes, pour un total de 105 \$. Les frais de transports en commun ou de stationnement ont également été remboursés. Le formulaire de consentement, ainsi que l'ensemble des questionnaires non standardisés sont disponibles en annexe. La figure suivante illustre la chronologie et le déroulement des séances. Notons que les données électromyographiques collectées lors de la séance 3 et ceux des questionnaires sur le cycle menstruel ne seront pas analysés dans le cadre du présent essai doctoral.

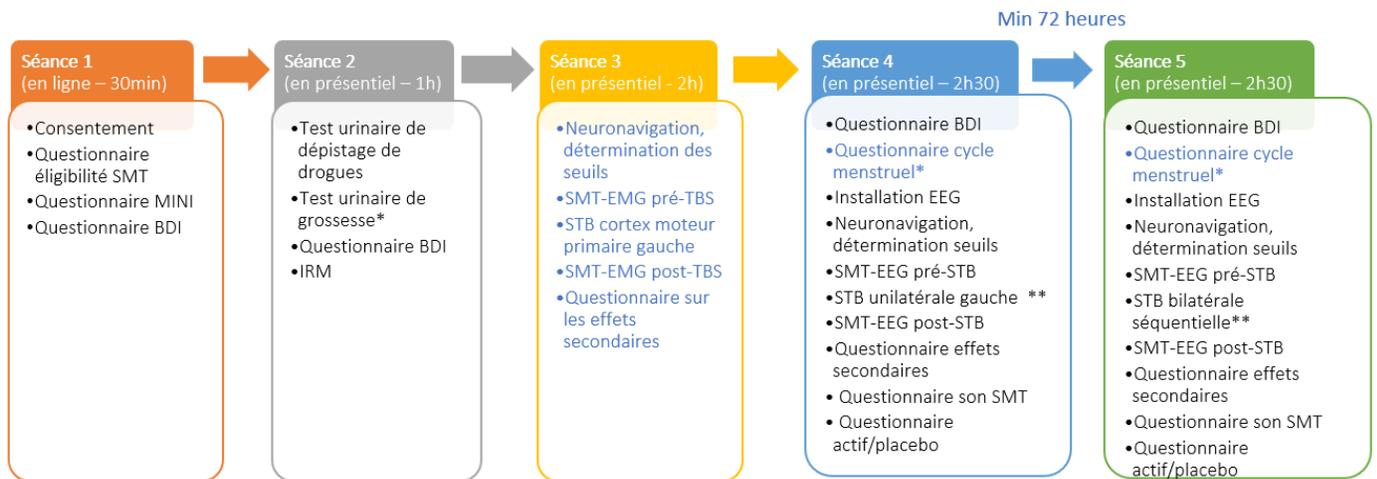


Figure 7. Chronologie et déroulement des séances.

Légende : \* Participant de sexe féminin uniquement. \*\* Ordre aléatoirement défini et contrebalancé. Les données mentionnées en bleues sur le schéma ne font pas l'objet d'analyses dans le cadre du présent essai doctoral.

### ***Imagerie par résonance magnétique (IRM)***

Après la première séance virtuelle, une IRM a été réalisée afin de pouvoir définir le CDLPF avec précision lors des rencontres suivantes, via un système de neuronavigation stéréotaxique. La littérature scientifique souligne en effet un bénéfice à utiliser une localisation guidée par des mesures obtenues par IRM (Desouza et al., 2024). Ici, un scan anatomique pondéré T1 (MEMPRAGE, 1 mm<sup>3</sup> de taille de voxel isotrope, d'une durée d'environ 6 minutes) a tout d'abord été collecté. Ensuite, deux essais de BOLD-EPI (TR = 2300 ms, 27 mm<sup>3</sup> de taille de voxel isotrope, 183 volumes/course, 8 minutes par essai) ont été effectués afin d'obtenir des images de connectivité fonctionnelle à l'état de repos. Enfin, le métabolisme cérébral a été mesuré avec la spectroscopie par résonance magnétique via la séquence MEGA-PRESS (voxel 35x20x20 mm situé sur l'ACC, TR = 2000 ms, TE = 68 ms, 128 moyennes, 16 moyennes d'eau non supprimées, d'une durée d'environ 15 minutes). La séance d'IRM a duré environ 40 minutes. Seul le scan anatomique à des fins de neuronavigation a été utilisé dans le cadre du présent projet.

### ***Neuronavigation stéréotaxique***

Les CDLPF droit et gauche ont été identifiés à l'aide d'un système de neuronavigation stéréotaxique Brainsight (Rogue Research Inc., Montreal) et des images T1 obtenues par IRM. Plus spécifiquement, une caméra infrarouge a permis de détecter l'emplacement de capteurs 3D positionnés sur la tête du participant et sur la bobine de stimulation. De plus, des points de repère anatomiques ont été pris avec un marqueur possédant également des capteurs 3D, afin que la morphologie du cuir chevelu de la personne soit modélisée sur un écran, puis combinée aux images T1 propre au participant. Il a ainsi été possible, grâce à la modélisation de la tête du participant et de la bobine dans l'espace, ainsi qu'aux coordonnées spécifiques du CDLPF

(MNI152 :  $x = -38$ ,  $y = 44$ ,  $z = 26$ ), de stimuler lesdits sites avec précision, et de maintenir cette précision tout au long de la stimulation.

### ***Détermination du seuil de stimulation***

Afin de déterminer l'intensité de STB et des impulsions de SMT durant les séances SMT-EMG et SMT-EEG, le seuil moteur actif et le seuil moteur au repos ont été déterminés pour chaque participant puis revérifiés à chaque session. Pour se faire, l'activité musculaire de l'index gauche et droit a été mesurée à l'aide d'un système d'EMG (Rogue Research Inc., Montreal, Canada) pendant une stimulation du cortex moteur primaire gauche et droit via un système Magpro X100 (Magventure, Farum, Danemark) et une bobine de 70 mm de type *figure-of-eight*. Le seuil moteur au repos correspondait à la plus petite intensité nécessaire induisant un potentiel évoqué moteur d'une amplitude de 50  $\mu$ V dans 5 essais sur 10 lorsque l'index était au repos. Le seuil moteur actif, quant à lui, correspondait à la plus petite intensité nécessaire induisant un potentiel évoqué moteur d'une amplitude de 200  $\mu$ V dans 5 essais sur 10 lorsque l'index était légèrement contracté, soit 10 % de la contraction maximale, mesurée à l'aide d'un dynamomètre. Bien que ce seuil soit déterminé à partir de la réponse du cortex moteur, il constitue une mesure de référence largement acceptée et robuste pour ajuster l'intensité de stimulation dans des régions corticales non motrices, comme les régions frontales (Groppa et al., 2012; Rossini et al., 2015b).

### ***SMT-EEG***

Un casque EEG haute définition compatible à la SMT de 64 électrodes (ActiCap Slim, BrainProducts GmbH, Germany) a été placé sur la tête des participants. La référence a été positionnée à POz et le ground au niveau du nasion. Un gel conducteur a été appliqué sur le capteur de chaque électrode à l'aide d'une seringue. L'impédance a été maintenue en dessous de 5 k $\Omega$ . Ensuite, le signal EEG a été enregistré avec un amplificateur (BrainProducts GmbH, Germany) durant l'application d'impulsions SMT et à une fréquence d'acquisition de 5000 Hz.

Plus spécifiquement, la stimulation a été délivrée via un système Magpro X100 (Magventure, Farum, Danemark) et une bobine avec système de refroidissement de 70 mm de type *figure-of-eight* et selon 2 paradigmes : (1) 70 impulsions uniques du CDLPF gauche à 120 % du seuil moteur au repos espacées de 5 à 7 secondes et (2) 70 impulsions uniques du CDLPF droit à 120 % du seuil moteur au repos espacées de 5 à 7 secondes. La bobine SMT a été maintenue sur le casque EEG tangentiellement au cuir chevelu et la poignée était orientée à 45° de la ligne médiane. Durant les enregistrements, un bruit blanc dont la fréquence correspondait à celle de la SMT a été joué dans des écouteurs, afin de réduire l'impact du bruit du clic de SMT sur les enregistrements EEG. Un casque antibruit a également été placé sur la tête des participants, au-dessus des écouteurs. Un questionnaire d'évaluation du bruit lors de la SMT a été rempli par les participants à la fin de la quatrième et de la cinquième visite (disponible en annexe). Les enregistrements SMT-EEG pré et post STB dureraient chacun environ 30 minutes.

### ***STB***

La STB correspondait à l'application d'impulsions triples de 50 Hz à une fréquence de 5 Hz administrées grâce à un système Magpro X100 (Magventure, Farum, Danemark). Conformément aux directives de sécurité en SMT (Rossi et al., 2009, 2020), la STB a été appliquée à une intensité de 80 % du seuil moteur actif. La condition unilatérale correspondait à un train de STBi du CDLPF gauche, suivi d'une stimulation placebo de STBc au CDLPG droit. La condition STB bilatérale était, quant à elle, composée d'un premier train de STBi au CDLPF gauche, immédiatement suivi d'un second train de STBc au CDLPF droit. La stimulation du CDLPF gauche était délivrée à l'aide d'une bobine refroidie B70 (Magventure, Farum, Danemark) du CDLPF droit, tandis qu'une bobine active-placebo B65 avec un système de refroidissement (Magventure, Farum, Danemark) était utilisée pour la stimulation du CDLPF droit. Cette dernière reproduisait des sons et sensations similaires à ceux de la bobine de

stimulation active, mais ne délivrait aucun champ magnétique. Plus spécifiquement, la sensation tactile était imitée avec un dispositif de stimulation électrique relié à la bobine qui délivrait alors de faibles courants électriques au niveau du cuir chevelu dans la même région que celle de la stimulation active. Un questionnaire d'évaluation des effets secondaires a été rempli par les participants après chaque session de STB (disponible en annexe).

### ***Procédure double-aveugle***

Dans ce paradigme à double insu, les participants et les membres de l'équipe chargés d'administrer la stimulation et de faire des analyses étaient aveugles à la condition de stimulation. En effet, l'ordre des conditions a été déterminé par un membre externe du laboratoire, qui ne participait ni à la collecte ni à l'analyse des données. Les participants savaient toutefois qu'ils recevraient une stimulation placebo à droite lors d'une des deux séances, mais l'ordre des conditions n'a pas été communiqué. Un questionnaire évaluant leur perception sur la stimulation reçue a été rempli par les participants à la fin de la quatrième et de la cinquième visite.

### **Instruments**

Tous les instruments utilisés pour l'étude seront présentés dans la section suivante. Seul le questionnaire d'évaluation du cycle menstruel ne fera pas l'objet d'analyse dans le cadre du présent essai doctoral, dans la mesure où la taille de l'échantillon de participantes est faible. L'ensemble des questionnaires est disponible en annexes, à l'exception des questionnaires MINI et BDI qui sont protégés par des droits d'auteurs.

### ***MINI International Neuropsychiatric Interview***

Lors de la première séance virtuelle, le MINI version 7.0 .0, un entretien diagnostique structuré a été réalisé afin d'explorer les principaux troubles psychiatriques du DSM-5, dont notamment les troubles dépressifs. L'entrevue, d'une durée moyenne de 15 minutes, était composée de

16 modules sous-divisés en plusieurs questions et où le participant était invité à répondre par « oui » ou par « non ». À la fin de chaque module, des boîtes diagnostiques permettaient d'indiquer si les critères diagnostiques étaient atteints. L'entrevue a été menée par un des membres de l'équipe et les informations ont été enregistrées anonymement en ligne via le logiciel *RedCap*. Des propriétés de fiabilité et de validité du MINI version 7.0 .0 similaires à celles du SCID-P (un entretien structuré diagnostique explorant les troubles du DSM-III-R) et du CIDI (un entretien structuré développé par l'Organisation mondiale de la Santé) ont été démontrées (Sheehan et al., 1998).

### ***Beck Depression Inventory-II***

Au début de chaque session et afin de s'assurer de l'absence de symptômes dépressifs, les participants ont rempli le *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* via l'application RedCap. D'une durée comprise entre 3 et 5 minutes, ce questionnaire auto administré comportait 21 groupes d'énoncés. Pour chacun d'eux, le participant était invité à lire plusieurs énoncés et à choisir celui qui décrivait le mieux comment il s'était senti au cours des deux dernières semaines. Un score total compris entre 0 et 63 était ainsi obtenu. Tout participant avec un score supérieur à 11 était exclu. Une revue de littérature incluant 118 études a rapporté une cohérence interne d'environ 0,9 et une fiabilité du retest variant de 0,73 à 0,96 (Wang & Gorenstein, 2013).

### ***Questionnaire d'évaluation du cycle menstruel***

Les changements du niveau d'œstrogène pouvant affecter la plasticité cérébrale, l'excitabilité corticale et la réponse à la SMT (Chung et al., 2019), les participantes de sexe féminin ont rempli un court questionnaire non standardisé. Ce questionnaire de quatre questions portait sur la date de début d'apparition des premières menstruations, la date et la durée du dernier cycle, ainsi que sur la prise de contraceptif oral. Il a permis de déterminer leur phase menstruelle au moment de l'EEG.

### ***Questionnaire d'évaluation des effets secondaires***

À la suite des séances 3, 4 et 5 un court questionnaire non standardisé évaluant les effets secondaires de la STB a été rempli. Les participants devaient évaluer leur niveau de douleur, d'inconfort, la présence de mal de tête, d'acouphènes et d'étourdissement avec une échelle de Likert à 5 points allant de (0) « absent » à (4) « sévère ». Un espace pour tout autre commentaire était également disponible.

### ***Questionnaire d'évaluation du son de la SMT***

À la suite des séances 4 et 5, un court questionnaire non standardisé sur le niveau de son associé à la SMT a été complété. Les participants devaient évaluer l'intensité du clic de SMT avec une échelle de Likert à 10 points allant de (1) « aucun clic de SMT entendu » à (5) « clic de SMT très fort entendu (c'est-à-dire le casque antibruit ne faisait aucune différence pour réduire les clics associés à la SMT) ». Un espace pour tout autre commentaire était également disponible.

### ***Questionnaire d'évaluation des conditions active/placebo***

À la suite des séances 4 et 5, un court questionnaire non standardisé évaluait l'efficacité du placebo chez les participants. Les participants devaient choisir un énoncé parmi des choix de réponse du type « je suis certain d'avoir reçu la stimulation active » ou « je pense avoir reçu la condition active ».

## **Analyse des données**

### ***Participants***

Les résultats du présent essai doctoral incluent 18 participants, alors que la collecte de données fut ralentie pour diverses raisons au fil des dernières années (p. ex. pandémie de COVID-19, travaux d'agrandissement du laboratoire). L'ensemble des informations démographiques sont présentées dans le tableau suivant.

<b>Information</b>	<b>Moyenne (<math>\pm</math> écart-type) /Description</b>
Sexe à la naissance*	Femme, N = 11 Homme, N = 7
Âge	28,61 ans ( $\pm$ 11,50)
Latéralité	Droitier, N = 17 Gaucher, N = 1
Langue maternelle	Français, N = 9 Anglais, N = 5 Espagnol, N = 1 Arabe, N = 1 Chinois, N = 1 Portugais, N = 1
Années d'études	16,69 ans ( $\pm$ 2,32)
Statut d'emploi	Emploi à temps partiel et études, N = 8 Emploi à temps plein, N = 7 Étude à temps plein, N = 2 Emploi à temps partiel, = 1
Statut marital	En couple, N = 11 Célibataire, N = 4 Marié, N = 3
Conditions médicales	Sans condition médicale atypique, N = 16 Syndrome du côlon irritable contrôlé, N = 1 Ménopause contrôlée, N = 1
Médication	Sans-médication, N = 12 Médication pour l'asthme, N = 3 Médication hormonale, N = 2 ** Médication pour conditions multiples incluant cholestérol, pression artérielle et reflux gastriques, N = 1
Café	1 café par jour, N = 7 Moins d'un par jour, N = 6 2 cafés par jour, N = 4 3 cafés par jour, N = 1
Tabac	Non-fumeur, N = 16 Ancien fumeur ayant arrêté depuis plus de 2 ans, N = 2

Drogues récréatives    Sans consommation antérieure, N = 16  
                                  Consommation antérieure mineure de cannabis (absence dans les  
                                  4 semaines précédant l'étude et durant l'étude), N = 2

---

Tableau 3. *Caractéristiques démographiques de la population.*

Légende : \* parmi les 11 participants ayant sélectionnés la réponse « femme » pour l'item « sexe biologique à la naissance », un participant se définit de genre masculin. \*\* Injection de testostérone par semaine depuis 2021, N=1, Œstrogène en lien avec la ménopause, N = 1.

### ***Effets secondaires, son et aveuglement***

D'après les réponses au questionnaire sur les effets secondaires des rencontres 4 et 5, aucun participant n'a rapporté d'étourdissement ou d'acouphènes. De plus, la majorité des participants ne rapportent aucune douleur, inconfort ou mal de tête. En effet, sur une échelle de Likert à 5 points allant de (0) « absent » à (4) « sévère », le niveau moyen de douleur rapportée était de 1.22 (0.36), d'inconfort de 1.38(0.47) et de maux de tête de 1.31(0.48), avec des données manquantes pour deux participants.

Sur une échelle de Likert à 10 points allant de (1) « aucun clic de SMT entendu » à (10) « clic de SMT très fort entendu (c'est-à-dire le casque antibruit ne faisait aucune différence pour réduire les clics associés à la SMT) », la réponse moyenne des participants ayant répondu était de 3.88 (1.68), avec des données manquantes pour trois participants.

En ce qui a trait au niveau d'aveuglement (ou *blinding* en anglais), les données d'un participant se sont avérées manquantes. Pour le reste de l'échantillon, un seul participant rapporte être certain des conditions reçues (c'est-à-dire unilatérale gauche ou bilatérale séquentielle), Toutefois, l'ordre qu'il rapporte ne correspond pas à l'ordre des conditions qu'il a reçu.

### ***Pré-traitement et analyses des PÉS***

Le prétraitement des données a été effectué avec le logiciel Matlab (R2023b, Mathworks, USA), ainsi que les boîtes à outils EEGLAB version 2024. 2 (Delorme et Makeig, 2004) et FastICA2.5 (Hyvärinen & Oja, 2000). Le signal a été nettoyé à l'aide d'une application développée au sein du laboratoire NestLab selon les étapes présentées dans le tableau suivant.

<b>Ordre</b>	<b>Description</b>
Étape 1	Extraction de fenêtres de temps spécifiques (epochs) autour de l'impulsion (-1 à 1 ms)
Étape 2	Correction du niveau de base (-500 à -10 ms)
Étape 3	Suppression de l'artéfact primaire de SMT (-2 à 10 ms)
Étape 4	Retrait automatisé des électrodes bruitées (avec un seuil de 3 écarts-types)
Étape 5	Interpolation des données manquantes
Étape 6	Réduction de la fréquence d'échantillonnage à 1 kHz
Étape 7	Retrait automatisé des epochs bruitées (avec une fluctuation supérieure à 1000 $\mu$ V.)
Étape 8	Suppression des artefacts primaires de SMT tels qu'identifiés avec une analyse par composantes indépendantes (Hyvärinen et al., 2001)
Étape 9	Application d'un filtre <i>bandpass</i> (1-80 Hz) et <i>bandstop</i> (58-52 Hz)
Étape 10	Suppression des artefacts secondaires tels qu'identifiés avec une analyse par composantes indépendantes (Hyvärinen et al., 2001)
Étape 11	Interpolation des données manquantes
Étape 12	Re-référencement du signal à la moyenne
Étape 13	Correction du niveau de base (-1 à 0 ms).

Tableau 4. *Ordre et description des étapes de prétraitement des données.*

Les PÉS à gauche ont été obtenus en faisant la moyenne du signal issu des électrodes suivantes AF3, F3 F1, FC5 et FC1. De manière symétrique, les PÉS à droite ont été obtenus en faisant la moyenne du signal issu des électrodes suivantes AF4, F2, F4, FC2 et FC6. Ces deux régions d'intérêt ont été sélectionnées en incluant les électrodes situées sur la région corticale stimulée et en excluant celles présentant un niveau important de bruit.

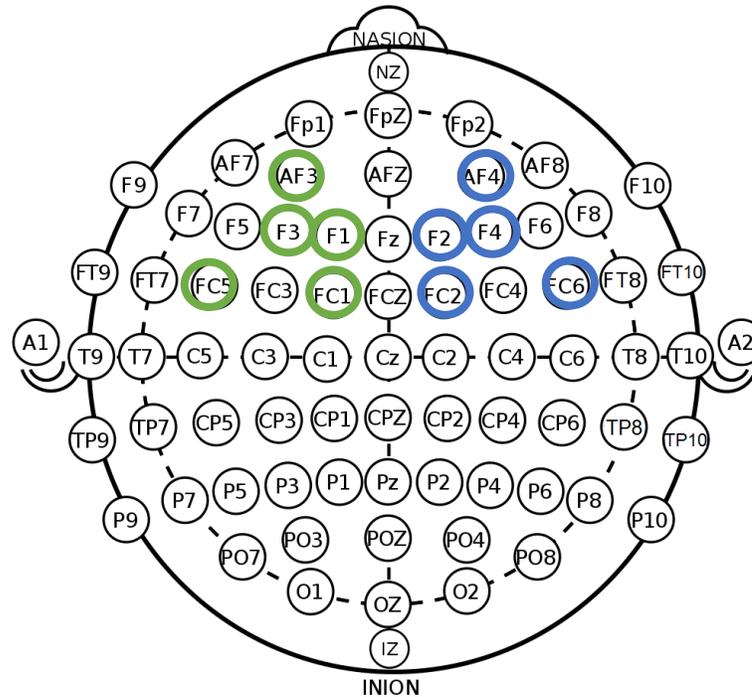


Figure 8. Région d'intérêt pour l'hémisphère gauche et droit.

Légende : les électrodes de la région d'intérêt à gauche sont encerclées en vert et celles de la région d'intérêt à droite en bleu.

Après une inspection visuelle des données et afin de capturer au mieux les pics du signal, les PÉS ont été analysés pour les fenêtres temporelles suivantes : P30 (32-40 ms), N45 (42-50 ms), P60 (55-65 ms), N120 (110-130 ms) et P180 (150-190).

## ***Analyses statistiques***

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R Version 4.0.5 (R Core Team, Vienne, Autriche), l'éditeur RStudio Version 1.4.1106 et du paquet nommé lme4 (Bates et al., 2015). Les PÉS ont été analysés à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour chaque composante d'intérêt (P30, N45, P60, N120 et P200) et chaque latéralité d'intérêt (gauche, droite) avec condition (unilatérale, bilatérale) et temps (pré, post) en facteurs intra-participants.

## **Choix de l'analyse**

L'utilisation de modèles linéaires mixte permet de mesurer les variations d'une variable dépendante (les PÉS) selon deux variables indépendantes (le temps et la condition) en prenant en compte à la fois des effets fixes (l'impact de la STB sur les PÉS) et les effets aléatoires (les variations naturelles entre les participants et entre leurs sessions). En effet, ce type de modèle tient compte de la variation aléatoire des données, puisqu'il existe des différences naturelles entre le signal cérébral de différentes personnes et d'une même personne obtenu à différents moments. Comme les observations ne sont pas indépendantes les unes des autres, il est en effet important de tenir compte de la corrélation naturelle entre ces observations.

Pour les interactions significatives, les différences sont interprétées à l'aide de tests posthoc. Plus précisément, des comparaisons par paires avec ajustement de Tukey sont effectuées afin d'examiner où se situent les différences significatives entre les niveaux des facteurs. En effet, la correction de Tukey permet de comparer toutes les paires de moyennes, tout en contrôlant efficacement l'erreur de type I.

## **CHAPITRE 5**

### **Résultats**

L'objectif était de comparer les changements de PÉS, obtenu avant et après chacune des deux conditions (unilatérale gauche et bilatérale séquentielle). L'objectif a été exploré à l'aide de six modèles linéaires mixtes, soit un modèle pour chaque latéralité d'intérêt (CDLPF gauche et CDLPF droit) et pour chaque composante (P30, N45, P60, N120 et P180).

### **Postulats**

**Normalité des résidus.** Le respect du postulat de normalité des erreurs de prédiction, ou résidus, a été examiné au moyen de tests de Kolmogorov-Smirnov. Ils demeurent tous non significatifs (c'est-à-dire avec un seuil de probabilité  $p$  supérieur à 0,05), ce qui confirme le postulat de normalité.

**Indépendance des résidus.** Le respect du postulat de l'indépendance des résidus a été vérifié avec le test de Durbin-Watson. Ils demeurent tous non significatifs (c'est-à-dire avec un seuil de probabilité  $p$  supérieur à 0,05), ce qui confirme le postulat d'indépendance des résidus.

**Linéarité des résidus.** Le respect du postulat de linéarité des résidus a été évalué à l'aide d'un modèle polynomial de degré 1. Les résultats indiquent que les résidus demeurent non significatifs (c'est-à-dire avec un seuil de probabilité  $p$  supérieur à 0,05). Cela confirme que le postulat de linéarité des résidus est respecté, suggérant ainsi que la relation entre les variables est adéquatement capturée par le modèle linéaire mixte.

**Homoscédasticité des résidus.** Le respect du postulat d'homoscédasticité, ou d'homogénéité de la variance, a été examiné au moyen de tests de Goldfeld-Quandt. Les résultats indiquent que les résidus demeurent non significatifs (c'est-à-dire avec un seuil de probabilité  $p$  supérieur à 0,05) pour toutes les composantes et latéralités, à l'exception de la composante N120 à gauche ( $p = 0,003$ ). Une transformation de Yeo-Johnson a ainsi été effectuée pour la composante N120 au CDLPF gauche. Cette transformation stabilise la variance et normalise les données. Elle est

particulièrement utile lorsque les données contiennent des valeurs négatives, comme pour les PÉS et plus précisément pour la N120.

## **Exposé des résultats**

### ***Effets au niveau du CPFDL gauche***

Les résultats au niveau CPDL gauche pour chaque composante sont présentés dans le tableau suivant. Les résultats significatifs (c'est-à-dire avec un seuil  $p < 0.05$ ) et les proches du seuil (c'est-à-dire avec un seuil proche de  $p < 0.05$ ) obtenus pour les composantes P30, N45 et P60 seront discutés dans les sections suivantes. Les représentations graphiques des résultats non significatifs obtenus pour les composantes N120 et P180 seront ensuite présentés. Les résultats des modèles linéaires mixtes sont présentés dans le Tableau 5, tandis que les courbes des PÉS et les topographies associées sont présentées dans la Figure 9.

	Moy (E.T)	Moy (E.T)	Effet de condition			Effet de temps			Effet condition × temps		
	Unilatérale Pre Post	Bilatérale Pre Post	Test F	p	d	Test F	p	d	Test F	p	d
<b>P30</b>	0.86 (1.8) -0.58 (1.5)	0.07 (1.0) -0.14 (1.0)	F(1,51)=0.29	0.59	0.32	F(1,51)=6.47	<b>0.01*</b>	1.05	F(1,51)=3.62	<b>0.06+</b>	-0.90
<b>N45</b>	0.97 (2.0) -0.43 (1.5)	-0.04 (1.3) -0.11 (1.1)	F(1,51)=1.12	0.29	0.24	F(1,51)=5.20	<b>0.03*</b>	1.02	F(1,51)=4.24	<b>0.04*</b>	-0.97
<b>P60</b>	1.22 (2.3) 0.32 (0.9)	0.01 (1.3) 0.63 (1.3)	F(1,51)=1.86	0.18	0.22	F(1,51)=0.19	0.66	0.65	F(1,51)=5.29	<b>0.03*</b>	-1.08
<b>N120</b>	0.03(1.18) -0.04(1.01)	0.20(0.98) -0.19(0.84)	F(1,51)=0.00	0.95	-0.17	F(1,51)=1.39	0.24	0.09	F(1,51)=0.62	0.43	0.37
<b>P180</b>	2.27 (3.0) 1.99 (3.2)	1.22 (2.0) 0.82 (1.4)	F(1,51)=4.78	<b>0.03*</b>	-0.54	F(1,51)=0.44	0.51	0.13	F(1,51)=0.01	0.91	0.05

Tableau 5. Résultats des modèles linéaires mixtes pour chaque composante au CDLPF gauche.

Légende : le signe « \* » indique un effet significatif d'interaction, avec une valeur de  $p < 0,05$ . Le signe « + » indique un effet d'interaction avec une valeur de  $p < 0,07$ .

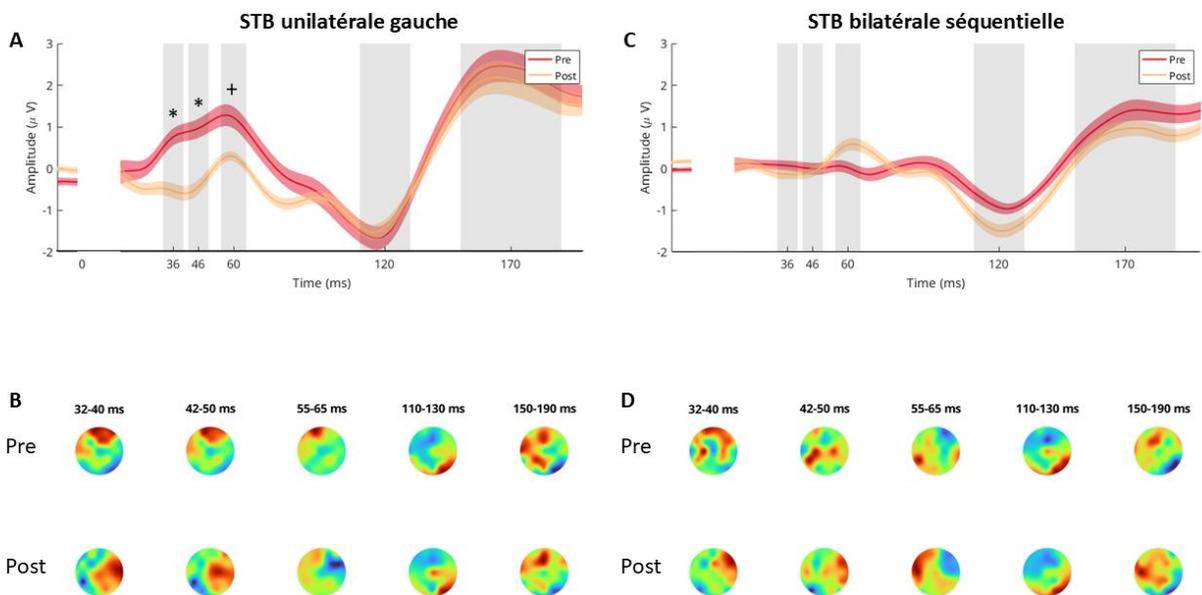


Figure 9. PÉS et topographies pour chaque condition au CDLPF gauche.

Légende : le signe « \* » indique un effet significatif d'interaction, avec une valeur de  $p < 0,05$ . Le signe « + » indique un effet d'interaction avec une valeur de  $p < 0,07$ .

Pour la composante P30, quoique non significatif, les résultats suggèrent une direction d'effet d'interaction entre le temps et la condition :  $F(1,51) = 3.62, p = 0.06, d = -0.90$ , ainsi qu'un effet significatif du temps :  $F(1,51) = 6.47, p = 0.01, d = 1.05$ . En effet, les comparaisons posthoc démontrent une différence significative entre les conditions unilatérales pré et post :  $t(51) = -3.14, p = 0.01, d = -1.05$ . Ainsi, la STB unilatérale gauche diminue significativement l'amplitude de la composante P30 au CDLPF gauche ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 0.86 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.8$ ;  $M_{\text{postUnilatéral}} = 0.07 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.0$ ), contrairement à la STB bilatérale séquentielle ( $M_{\text{preBilatéral}} = -0.58 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.5$ ;  $M_{\text{postBilatéral}} = -0.14 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.0$ ).

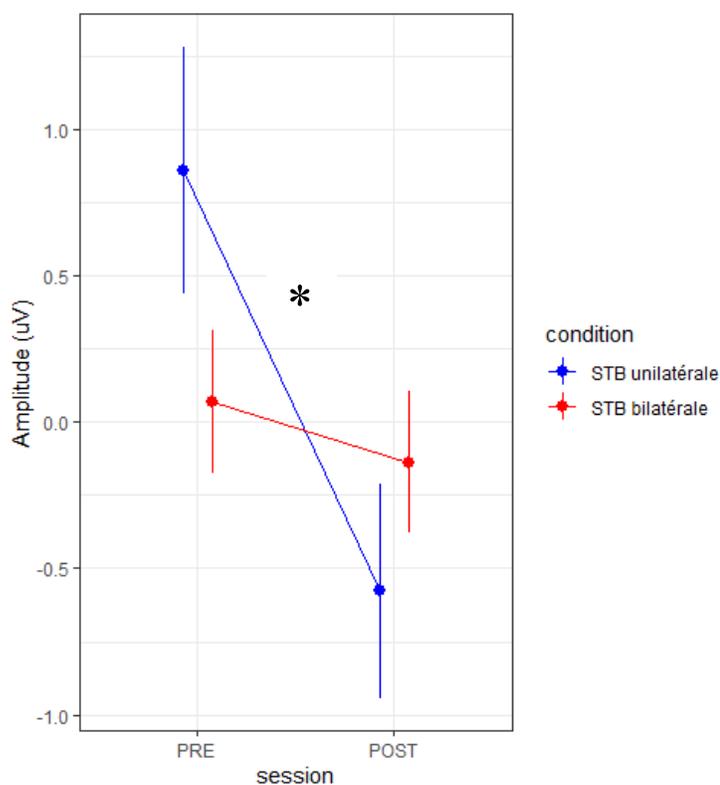


Figure 10. Représentation graphique des PÉS pour la composante P30 au CDLPF gauche.

Pour la composante N45, les résultats démontrent un effet significatif d'interaction entre le temps et la condition :  $F(1,51) = 4.24, p = 0.04, d = -0.97$ . La significativité de cet effet d'interaction semble toutefois s'expliquer par un effet principal de temps pour la condition unilatérale gauche  $t(51) = -3.07, p = 0.02, d = -1.02$ , tandis qu'aucune différence significative n'est obtenue pour la condition bilatérale  $t(51) = -0.16, p = 1.00, d = -0.05$ . Ainsi, la STB unilatérale a significativement augmenté l'amplitude de la composante N45 (c.-à-d. : la rendu plus négative) au CDLPF gauche ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 0.97 \mu\text{V}, \text{É.T} = 2.0; M_{\text{postUnilatéral}} = -0.43 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.5$ ), contrairement à la STB bilatérale séquentielle ( $M_{\text{preBilatéral}} = -0.04 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.3; M_{\text{postBilatéral}} = -0.11 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.1$ ).

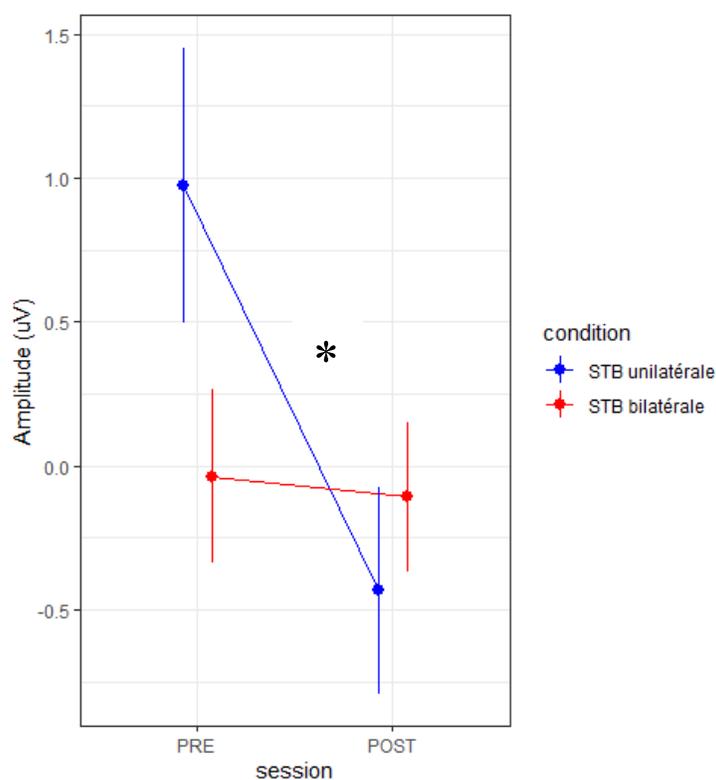


Figure 11. Représentation graphique des PÉS pour la composante N45 au CDLPF gauche.

Pour la composante P60, les résultats démontrent un effet significatif d'interaction entre le temps et la condition :  $F(1,51) = 5.29, p = 0.03, d = -1.08$ . Les comparaisons posthoc n'ont cependant révélé aucune différence statistiquement significative entre les conditions ou les sessions ( $p > 0,05$ ), malgré une interaction globale significative dans le modèle. En effet, ce qui semble être à la source de l'effet d'interaction est une différence près du seuil de signification  $t(51) = 2.59, p = 0.06, d = 0.86$  entre les moyennes au niveau de base pré stimulation ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 1.22 \mu\text{V}, \text{É.T} = 2.3; M_{\text{preBilatéral}} = 0.01 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.3$ ). De plus, un potentiel effet de temps est observée pour la condition unilatérale :  $t(51) = -1.94, p = 0.23, d = -0.65$ . Ainsi, la STB unilatérale gauche pourrait diminuer la P60 au CDLPF gauche, avec un effet près du seuil de signification ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 1.22 \mu\text{V}, \text{É.T} = 2.3; M_{\text{postUnilatéral}} = -0.32 \mu\text{V}, \text{É.T} = 0.9$ ).

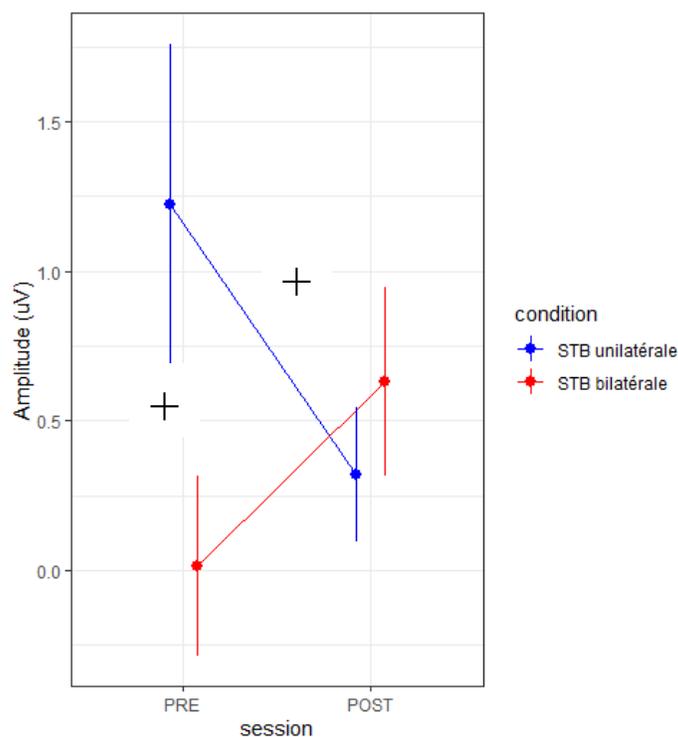
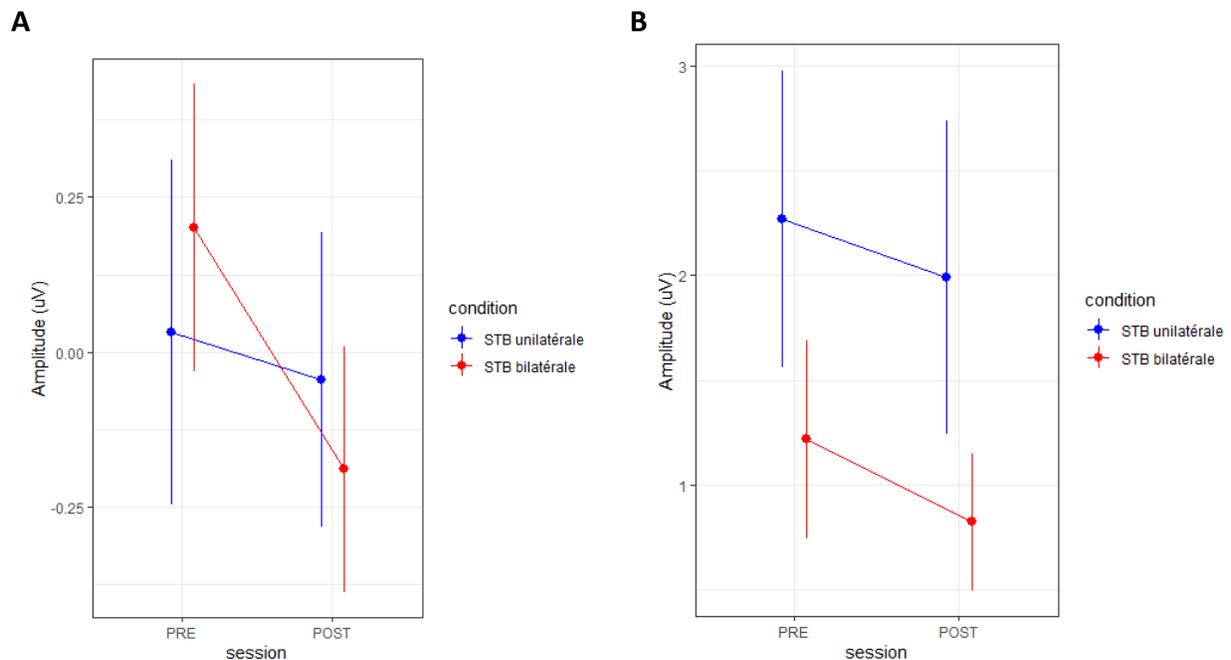


Figure 12. Représentation graphique des PÉS pour la composante P60 au CDLPF gauche.

Aucun effet significatif n'est observé pour les composantes N120 et P180 au CDLPF



gauche, tel que représenté sur la figure suivante.

Figure 13. Représentation graphique des PÉS pour les composantes N120 et P180 au CDLPF gauche.

Légende : (A) Résultat pour la composante N120 et (B) Résultat pour la composante P180.

### ***Effets au niveau du CPFDL droit***

Les résultats au niveau CPDL droit pour chaque composante sont présentés dans le Tableau 6. Des effets non significatifs, mais proches du seuil statistique ( $p < 0,05$ ), ont été observés pour les composantes N45 et P60 et feront l'objet d'une discussion ultérieure. Aucun effet significatif d'interaction entre le temps et la condition ou principal de temps ne sont observés pour les composantes P30, N120 et P180 au CDLPF droit. La Figure 10 présente les courbes de PÉS ainsi que leurs topographies associées

	Moy (E.T)		Effet de condition			Effet de temps			Effet condition × temps		
	Unilatérale Pre Post	Bilatérale Pre Post	Test F	p	d	Test F	p	d	Test F	p	d
<b>P30</b>	0.37 (1.2) 0.18 (1.4)	-0.36 (1.3) 0.01 (0.8)	F(1,51)=4.89	<b>0.03*</b>	-0.21	F(1,51)=0.19	0.67	0.21	F(1,51)=1.78	0.19	-0.63
<b>N45</b>	0.57 (0.8) -0.18 (1.5)	-0.25 (1.7) -0.12 (0.8)	F(1,51)=2.60	0.11	0.06	F(1,51)=1.78	0.19	0.76	F(1,51)=3.51	<b>0.07+</b>	-0.88
<b>P60</b>	0.94 (0.9) 0.20 (1.2)	0.53 (1.5) 0.75 (1.0)	F(1,51)=0.07	0.79	0.50	F(1,51)=0.99	0.32	0.67	F(1,51)=3.48	<b>0.07+</b>	-0.88
<b>N120</b>	-1.4 (1.5) -1.5 (1.5)	-1.30 (1.5) -1.20 (1.5)	F(1,51)=0.63	0.43	0.28	F(1,51)=0.02	0.89	0.12	F(1,51)=0.14	0.71	-0.18
<b>P180</b>	1.36 (2.0) 1.14 (2.0)	1.25 (1.8) 0.87 (1.4)	F(1,51)=0.36	0.55	0.07	F(1,51)=0.05	0.82	0.16	F(1,51)=0.84	0.36	-0.43

Tableau 6. Résultats des modèles linéaires mixtes pour chaque composante au CDLPF droit.

Légende : le signe « \* » indique un effet significatif d'interaction, avec une valeur de  $p < 0,05$ . Le signe « + » indique un effet d'interaction avec une valeur de  $p \leq 0,07$ .

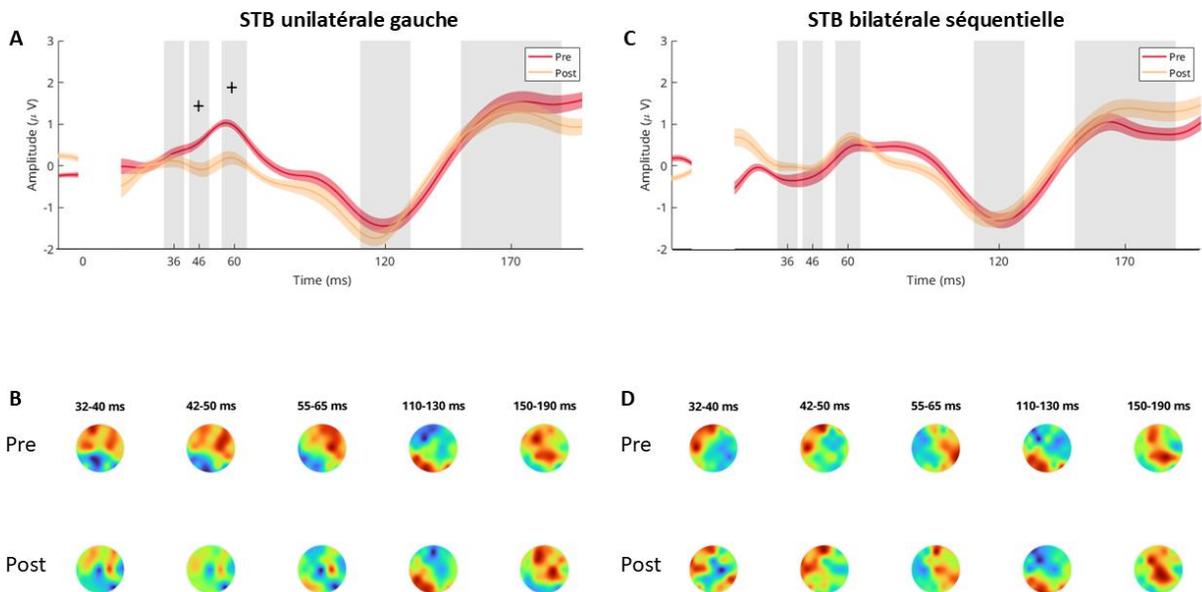


Figure 14. PÉS et topographies pour chaque condition au CDLPF droit

Légende : le signe « \* » indique un effet significatif d'interaction, avec une valeur de  $p < 0,05$ . Le signe « + » indique un effet d'interaction avec une valeur de  $p \leq 0,07$ .

Tout d'abord, aucun effet significatif de temps ou d'interaction n'a été obtenu pour la composante P30 au CDLPF droit.

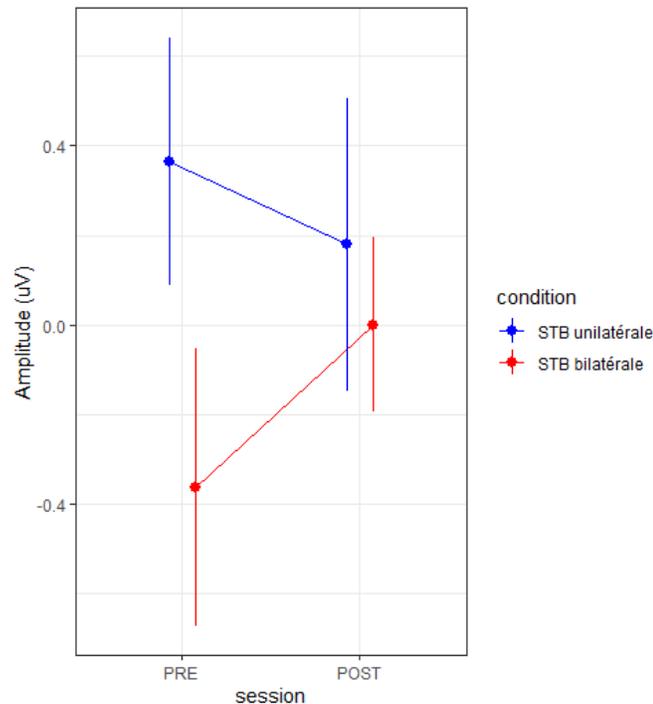


Figure 15. Représentation graphique des PÉS pour la composante P30 au CDLPF droit.

Pour la composante N45, une interaction non significative mais proche du seuil conventionnel a été observée au CDLPF droit,  $F(1, 51) = 3.51, p = 0.07, d = -0.88$ . Les comparaisons posthoc n'ont toutefois révélé aucune différence statistiquement significative entre les conditions ou les sessions ( $p > 0,05$ ), malgré une interaction globale significative dans le modèle. Ici, ce qui semble être à la source de l'effet d'interaction est une différence près du seuil de signification entre les moyennes au niveau de base pré stimulation  $t(51) = 2.46, p = 0.08, d = 0.82$  ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 0.57 \mu\text{V}, \text{É.T} = 0.8$ ;  $M_{\text{preBilatéral}} = -0.25 \mu\text{V}, \text{É.T} = 1.7$ ). De plus, un effet de temps non significatif a été observé pour la condition unilatérale au CDLPF droit ( $t(51) = -2.27, p$

= 0.12,  $d = -0.76$ ). Bien que ce résultat n'atteigne pas le seuil de signification statistique, la direction et la taille de l'effet indiquent une modulation potentielle de la N45 suivant la STB unilatérale gauche. Ainsi, la STB unilatérale gauche pourrait possiblement augmenter la N45 (c.-à-d. la rendre plus négative) au CDLPG droit ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 0.57 \mu\text{V}$ ,  $\text{É.T} = 0.8$ ;  $M_{\text{postUnilatéral}} = -0.18 \mu\text{V}$ ,  $\text{É.T} = 1.5$ ), similairement à l'effet observé au CDLPG gauche. En d'autres termes, la STB unilatérale gauche augmente la N45 à la fois au CDLPG gauche et droit, mais les résultats ne sont significatifs qu'à gauche.

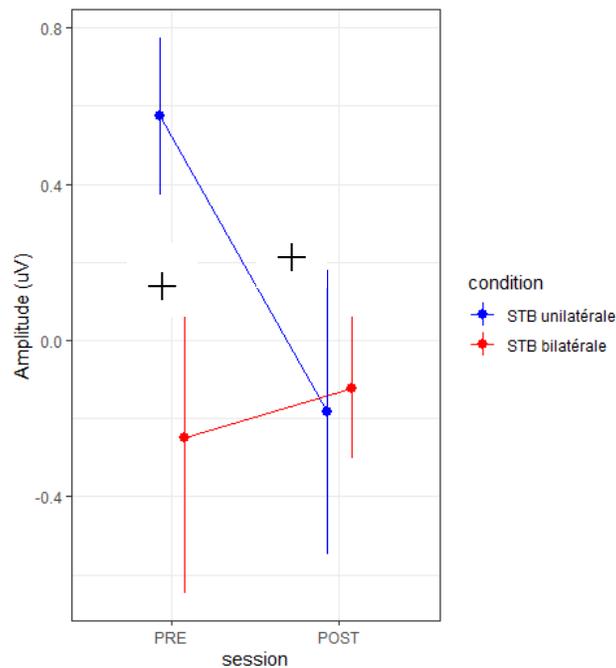


Figure 16. Représentation graphique des PÉS pour la composante N45 au CDLPG droit.

Pour la composante P60, les résultats soulèvent également un possible effet d'interaction au CDLPG droit  $F(1,51) = 3.48, p = 0.07, d = -0.88$ . Ainsi, la STB unilatérale gauche pourrait être associée à une diminution la P60 au CDLPG droit ( $M_{\text{preUnilatéral}} = 0.94 \mu\text{V}$ , É.T = 0.9;  $M_{\text{postUnilatéral}} = 0.20 \mu\text{V}$ , É.T = 1.2), similairement à ce qui est obtenu au CDLPG gauche. En d'autres termes, la STB unilatérale gauche a tendance à diminuer la P60 à la fois au CDLPG gauche et droit, mais les résultats ne sont pas significatifs.

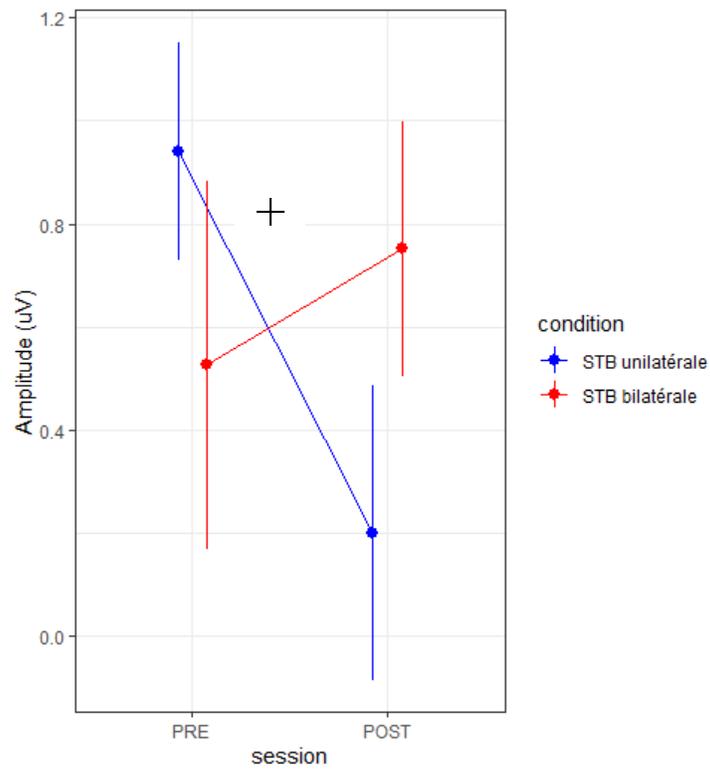


Figure 17. Représentation graphique des PÉS pour la composante P60 au CDLPG droit.

Similairement à ce qui est observé au CDLPF gauche, aucun effet significatif de temps ou d'interaction n'est observé au CDLPF droit pour les composantes N100 et P180.

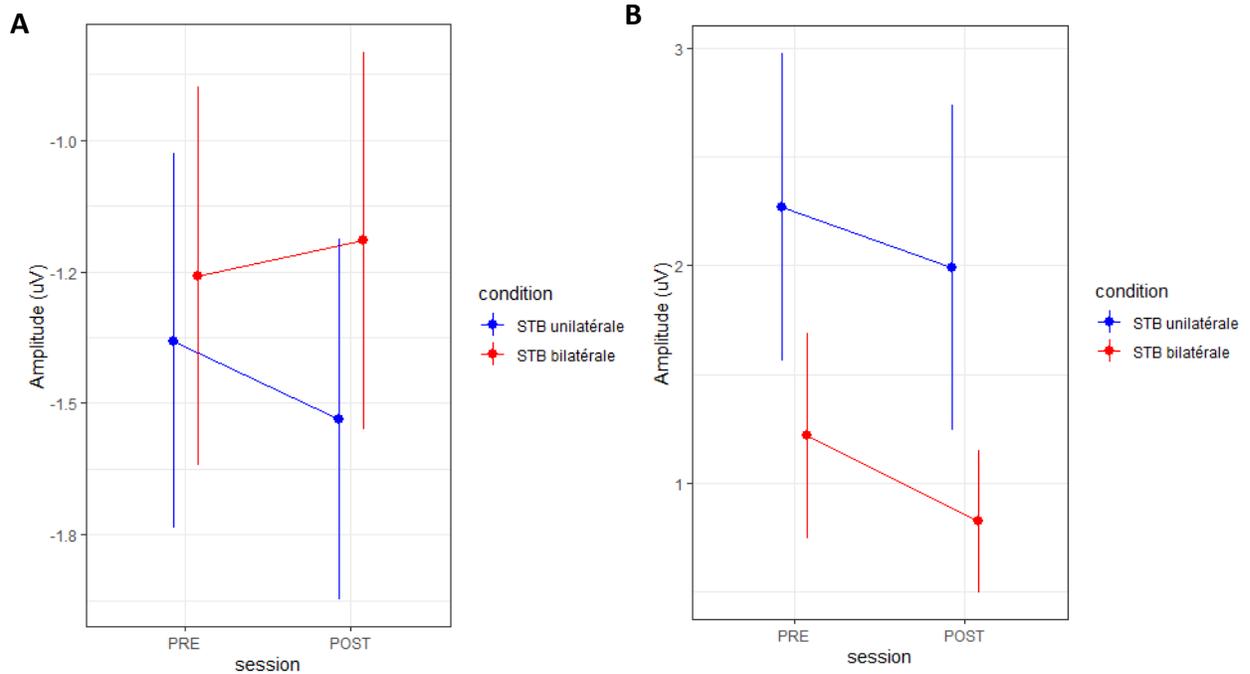


Figure 18. Représentation graphique des PÉS pour les composantes N120 et P180 au CDLPF droit.

Légende : (A) Résultat pour la composante N120 et (B) Résultat pour la composante P180.

## **CHAPITRE 6**

### **Discussion**

Bien que la STB soit reconnue par Santé Canada pour le traitement de la dépression majeure réfractaire à la médication et de plus en plus utilisée, le choix entre les protocoles unilatéraux et bilatéraux séquentiels reste incertain dans la mesure où aucune étude n'a clairement comparé l'efficacité et la tolérance des deux paradigmes (Suppa et al., 2016). De plus, les effets neuronaux de la STB bilatérale séquentielle demeurent incompris puisque, à ce jour, une seule étude à ce jour a comparé son effet à la condition unilatérale (Li et al. 2023). L'objectif de cette étude était donc de comparer les changements neuronaux locaux induits par la STB unilatérale gauche (STBi à gauche) et bilatérale séquentielle (STBc à droite suivie de la STBi à gauche) du CDLPF, mesurés par les PÉS, chez 18 participants en santé. Les résultats suggèrent que la STB unilatérale gauche est associée à (1) une diminution de l'amplitude de la P30 au CDLPF gauche, (2) une augmentation de la N45 au CDLPF gauche ainsi qu'un effet non significatif mais dans la même direction au CDLPF droit, et (3) une diminution de la P60 au CDLPF gauche et droit, avec des valeurs  $p$  proches du seuil de signification statistique. Contrairement à nos hypothèses, la STB bilatérale séquentielle n'a modulé l'amplitude d'aucune composante PÉS, que ce soit au niveau des CDLPF gauche ou droit. Ces résultats suggèrent ainsi que, dans notre échantillon de participants sains, la STB unilatérale gauche a un effet plus marqué sur l'activité locale mesurée au niveau du CDLPF.

### **Effets de la STB unilatérale gauche**

#### ***Effets de la STB unilatérale gauche au CDLPF gauche***

**La composante P30.** À notre connaissance, cette étude est l'une des premières à examiner l'impact de la STB unilatérale gauche sur la composante P30 au niveau du CDLPF gauche. Les résultats obtenus montrent une diminution significative de l'amplitude de la P30 suite à la STB unilatérale gauche, en cohérence avec certaines observations précédentes dans la littérature (Desforges et al., 2022). En effet, bien que la P30 ait été historiquement moins étudiée

en raison de la possible contamination magnétique du signal associée à l'impulsion SMT, des travaux ont mis en lumière son importance en tant qu'indicateur de l'excitabilité corticale locale (Tremblay et al., 2019b). Par exemple, Premoli et al. (2019) ont observé que la prise de XEN1101, un médicament en cours de développement dans le traitement de l'épilepsie, entraînerait une diminution du complexe N15-P30. Plus précisément, le XEN1101 favorise l'ouverture des canaux potassiques, ce qui réduit l'excitabilité neuronale en augmentant la sortie de potassium, entraînant ainsi une hyperpolarisation des neurones. Cette hyperpolarisation des neurones diminue leur probabilité de déclencher des potentiels d'action, réduisant alors l'activité synaptique globale. Dans le contexte moteur, Vernet et al. (2013) ont noté que la réduction des PMÉ (qui témoignent de l'excitabilité corticale) serait corrélée avec une diminution de la P30 après la STBc. Une augmentation de la P30 a aussi été observée chez des patients épileptiques, suggérant ainsi que la P30 pourrait être un marqueur d'hyperexcitabilité auprès de cette population (Julkunen et al., 2013a). Ces éléments suggèrent ainsi que la diminution de la P30 après la STB unilatérale gauche pourrait traduire une réduction de l'excitabilité corticale au niveau du CDLPF gauche, ce qui s'annonce prometteur dans des contextes cliniques.

En effet, la P30 pourrait s'avérer être un biomarqueur précieux pour évaluer l'efficacité des interventions visant à moduler l'activité neuronale. Elle commence d'ailleurs à susciter un intérêt croissant. Par exemple, Eshel et al. (2020) ont rapporté une réduction de l'amplitude de la P30 après un traitement de quatre semaines de SMTr à haute fréquence chez des individus avec dépression, avec une corrélation entre cette réduction et l'amélioration des symptômes dépressifs.

En somme, nos résultats contribuent à enrichir la compréhension des mécanismes sous-jacents à la modulation corticale induite par la STB, en particulier en ce qui concerne les réponses précoces telles que la P30. Ils renforcent l'idée que la P30 peut servir d'indice précieux pour évaluer l'excitabilité corticale et potentiellement le succès des interventions par neuromodulation.

Toutefois, il sera important de répliquer la présente étude auprès d'individus avec dépression afin d'évaluer si la STB unilatérale gauche peut en effet moduler l'amplitude de cette composante auprès de cette population.

**La composante N45.** Les résultats suggèrent une augmentation significative de l'amplitude de la composante N45 après la STB unilatérale gauche au niveau du CDLPF gauche. Cette observation s'aligne avec les travaux de Desforges et al. (2022) qui ont également démontré que la STBi entraînerait une augmentation de l'amplitude de la N45 dans cette région, chez des participants en santé. Cette déflexion négative pourrait refléter des mécanismes d'inhibition, probablement modulés par le neurotransmetteur inhibiteur GABA, en particulier à travers l'activation des récepteurs GABA-A (Farzan et al., 2016; Tremblay et al., 2019b). En effet, l'administration de benzodiazépines, des agonistes des récepteurs GABA-A, a été associée à une augmentation de l'amplitude de la N45 (Premoli et al., 2014). Des substances comme le Lévétiracétam et la Lamotrigine, qui modulent l'excitabilité corticale, montrent également des effets similaires (Premoli et al., 2017). Les résultats indiquent ainsi que l'amplitude de la N45 est augmentée en réponse à des agents qui interagissent avec le système GABA-A, renforcent l'hypothèse selon laquelle la N45 est associée à des mécanismes inhibiteurs.

La modulation de cette composante semble aussi avoir des applications cliniques prometteuses. En effet, une étude canadienne menée sur 30 participants en santé et 30 participants avec une dépression a comparé les PÉS du CDLPF gauche et les symptômes dépressifs tels que mesurés avec diverses échelles cliniques. Les auteurs rapportent alors que l'amplitude de la N45 du CDLPF gauche prédit le statut dépressif avec une sensibilité de 80 %, une spécificité de 73,3 % et une précision de 76,6 % (Voineskos et al., 2018). Au-delà de son rôle de biomarqueur, Strafella et al. (2022) ont tenté de démontrer que la N45 pourrait potentiellement permettre d'évaluer la réponse aux traitements. Ils n'ont cependant pas montré de modifications

significatives de la N45 après 30 sessions de STB unilatérale gauche chez des patients dépressifs. Ces résultats soulignent l'importance de la modulation de la N45 dans le cadre de la dépression et la nécessité d'explorer différents protocoles pour maximiser les effets thérapeutiques.

En somme, la N45 pourrait jouer un rôle central dans le traitement de la dépression, tant comme indicateur de diagnostic que comme cible d'intervention. L'étude des mécanismes sous-jacents à la modulation de cette composante pourrait ouvrir de nouvelles avenues pour le développement de stratégies cliniques plus efficaces, axées sur la restauration de l'équilibre inhibiteur dans le CDPLF de patients dépressifs. Cependant, des études à plus large échelle seront nécessaires pour confirmer ces résultats et les appliquer à des populations cliniques.

**La composante P60.** Les résultats suggèrent une possible diminution de la P60 au CDLPF gauche après la STB unilatérale gauche, ce qui est cohérent avec des études précédentes sur des participants en santé (Desforges et al., 2022). Cela pourrait suggérer une réduction de l'excitabilité corticale dans cette région. La composante P60 reflèterait en effet des mécanismes d'excitation corticale, en impliquant notamment une neurotransmission médiée par les récepteurs NMDA et glutamatergiques (Gordon et al., 2023). Aussi, Belardinelli et al. (2021) ont démontré que le Perampanel, un antagoniste des récepteurs AMPA, réduirait l'amplitude de la P60, indiquant que cette composante est liée à l'activité glutamatergique médiée par les récepteurs AMPA.

Cliniquement, une P60 élevée a été observée dans des populations atteintes de maladies neurologiques, comme la maladie d'Alzheimer (Ferreri et al., 2016), et dans la dépression majeure. En effet, une étude comparant les PÉS de 60 participants a démontré que l'amplitude de la P60 était significativement plus élevée chez les participants avec une dépression comparativement au groupe contrôle (Voineskos et al., 2018). Toutefois, Li et al. (2023) ont quant à eux démontré une réduction de l'amplitude de la P60 chez les personnes avec une

dépression, comparativement à un groupe contrôle, dans une étude avec une plus grande taille d'échantillon (N=83). Bien que plus d'études soient nécessaires afin de comprendre les différences d'amplitude de la P60 entre plusieurs populations, l'utilisation de cette dernière comme biomarqueur de la dépression semble prometteuse.

Ainsi, l'effet non significatif mais proche du seuil, indiquant une réduction de la P60 après la STB unilatérale gauche, pourrait suggérer une diminution de l'excitabilité corticale locale. Cette observation pourrait avoir des implications pour le traitement et le diagnostic de la dépression, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

**Les composantes N120 et P180.** Dans notre étude, aucun effet n'a été observé sur les composantes tardives, notamment la N120 et la P180, après l'application de la STB unilatérale gauche au CDLPF chez des participants en santé.

Il a été suggéré que la N120 pourrait être un marqueur des mécanismes inhibiteurs liés à l'activité GABAergique (Bonnard et al., 2009; Premoli et al., 2014; Rogasch & Fitzgerald, 2013). Plus précisément, la N120 est souvent associée à l'activité des récepteurs GABA-B, dont l'inhibition atteint généralement un pic entre 100 et 150 ms (Fitzgerald et al., 2009). Nos résultats divergent de ceux de plusieurs études antérieures (Chung et al., 2017; Chung et al., 2018), qui rapportaient une augmentation significative de l'amplitude de la N120 après une STB unilatérale gauche chez des participants en santé. Toutefois, notre absence d'effet est en accord avec les conclusions de Desforges et al. (2022) qui n'ont pas observé de modulation notable de la N120 après la STBi du CDLPF gauche, suggérant que certains facteurs individuels ou méthodologiques pourraient influencer la réponse neurophysiologique.

La composante P180 est quant à elle comprise comme un indice d'excitabilité corticale. Des études pharmacologiques ont montré qu'elle était réduite après l'administration de

Lévétiracétam et de Lamotrigine, des substances qui diminuent l'excitabilité neuronale (Premoli et al., 2017). En agissant sur les canaux ioniques, ces molécules influencent ainsi la transmission neuronale et réduisent l'excitabilité excessive observée dans l'épilepsie (Julkunen et al., 2013). Plusieurs études ont rapporté des changements de l'amplitude de la composante P180 suite à la STBi (Casula et al., 2016; Chung et al., 2017; Chung et al., 2018). Les résultats sont toutefois contradictoires quant à la direction de ces modulations. Par exemple, certaines études ont rapporté des augmentations (Chung et al., 2017; Chung et al., 2018), tandis que d'autres ont montré des réductions (Casula et al., 2016), pouvant indiquer une variabilité intersujet importante ou s'expliquant par des différences de paramètres tels que la durée ou l'intensité de stimulation. Dans notre étude, une absence de modulation est observée après la STB unilatérale gauche.

La variabilité de tous ces résultats pourrait possiblement s'expliquer par la sensibilité des composantes tardives comme la N120 et la P180 aux artefacts sensoriels et auditifs induits par la SMT. En effet, la SMT génère un champ magnétique, mais aussi des sons et des sensations au niveau du cuir chevelu qui sont aussi capturés par l'EEG. Ces artefacts peuvent en effet affecter la précision des enregistrements rendre plus difficile la distinction entre la réponse corticale et lesdites celle évoquée par la stimulation (Braack et al., 2015). Même en utilisant des techniques de minimisation des artefacts (ex. : bruit blanc, insertion d'une couche de mousse entre la bobine et le cuir chevelu), il est impossible de les éliminer complètement (Ferreri et al., 2011; Rogasch & Fitzgerald, 2013). La N120 et la P180, particulièrement sensibles aux artefacts sensoriels, peuvent donc être perturbées. Cette sensibilité accrue peut également être influencée par des variations individuelles dans la perception sensorielle et la tolérance aux stimuli auditifs, ce qui contribue à la variabilité intersujet (Rogasch et al., 2014). Par conséquent, bien que la SMT soit un outil puissant pour explorer la neurophysiologie, l'interprétation des résultats pour les composantes tardives doit tenir compte de ces limitations méthodologiques.

### ***Effets de la STB unilatérale gauche au CDLPF droit***

Dans la présente étude, nous n'avons observé aucun changement significatif des composantes P30, N120 et P180 au niveau du CDLPF droit après la stimulation par STB unilatérale gauche. En revanche, une augmentation de la composante N45 et une diminution de la composante P60 ont été observées, des effets qui, bien que non significatifs, suivent une direction similaire à celle observée au CDLPF gauche. Ces résultats valident notre hypothèse initiale selon laquelle les effets de la STB unilatérale gauche sur le CDLPF droit seraient limités, une conclusion renforcée par l'absence de précédentes études en PÉS sur ce sujet. L'absence de résultats significatifs pourrait s'expliquer par des aspects méthodologiques de notre étude. En effet, l'enregistrement des PÉS a été effectué successivement à gauche puis à droite, ce qui pourrait avoir atténué l'effet, en raison du délai écoulé entre la stimulation STB et la mesure SMT-EEG. Un contrebalancement des enregistrements des PÉS entre les hémisphères aurait permis de réduire ce biais potentiel. Cependant, Chung et al. (2018) ont démontré que des effets mesurables peuvent être observés à différents moments temporels jusqu'à 30 minutes après la stimulation, période durant laquelle nous aurions dû capter d'éventuels effets.

Les résultats obtenus soulèvent aussi la question de l'influence locale par rapport aux effets distaux de la stimulation. Plusieurs travaux en neuro-imagerie se sont intéressés aux effets globaux de la STB, en utilisant notamment la tomographie par émission de positrons, voir la revue de Tremblay et al. (2020). Par exemple, une étude en tomographie par émission de positons utilisant le fluorodésoxyglucose a démontré que la STBi unilatérale gauche induit une modulation de l'activité de multiples régions distales, soit une diminution de la concentration de glucose dans le cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal médial, ainsi qu'une augmentation de la concentration de glucose dans les cortex temporaux bilatéraux (Li et al. 2018). Ainsi, nos résultats suggèrent des effets non significatifs mais proches du seuil pour la modulation de la N45

et de la P60 au niveau du CDLPF droit suite à la STB unilatérale gauche, ce qui pourrait indiquer que la STB unilatérale gauche influence également l'activité de régions interconnectées, telles que le CDLPF droit. Il est aussi possible que ladite stimulation produise des effets sur l'activité de certaines régions cérébrales plus éloignées, au-delà de celle mesurée dans notre étude via les PÉS du CDLPF droit, qui n'ont pu être capturés par nos analyses basées sur des régions d'intérêt.

En somme, nos résultats mettent en évidence la complexité des effets de la TBS unilatérale gauche sur le CDLPF droit, soulignant la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents.

### **Effets de la STB bilatérale séquentielle**

Aucun effet significatif n'est observé suite à la STB bilatérale séquentielle, tant au niveau du CDLPF gauche qu'au niveau du CDLPF droit. Ces résultats sont surprenants, car nous n'observons pas les mêmes effets qu'après la STB unilatérale gauche au niveau du CDLPF gauche, mais aussi, car la littérature rapporte des effets cliniques significatifs associés à la STB bilatérale. Ces observations seront discutées en détail.

Tout d'abord, une seule étude à ce jour n'a évalué l'effet de la TBS bilatérale séquentielle sur des marqueurs de SMT-EEG. Dans leur étude, Dhimi et al. (2019) ont démontré que 10 séances de STB bilatérale séquentielle ont entraîné une réduction significative ( $p < 0,001$ ) des symptômes dépressifs chez des adolescents et tels que mesurés par l'échelle *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD-17). Ils ont aussi observé une augmentation de la N45 après un traitement STB bilatéral séquentiel chez des adolescents. La différence entre, d'une part, la présence d'effets cliniques significatifs ainsi que de changements de la N45 et, d'autre part l'absence de modification locale suggérée par nos résultats pourrait possiblement s'expliquer par des différences méthodologiques. En effet, Dhimi et al. ont administré 1800 impulsions, tandis que la présente étude n'en administrait que 600. Cette variation du nombre d'impulsions

n'explique cependant pas nécessairement les résultats observés, dans la mesure où aucune différence significative n'est observée entre plusieurs doses de STBi au CDLPF gauche, soit 600, 1200 et 1800 impulsions chez des participants contrôles (Desforges et al., 2022). Il est aussi peu probable que la différence de tranches d'âge étudiée (16-24 ans *versus* 18-55 ans dans la présente étude) soit à la source de l'incohérence des résultats dans la mesure ou l'âge moyen des participants est finalement relativement similaire (20,9 ans *versus* 28,61 ans dans la présente étude).

Une première hypothèse plus plausible serait celle des différences dans le nombre de séances de STB. En effet, Dhami et al. ont observé des effets cliniques significatifs chez des patients dépressifs après 10 sessions, administrées sur deux semaines, tandis que notre étude, sur des participants en santé, ne rapporte pas de résultats significatifs après seulement une session de STB bilatérale. Plus de sessions sont ainsi peut-être nécessaires afin d'observer des effets mesurables par les PÉS. Il est aussi possible que certaines différences corticales soient présentes entre des participants en santé et des participants dépressifs, soulignant l'importance de poursuivre la présente question de recherche auprès d'une population clinique.

De plus, il est possible que l'interaction entre les stimulations opposées intermittente (CDLPF gauche et continue au CDLPF droit) neutralise les effets sur un plan local, mais qu'elle ait des effets sur un plan distal, via des mécanismes de connectivités entre plusieurs régions. Des études en IRM fonctionnelle ont par exemple démontré que la SMT pouvait induire des changements significatifs dans la connectivité fonctionnelle entre le CDLPF et le cortex cingulaire antérieur sous-génual (Schiena et al., 2021; Struckmann et al., 2022). Des résultats similaires ont aussi été démontrés en SMT-EEG via les PÉS. En effet, Hadas et al. (2019) ont observé une diminution de la connectivité entre le CDLPF gauche et le cortex cingulaire subgénual chez des personnes ayant une dépression suite à un traitement par SMTr. Une étude en

tomographie par émission de positons utilisant le fluorodésoxyglucose pour comparer la STB unilatérale gauche, unilatérale droite, bilatérale séquentielle et placebo a également démontré des effets distaux de la stimulation bilatérale du CDLPF. Li et al. (2018) ont en effet démontré une augmentation de l'activité dans les cortex temporaux droit et gauche suite à la STB bilatérale séquentielle, suggérant à nouveau de possibles effets en dehors de la zone stimulée. Plus d'études sont ainsi nécessaires pour comprendre les effets sur la connectivité entre le CDLPF et plusieurs régions, et ainsi mieux cerner les mécanismes thérapeutiques. Il est notamment possible que les effets antidépresseurs observés cliniquement ne s'expliquent pas par des changements locaux dans le CDLPF, mais plutôt par des modifications fonctionnelles dans des circuits neuronaux plus larges.

En conclusion, l'absence d'effets significatifs suite à STB bilatérale séquentielle dans notre étude soulève des questions quant aux différences méthodologiques et cliniques par rapport à la littérature existante. Bien que plusieurs études démontrent que la STB bilatérale séquentielle auraient des effets antidépresseurs significatif sur le plan clinique, voir la revue de Lefaucheur et al. (2020), notre étude, se concentrant sur une seule session avec un échantillon de participants en santé, n'a pas permis d'observer des modifications de PÉS au niveau des CDLPF. Des protocoles d'intervention plus longs pourraient donc être nécessaires pour évaluer les effets de la STB bilatérale. Par ailleurs, la possibilité que des différences neuronales entre les populations cliniques et en santé mérite d'être davantage explorée, tout comme la connectivité fonctionnelle entre différentes régions cérébrales. Ces résultats appellent donc à une investigation plus approfondie afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la STB bilatérale séquentielle.

## **Forces et limites de l'étude.**

Notre étude figure parmi les premières à évaluer la STB bilatérale séquentielle sur le plan neurophysiologique avec la SMT-EEG. Bien que des effets cliniques de cette intervention aient été rapportés dans la littérature (voir la revue de littérature de Lefaucheur et al. 2020), peu d'études ont examiné les impacts au niveau neurophysiologique. À notre connaissance, notre recherche est en effet la première à se concentrer étudier les effets de la STB bilatérale séquentielle sur les PÉS. L'emploi des PÉS permet effectivement d'obtenir des données neurophysiologiques précises et fiables (Chung et al., 2015; Rogasch & Fitzgerald, 2013), et constitue un point de départ essentiel pour des études futures visant à approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents à la STB bilatérale et à évaluer son efficacité clinique. Bien que les PÉS soient reconnus comme des outils de mesures efficaces (Tremblay et al., 2019b), ils sont assujettis à divers artefacts. L'utilisation d'un outil de visualisation des PÉS en temps réel lors de la collecte de données, tel que celui proposé par Casarotto et al. (2022), aurait possiblement permis de détecter certains artefacts magnétiques, musculaires, etc., et de les ajuster avant de procéder à l'acquisition des données.

Une seconde force de l'étude réside dans la rigueur de sa méthodologie ainsi que l'utilisation de matériel à la fine pointe de la technologie. En effet, l'étude adopte un design intra-sujets en double aveugle. Les conditions ont été administrées selon une procédure rigoureuse visant à assurer un double aveugle : ni les participants ni les expérimentateurs ne connaissaient la condition reçue. Toutefois, comme aucun questionnaire n'a été administré pour vérifier l'aveuglement chez les expérimentateurs, ce double aveugle n'a pu être quantifié de façon formelle. Plus précisément, le récent système STB dont dispose notre laboratoire permet d'effectuer des stimulations à l'aveugle. En effet, les participants ont reçu une STBc du CDLPF gauche étant soit active soit placebo, suivi par une STBi du CDLPF gauche. Afin que les

conditions active ou placebo soient administrées à l'aveugle, un membre externe du laboratoire a généré des codes de chiffres pour chaque condition et de manière contrebalancée entre les participants. L'administrateur devait alors simplement entrer le code du participant dans l'interface de stimulation, sans savoir de quelle condition il s'agissait. L'aveuglement des participants à la condition reçue a aussi été possible grâce au masquage de la sensation de SMT via une stimulation électrique du CDLPF droit envoyée simultanément avec la STB via la bobine B65 placebo/active. De plus la précision du site de stimulation a été rendue possible grâce à la neuronavigation stéréotaxique, qui détectait la position du participant dans l'environnement et l'orientation de bobine à l'aide de capteurs 3D et d'une caméra infrarouge. Ce système a également permis de localiser les sites de stimulation avec une grande précision, en combinant l'emplacement du participant et de la bobine avec les données d'IRM propres à chaque participant, plutôt que d'utiliser un modèle standard de cerveau humain.

Enfin, une limite de notre étude est le nombre de participant. En effet, le faible nombre de participants (N=18) pourrait limiter la généralisation de nos résultats et réduire notre capacité à détecter des effets significatifs. La collecte de données fut ralentie pour diverses raisons au fil des dernières années (p. ex. pandémie de COVID-19, travaux d'agrandissement du laboratoire). Nous soulignons cependant la diversité de notre échantillon, incluant des participants aux profils variés en termes d'âge, de langue, de sexe et de latéralité. Cette hétérogénéité permet d'explorer les effets de la STB dans un contexte plus représentatif de la population générale, augmentant ainsi la validité externe des résultats. En effet, l'inclusion d'un participant transgenre, ainsi que d'un participant gaucher contribue à une meilleure représentation de ces profils souvent sous-représentés dans les études neurophysiologiques. Toutefois, dans un échantillon de petite taille, une telle hétérogénéité peut aussi limiter la capacité à tirer des conclusions généralisables pour des sous-groupes spécifiques.

## **Directions futures**

À la lumière des résultats obtenus dans cette étude, plusieurs avenues de recherche se dessinent pour approfondir notre compréhension des effets de la STB sur l'activité corticale préfrontale. Il serait tout d'abord essentiel d'évaluer les effets de la STB unilatérale gauche et bilatérale séquentielle chez des participants avec dépression majeure. Bien que nos résultats suggèrent que seule la STB unilatérale influence significativement PÉS du CDLPF, il n'est pas exclu que ces résultats diffèrent sur une population clinique. Il serait également pertinent d'évaluer l'effet de plusieurs sessions de STB, dans la mesure où une seule ne permet pas de modifier à long terme l'activité corticale via des mécanismes de plasticité cérébrale. À cet égard, un essai clinique est déjà en cours au sein de notre laboratoire. Plus précisément, des participants avec dépression sont aléatoirement assignés à recevoir soit la STB unilatérale gauche, soit de la STB bilatérale séquentielle, administrée cinq jours par semaine pendant 4 à 6 semaines. Les participants entrent ensuite dans une phase de maintenance flexible de 6 mois, durant laquelle le traitement par STB est délivré à une fréquence décroissante en fonction de l'atténuation des symptômes. Plusieurs évaluations cliniques, ainsi que des biomarqueurs neuro-imagerie et neurophysiologiques, seront collectés pour étudier la réponse au traitement et les biomarqueurs associés (Watson et al., 2023). Plus précisément, des mesures de SMT-EEG sont effectuées avant et après la première et dernière session de TBS, ce qui nous permettra de comparer les résultats de la session 1 avec l'étude présentée dans le présent essai, et également d'évaluer les effets à long terme des deux traitements sur l'activité des CDLPF.

Au-delà de cet essai clinique, une meilleure compréhension des mécanismes de fonctionnement de la STB unilatérale et bilatérale sur des participants en santé demeure une priorité. Bien que nos résultats ne soulèvent pas d'effet neurophysiologique de la STB bilatérale séquentielle, il est important de répliquer ces résultats sur un plus grand échantillon. Il pourrait

également être intéressant d'étudier les effets neurophysiologiques au-delà des PÉS obtenus localement. Par exemple, l'utilisation de mesures de connectivité fonctionnelle dynamique, telles que proposées par Hadas et al.(2019) pourrait permettre d'étudier la propagation du signal entre les CDLPF droit et gauche. En enregistrant l'activité EEG après la STB unilatérale gauche ou bilatérale séquentielle, cette approche permettrait de mesurer la manière dont les signaux se propagent et s'influencent réciproquement entre les deux hémisphères. L'utilisation de ces méthodes permettrait d'obtenir des informations plus fines sur les dynamiques de connectivité fonctionnelle et de mieux comprendre les effets de la STB sur le CDPLF. Une analyse complémentaire pourrait consister à examiner l'effet global de la stimulation sur l'ensemble des composantes temporelles des PÉS, plutôt que d'étudier chaque composante indépendamment. Cela permettrait d'identifier des tendances globales ou des changements systématiques dans les réponses corticales après la stimulation, en prenant en compte les effets interconnectés entre différentes composantes EEG, et ainsi mieux comprendre les effets combinés et séquentiels de la stimulation sur l'activité cérébrale.

## **CHAPITRE 7**

### **Conclusion**

La dépression est un trouble de santé mentale caractérisé par une profonde tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir et une altération significative du fonctionnement quotidien. La symptomatologie, l'épidémiologie et l'étiologie ont été présentées. Comme discuté, bien que plusieurs traitements soient disponibles, la prévalence estimée de la dépression résistante au traitement pharmacologique serait de 30 % en Amérique du Nord (Zhdanova et al., 2021). Parmi les traitements prometteurs la STB, une nouvelle forme de SMTr a été décrite, et notamment les protocoles intermittent (STBi) et continu (STBc) respectivement associés à une excitation et une inhibition des neurones de la région stimulée, soit le CDLPF dans le cadre du traitement de la dépression. Le présent essai doctoral a ainsi pour objectif de comparer la STBi du CDLPF gauche (appelé STB unilatérale gauche) et la STBc du CDLPF droit suivi par la STBi du CDLPF gauche (appelée STB bilatérale séquentielle), via des mesures physiologiques. La combinaison de la SMT et de l'EEG (SMT-EEG) a permis d'évaluer directement l'activité corticale des régions stimulées, soient les CDLPF gauche et droite.

Les résultats obtenus chez 18 participants démontrent que seule la STB unilatérale gauche a modulé l'activité locale du CDLPF, tandis qu'aucune modulation n'a été obtenue suite à la STB bilatérale séquentielle. Plus précisément, nous avons observé une diminution de la P30 au CDLPF gauche, suggérant une diminution de l'excitation corticale après la STB unilatérale gauche. Les résultats montrent également une augmentation de la N45 au CDLPF gauche, ce qui pourrait refléter une augmentation de l'inhibition GABAergique (liée aux récepteurs GABA-A). Un effet non significatif mais proche du seuil a aussi été observé pour le CDLPF droit. Enfin, une diminution de la P60 aux CDLPF gauche et droit a été observée après la STB unilatérale gauche, bien que cet effet ne soit pas statistiquement significatif, ce qui pourrait indiquer une diminution de l'activité corticale médiée par le système glutamatergique. Ainsi, cette diminution de l'excitabilité corticale pairée à une augmentation de l'inhibition suggère que la STB unilatérale

gauche a un effet modulateur sur la balance de l'excitation et de l'inhibition au niveau des cortex préfrontal dorsolatéraux. Une telle modulation locale de l'activité corticale n'a pas été observée suite à la STB bilatérale, suggérant de possibles mécanismes d'action distincts.

Notre étude est l'une des premières à examiner les effets physiologiques de la STB bilatérale séquentielle à l'aide des PÉS, offrant des données neurophysiologiques précises. La méthodologie rigoureuse et l'utilisation de technologies avancées sont des atouts majeurs de cette étude. Cependant, la taille de l'échantillon limite la portée des résultats, même si sa diversité de l'échantillon améliore la validité externe. Plusieurs pistes de recherche futures ont été proposées, notamment l'augmentation de la taille de l'échantillon et l'utilisation d'outils en temps réel pour la détection des artéfacts. Notre laboratoire œuvre également déjà à explorer cette question de recherche chez des participants avec une dépression. Nous espérons que les résultats susmentionnés contribueront à guider les études ultérieures et permettront d'approfondir la compréhension des mécanismes physiologiques de la STB, renforçant ainsi son efficacité dans le traitement de la dépression, trouble dont souffriraient 280 millions de personnes selon l'Organisation mondiale de la santé.

## Références

- Aaronson, S. T., Carpenter, L. L., Conway, C. R., Reimherr, F. W., Lisanby, S. H., Schwartz, T. L., Moreno, F. A., Dunner, D. L., Lesem, M. D., Thompson, P. M., Husain, M., Vine, C. J., Banov, M. D., Bernstein, L. P., Lehman, R. B., Brannon, G. E., Keepers, G. A., O'Reardon, J. P., Rudolph, R. L., & Bunker, M. (2013). Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: Acute and chronic effects. *Brain Stimulation*, *6*(4), 631–640. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.013>
- American Psychiatric Association. (1990). The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. *Convulsive Therapy*, *6*(2), 85–120.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed. text revision). American Psychiatric Publishing.
- Baeken, C., Lefaucheur, J. P., & Van Schuerbeek, P. (2017). The impact of accelerated high frequency rTMS on brain neurochemicals in treatment-resistant depression: Insights from 1H MR spectroscopy. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1664–1672. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.243>
- Baeken, C., Marinazzo, D., Everaert, H., Wu, G. R., Van Hove, C., Audenaert, K., Goethals, I., De Vos, F., Peremans, K., & De Raedt, R. (2015). The impact of accelerated HF-rTMS on the subgenual anterior cingulate cortex in refractory unipolar major depression: Insights from 18FDG PET brain imaging. *Brain Stimulation*, *8*(4), 808–815. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.415>
- Baldwin, D., Woods, R., Lawson, R., & Taylor, D. (2011). Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: Systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *342*(7798), 637. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1199>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985a). Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*, *325*(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985b). Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*, *325*(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Barth, J., Munder, T., Gerger, H., Nüesch, E., Trelle, S., Znoj, H., Jüni, P., & Cuijpers, P. (2013). Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, *10*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001454>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. M., & Walker, S. C. (2015). Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software*, *67*(1). <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression* (Guilford P).
- Belardinelli, P., König, F., Liang, C., Premoli, I., Desideri, D., Müller-Dahlhaus, F., Gordon, P. C., Zipser, C., Zrenner, C., & Ziemann, U. (2021). TMS-EEG signatures of glutamatergic neurotransmission in human cortex. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87533-z>
- Bell, C., Abrams, J., & Nutt, D. (2001). Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 178, Issue MAY, pp. 399–405). <https://doi.org/10.1192/bjp.178.5.399>
- Bell, I. R., Schwartz, G. E., Hardin, E. E., Baldwin, C. M., & Kline, J. P. (1998). Differential resting quantitative electroencephalographic alpha patterns in women with environmental

- chemical intolerance, depressives, and normals. *Biological Psychiatry*, 43(5), 376–388. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00245-X)
- Berlim, M. T., McGirr, A., Rodrigues dos Santos, N., Tremblay, S., & Martins, R. (2017). Efficacy and acceptability of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*.
- Berlim, M. T., Van Den Eynde, F., & Jeff Daskalakis, Z. (2013). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 38, Issue 4, pp. 543–551). <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
- Bewernick, B. H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Lemke, M., Cooper-Mahkorn, D., Cohen, M. X., Brockmann, H., Lenartz, D., Sturm, V., & Schlaepfer, T. E. (2010). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, 67(2), 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013>
- Biermann, L., Wunram, H. L., Pokorny, L., Breiting, E., Großheinrich, N., Jarczok, T. A., & Bender, S. (2022). Changes in the TMS-evoked potential N100 in the dorsolateral prefrontal cortex as a function of depression severity in adolescents. *Journal of Neural Transmission*, 129(11), 1339–1352. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02539-9>
- Binnie, C. D. (2000). Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review. *Seizure*, 9(3), 161–169. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0354>
- Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., Thorpe, K. E., McClintock, S. M., Konstantinou, G. N., Lee, H. H., Nestor, S. M., Noda, Y., Rajji, T. K., Trevizol, A. P., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2022). Effectiveness of Standard Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation vs Bilateral Theta Burst Stimulation in Older Adults with Depression: The FOUR-D Randomized Noninferiority Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(11), 1065–1073. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2862>
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2018a). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 391(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2018b). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 391(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Bonnard, M., Spieser, L., Meziane, H. B., De Graaf, J. B., & Pailhous, J. (2009). Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: Direct evidence from combined TMS-EEG. *European Journal of Neuroscience*, 30(5), 913–923. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06864.x>
- Borell-Carrió, F., Suchman, A. L., & Epstein, R. M. (2004). The biopsychosocial model 25 years later: Principles, practice, and scientific inquiry. In *Annals of Family Medicine* (Vol. 2, Issue 6, pp. 576–582). <https://doi.org/10.1370/afm.245>
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment

- of major depressive episodes a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(2), 143–152. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
- Caetano, S. C., Hatch, J. P., Brambilla, P., Sassi, R. B., Nicoletti, M., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 132(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.08.002>
- Capocchi, G., Zampolini, M., & Larson, J. (1992). Theta burst stimulation is optimal for induction of LTP at both apical and basal dendritic synapses on hippocampal CA1 neurons. *Brain Research*, 591(2), 332–336. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91715-Q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91715-Q)
- Casarotto, S., Fecchio, M., Rosanova, M., Varone, G., D'Ambrosio, S., Sarasso, S., Pigorini, A., Russo, S., Comanducci, A., Ilmoniemi, R. J., & Massimini, M. (2022). The rt-TEP tool: real-time visualization of TMS-Evoked Potentials to maximize cortical activation and minimize artifacts. *Journal of Neuroscience Methods*, 370(January), 109486. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2022.109486>
- Cash, R. F. H., Noda, Y., Zomorodi, R., Radhu, N., Farzan, F., Rajji, T. K., Fitzgerald, P. B., Chen, R., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2017). Characterization of Glutamatergic and GABA A-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 502–511. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.133>
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). *Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits*. 167, 509–527.
- Casula, E. P., Pellicciari, M. C., Ponzio, V., Stampanoni Bassi, M., Veniero, D., Caltagirone, C., & Koch, G. (2016). Cerebellar theta burst stimulation modulates the neural activity of interconnected parietal and motor areas. *Scientific Reports*, 6(October), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep36191>
- Chen, L., Thomas, E. H. X., Kaewpijit, P., Miljevic, A., Hughes, R., Hahn, L., Kato, Y., Gill, S., Clarke, P., Ng, F., Paterson, T., Giam, A., Sarma, S., Hoy, K. E., Galletly, C., & Fitzgerald, P. B. (2021). Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: A randomised controlled trial. *Brain Stimulation*, 14(5), 1095–1105. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.07.018>
- Chouinard, P. A., Van Der Werf, Y. D., Leonard, G., & Paus, T. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *Journal of Neurophysiology*, 90(2), 1071–1083. <https://doi.org/10.1152/jn.01105.2002>
- Chu, H. Te, Cheng, C. M., Liang, C. S., Chang, W. H., Juan, C. H., Huang, Y. Z., Jeng, J. S., Bai, Y. M., Tsai, S. J., Chen, M. H., & Li, C. T. (2020). Efficacy and tolerability of theta-burst stimulation for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110168>
- Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Theta-burst stimulation: A new form of tms treatment for depression? *Depression and Anxiety*, 32(3), 182–192. <https://doi.org/10.1002/da.22335>
- Chung, S. W., Lewis, B. P., Rogasch, N. C., Saeki, T., Thomson, R. H., Hoy, K. E., Bailey, N. W., & Fitzgerald, P. B. (2017). Demonstration of short-term plasticity in the dorsolateral

- prefrontal cortex with theta burst stimulation: A TMS-EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1117–1126. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.005>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Measuring brain stimulation induced changes in cortical properties using TMS-EEG. *Brain Stimulation*, 8(6), 1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2018). The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimulation*, 11(3), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.002>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Sullivan, C. M., Cash, R. F. H., & Fitzgerald, P. B. (2017). Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Human Brain Mapping*, 39(2), 783–802. <https://doi.org/10.1002/hbm.23882>
- Chung, S. W., Sullivan, C. M., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Bailey, N. W., Cash, R. F. H., & Fitzgerald, P. B. (2018). The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: A TMS-EEG study. *Human Brain Mapping*, 40(2), 608–627. <https://doi.org/10.1002/hbm.24398>
- Chung, S. W., Thomson, C. J., Lee, S., Worsley, R. N., Rogasch, N. C., Kulkarni, J., Thomson, R. H., Fitzgerald, P. B., & Segrave, R. A. (2019). The influence of endogenous estrogen on high-frequency prefrontal transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*, 12(5), 1271–1279. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.05.007>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cole, E. J., Phillips, A. L., Bentzley, B. S., Stimpson, K. H., Nejad, B. S. R., Barmak, F., Veerapal, C., Khan, N., Cherian, K., Felber, E., Brown, R., Choi, E., King, S., Pankow, H., Bishop, J. H., Azeez, A., Coetzee, J., Rapier, R., Odenwald, N., ... Williams, N. R. (2022). Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 179(2), 132–141. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2021.20101429>
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., Pannu, J., Xiao, X., Duvio, D., Solvason, H. B., Hawkins, J., Guerra, A., Jo, B., Raj, K. S., ... Williams, N. R. (2020). Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, 13, appi.ajp.2019.1. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>
- Coyle, H. L., Bailey, N. W., Ponsford, J., & Hoy, K. E. (2023). Investigation of neurobiological responses to theta burst stimulation during recovery from mild traumatic brain injury (mTBI). *Behavioural Brain Research*, 442. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114308>
- Cristancho, P., Kamel, L., Araque, M., Berger, J., Blumberger, D. M., Miller, J. P., Barch, D. M., & Lenze, E. J. (2020). iTBS to Relieve Depression and Executive Dysfunction in Older Adults: An Open Label Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 1125, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.03.001>
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Ciharova, M., Miguel, C., Noma, H., & Furukawa, T. A. (2021). The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and

- deterioration: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(3), 288–299.  
<https://doi.org/10.1111/acps.13335>
- Daskalakis, Z. J., Levinson, A. J., & Fitzgerald, P. B. (2008a). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder : A Review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9).
- Daskalakis, Z. J., Levinson, A. J., & Fitzgerald, P. B. (2008b). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder : A Review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9).
- Davidson, R. J. (1992). Anterior Cerebral Asymmetry and the Nature of Emotion. In *BRAIN AND COGNITION* (Vol. 20).
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545–574.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>
- De Labra, C., Rivadulla, C., Grieve, K., Mariño, J., Espinosa, N., & Cudeiro, J. (2007). Changes in visual responses in the feline dLGN: Selective thalamic suppression induced by transcranial magnetic stimulation of V1. *Cerebral Cortex*, 17(6), 1376–1385.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl048>
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is Resting Anterior EEG Alpha Asymmetry a Trait Marker for Depression? *Neuropsychobiology*, 41(1), 31–37. <https://doi.org/10.1159/000026630>
- Desforges, M. (2020). *Université de Montréal Mécanismes neuronaux de la stimulation thêta-burst intermittente du cortex dorsolatéral préfrontal*. (Mémoire de maîtrise, Université de Montréal). Université de Montréal.
- Desforges, M., Hadas, I., Mihov, B., Morin, Y., Rochette Braün, M., Lioumis, P., Zomorodi, R., Théoret, H., Lepage, M., Daskalakis, Z. J., & Tremblay, S. (2022). Dose-response of intermittent theta burst stimulation of the prefrontal cortex: A TMS-EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 136, 158–172. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.12.018>
- Desouza, D. D., Nakano, E., Hoang, V., Hoang, K., Ling, D., Muir, O., Meng, N., Degaetano, N., Siddiqi, S. H., Carreon, D., & Fremont, W. (2024). *Real-World Outcomes and Predictors of Accelerated rTMS Treatment Response for Treatment-Resistant Depression*.  
<https://doi.org/10.1101/2024.05.05.24306898>
- Dhami, P., Atluri, S., Lee, J., Knyahnytska, Y., Croarkin, P. E., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Farzan, F. (2021). Neurophysiological markers of response to theta burst stimulation in youth depression. *Depression and Anxiety*, 38(2), 172–184.  
<https://doi.org/10.1002/da.23100>
- Dhami, P., Knyahnytska, Y., Atluri, S., Lee, J., Courtney, D. B., Croarkin, P. E., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Farzan, F. (2019). Feasibility and clinical effects of theta burst stimulation in youth with major depressive disorders: An open-label trial. *Journal of Affective Disorders*, 258(July), 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.084>
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 12, Issue 8, pp. 467–477). <https://doi.org/10.1038/nrn3027>
- Dolhem, R. (2008). Histoire de l'électrostimulation en médecine et en rééducation. *Annales de Readaptation et de Medecine Physique*, 51(6), 427–431.  
<https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2008.04.004>
- Drevets, W. C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 499–527. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.029>

- Drevets, W. C., Bogers, W., & Raichle, M. E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, *12*(6), 527–544. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00102-5)
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Thomas Carmichael, S., & Raichle, M. E. (1992). A Functional Anatomical Study of Unipolar Depression. In *The Journal of Neuroscience* (Vol. 12, Issue g).
- Duprat, R., De Raedt, R., Wu, G. R., & Baeken, C. (2016). Intermittent theta burst stimulation increases reward responsiveness in individuals with higher hedonic capacity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00294>
- Eshel, N., Keller, C. J., Wu, W., Jiang, J., Mills-Finnerty, C., Huemer, J., Wright, R., Fonzo, G. A., Ichikawa, N., Carreon, D., Wong, M., Yee, A., Shpigel, E., Guo, Y., McTeague, L., Maron-Katz, A., & Etkin, A. (2020). Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*, *45*(6), 1018–1025. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0633-z>
- Fabbri, C., Marsano, A., & Serretti, A. (2013). Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Current Drug Targets*, *14*, 537–548.
- Farzan, F., Vernet, M., Shafi, M. M. D., Rotenberg, A., Daskalakis, Z. J., & Pascual-Leone, A. (2016). Characterizing and Modulating Brain Circuitry through Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Electroencephalography. *Frontiers in Neural Circuits*, *10*(September). <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00073>
- Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015). Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *84*(2), 72–81. <https://doi.org/10.1159/000370338>
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, *53*(8), 649–659. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2)
- Ferguson, J. M. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, *3*(1), 22–27. <https://doi.org/10.1007/BF02559996>
- Ferreri, F., Pasqualetti, P., Määttä, S., Ponzo, D., Ferrarelli, F., Tononi, G., Mervaala, E., Miniussi, C., & Rossini, P. M. (2011). Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, *54*(1), 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.056>
- Ferreri, F., Vecchio, F., Vollero, L., Guerra, A., Petrichella, S., Ponzo, D., Määttä, S., Mervaala, E., Könönen, M., Ursini, F., Pasqualetti, P., Iannello, G., Rossini, P. M., & Di Lazzaro, V. (2016). Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer’s disease: A TMS-EEG Co-registration study. *Human Brain Mapping*, *37*(6), 2083–2096. <https://doi.org/10.1002/hbm.23158>
- Fitzgerald, P. B. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depression: Lots of promise but still lots of questions. *Brain Stimulation*, *2*(4), 185–187. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.08.005>
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., & Daskalakis, Z. J. (2002). The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences. *Acta Psychiatr Scand* 2002:, *105*, 324–340.
- Fitzgerald, P. B., Chen, L., Richardson, K., Daskalakis, Z. J., & Hoy, K. E. (2020). A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment

- resistant depression: Short Title: Intensive TBS in depression. *Brain Stimulation*, 13(1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.013>
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2022). *RTMS Treatment for Depression: A Practical Guide* (Springer Nature, Ed.).
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., & Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 117(12), 2584–2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008a). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683–695. <https://doi.org/10.1002/hbm.20426>
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008b). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683–695. <https://doi.org/10.1002/hbm.20426>
- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R., & Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation*, 2(4), 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.002>
- Fox, K. C. R., Nijeboer, S., Dixon, M. L., Floman, J. L., Ellamil, M., Rumak, S. P., Sedlmeier, P., & Christoff, K. (2014). Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 43, pp. 48–73). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.016>
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
- Friedrich, M. J. (2017). Depression is the leading cause of disability around the world. *Jama*, 317, 1517. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306640>
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Groll, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Hahn, K., & Möller, H.-J. (2002). Hippocampal Changes in Patients With a First Episode of Major Depression. In *Am J Psychiatry* (Vol. 159, Issue 7).
- Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., Bottlender, R., Zetzsche, T., Born, C., Leinsinger, G., Reiser, M., Möller, H.-J., & Meisenzahl, E. M. (2006). Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression Hippocampus and executive dysfunctioning. In *Rev Psychiatr Neurosci* (Vol. 31, Issue 5).
- Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., & Goodwin, G. M. (2003). *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review*. 361, 653–661.
- George, M. S., & Belmaker, R. H. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry. In M. S. George & R. H. Belmaker (Eds.), *American Psychiatric Publishing, Inc.* American Psychiatric Publishing, Inc.
- Gold, M. S., Blum, K., Febo, M., Baron, D., Modestino, E. J., Elman, I., & Badgaiyan, R. D. (2018). Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome (RDS) and anti-reward systems. In *Frontiers In Bioscience, Scholar* (Vol. 10).
- Goldsworthy, M. R., Hordacre, B., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (2021). Effects of rTMS on the brain: is there value in variability? In *Cortex* (Vol. 139, pp. 43–59). Masson SpA. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.02.024>

- Goldsworthy, M. R., Rogasch, N. C., Ballinger, S., Graetz, L., Van Dam, J. M., Harris, R., Yu, S., Pitcher, J. B., Baune, B. T., & Ridding, M. C. (2020). Age-related decline of neuroplasticity to intermittent theta burst stimulation of the lateral prefrontal cortex and its relationship with late-life memory performance. *Clinical Neurophysiology*, *131*(9), 2181–2191. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.06.015>
- Gordon, P. C., Song, Y. F., Blair Jovellar, D., Rostami, M., Belardinelli, P., & Ziemann, U. (2023). Untangling TMS-EEG responses caused by TMS versus sensory input using optimized sham control and GABAergic challenge. *The Journal of Physiology*, *601*, 1981–1998. <https://doi.org/10.1113/JP283986#support-information-section>
- Gouvernement du Québec. (2024). *Performance du réseau de la santé et des services sociaux*. <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/performance-reseau-sante-services-sociaux>
- Greenberg, L. S. (2011). *Emotion-Focused Therapy* (American P).
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., 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*(4), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G. W., Rossini, P. M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., & Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, *123*(5), 858–882. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
- Hadas, I., Sun, Y., Lioumis, P., Zomorodi, R., Jones, B., Voineskos, D., Downar, J., Fitzgerald, P. B., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2019). Association of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment With Subgenual Cingulate Hyperactivity in Patients With Major Depressive Disorder: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, *2*(6), e195578. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5578>
- Haenisch, B., Bilkei-Gorzo, A., Caron, M. G., & Bönisch, H. (2009). Knockout of the norepinephrine transporter and pharmacologically diverse antidepressants prevent behavioral and brain neurotrophin alterations in two chronic stress models of depression. *J Neurochem.*, *111*(2), 403–416. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06345.x>
- Harmon-Jones, E., & Gable, P. A. (2018). On the role of asymmetric frontal cortical activity in approach and withdrawal motivation: An updated review of the evidence. In *Psychophysiology* (Vol. 55, Issue 1). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/psyp.12879>
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left Frontal Hypoactivation in Depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(4), 535–545. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.535>
- Holtzheimer, P. E., Husain, M. M., Lisanby, S. H., Taylor, S. F., Whitworth, L. A., McClintock, S., Slavin, K. V., Berman, J., McKhann, G. M., Patil, P. G., Rittberg, B. R., Abosch, A., Pandurangi, A. K., Holloway, K. L., Lam, R. W., Honey, C. R., Neimat, J. S., Henderson, J. M., DeBattista, C., ... Mayberg, H. S. (2017). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, *4*(11), 839–849. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30371-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30371-1)
- Howland, R. H. (2014). Vagus Nerve Stimulation. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *1*(2), 64–73. <https://doi.org/10.1007/s40473-014-0010-5>

- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005a). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005b). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *115*(5), 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.026>
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., Biggs, M. M., O'Connor, K., Rasmussen, K., Litle, M., Zhao, W., Bernstein, H. J., Smith, G., Mueller, M., McClintock, S. M., Bailine, S. H., & Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(4), 485–491. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0406>
- Hyvärinen, A., Karhunen, J., & Oja, E. (2001). *Independent Component Analysis* (Jo). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/0471221317>
- Hyvärinen, A., & Oja, E. (2000). Independent Component Analysis: Algorithms and Applications. *Neural Networks*, *13*(4–5), 411–430.
- Iadarola, N. D., Niciu, M. J., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Lundin, N. B., Nugent, A. C., Machado Vieira, R., & Zarate, C. A. (2015). Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: A perspective review. In *Therapeutic Advances in Chronic Disease* (Vol. 6, Issue 3, pp. 97–114). <https://doi.org/10.1177/2040622315579059>
- Ilmoniemi, R. J., & Kičić, D. (2010). Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topography*, *22*(4), 233–248. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0123-4>
- Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Näätänen, R., & Katila, T. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport*, *8*, 3537–3540.
- Ishak, W. W., Mirocha, J., James, D., Tobia, G., Vilhauer, J., Fakhry, H., Pi, S., Hanson, E., Nashawati, R., Peselow, E. D., & Cohen, R. M. (2015). Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(1), 51–60. <https://doi.org/10.1111/acps.12301>
- Julkunen, P., Säisänen, L., Könönen, M., Vanninen, R., Kälviäinen, R., & Mervaala, E. (2013). TMS-EEG reveals impaired intracortical interactions and coherence in Unverricht-Lundborg type progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Epilepsy Research*, *106*(1–2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.001>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of neural science, 5th edition* (McGraw Hill).
- Kellner, C. H. (2002). Electroconvulsive Therapy (ECT): Basic Concepts. In *Brain Stimulation in Psychiatry: ECT, DBS, TMS, and Other Modalities* (Cambridge).
- Kennedy, S. H., Milev, R., Giacobbe, P., Ramasubbu, R., Lam, R. W., Parikh, S. V., Patten, S. B., & Ravindran, A. V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *Journal of Affective Disorders*, *117*(SUPPL. 1), S44–S53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.039>

- Kito, S., Hasegawa, T., & Koga, Y. (2011). Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *65*(2), 175–182. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02183.x>
- Klerman, G. L., Weissman, M. M., Rounsaville, B. J., & Chevron, E. S. (1984). *Interpersonal Psychotherapy of Depression* (Basic Book).
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymont, V., Tranel, D., & Grafman, J. (2008). Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *Journal of Neuroscience*, *28*(47), 12341–12348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2324-08.2008>
- Koolschijn, P. C. M. P., Van Haren, N. E. M., Lensvelt-Mulders, G. J. L. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, *30*(11), 3719–3735. <https://doi.org/10.1002/hbm.20801>
- Kukke, S. N., Brewer, C. C., Zalewski, C., King, K. A., Damiano, D., Alter, K. E., & Hallett, M. (2017). Hearing Safety from Single- And Double-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation in Children and Young Adults. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *34*(4), 340–347. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000372>
- Lacerda, A. L. T., Keshavan, M. S., Hardan, A. Y., Yorbik, O., Brambilla, P., Sassi, R. B., Nicoletti, M., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., & Soares, J. C. (2004). Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *55*(4), 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.021>
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). In *Clinical Neurophysiology* (Vol. 131, Issue 2, pp. 474–528). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lenz, M., Platschek, S., Priesemann, V., Becker, D., Willems, L. M., Ziemann, U., Deller, T., Müller-Dahlhaus, F., Jedlicka, P., & Vlachos, A. (2015). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of excitatory postsynapses on proximal dendrites of cultured mouse CA1 pyramidal neurons. *Brain Structure and Function*, *220*(6), 3323–3337. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0859-9>
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Huang, H. H., Chen, L. F., Hsieh, J. C., Tu, P. C., Bai, Y. M., Tsai, S. J., Lee, Y. C., & Su, T. P. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain*, *137*(7), 2088–2098. <https://doi.org/10.1093/brain/awu109>

- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Liu, R. S., Lin, W. C., Bai, Y. M., & Su, T. P. (2018). Effects of prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: A randomized sham-controlled neuroimaging study. *Brain Stimulation, 11*(5), 1054–1062. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.014>
- Li, H., Cui, L., Li, J., Liu, Y., & Chen, Y. (2021). Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders, 287*, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>
- Li, X., Chen, M., Liu, Q., Zheng, C., Yu, C., Hou, G., Chen, Z., Chen, Y., Chen, Y., Zhu, G., Zhou, D., & Xu, W. (2023). TMS-evoked potential in the dorsolateral prefrontal cortex to assess the severity of depression disease: a TMS-EEG study. *Frontiers in Pharmacology, 14*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1207020>
- Linden, D. E. J. (2006). How psychotherapy changes the brain - The contribution of functional neuroimaging. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 11, Issue 6, pp. 528–538). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001816>
- Lisanby, S. H. (2020, April 28). *Transcranial Magnetic Stimulation Safety and Risk*. National Institute of Mental Health. <https://www.nimh.nih.gov/news/media/2020/sarah-h-lisanby-transcranial-magnetic-stimulation-safety-and-risk>
- Liston, C., Chen, A. C., Zebley, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., Voss, H. U., Casey, B. J., Etkin, A., & Marc, J. (2014). *Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. 76*(7), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., & Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 117, Issues 1–2, pp. 1–17). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.021>
- Luo, X., Che, X., & Li, H. (2023). Concurrent TMS-EEG and EEG reveal neuroplastic and oscillatory changes associated with self-compassion and negative emotions. *International Journal of Clinical and Health Psychology, 23*(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2022.100343>
- Machado-Vieira, R., Salvadore, G., DiazGranados, N., Ibrahim, L., Latov, D., Wheeler-Castillo, C., Baumann, J., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2010). New therapeutic targets for mood disorders. In *TheScientificWorldJournal* (Vol. 10, pp. 713–726). <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.65>
- Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology, 117*(2), 455–471. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.014>
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C., Trevor Young, L., & Milliken Hatch, M. (2002). *Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression*. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0337481100](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0337481100)
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron, 44*(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental Brain Research, 173*(1), 86–93. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0365-2>

- Moffa, A. H., Boonstra, T. W., Wang, A., Martin, D., Loo, C., & Nikolin, S. (2022). Neuromodulatory effects of theta burst stimulation to the prefrontal cortex. *Scientific Data*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01820-6>
- Moffa, A. H., Nikolin, S., Martin, D., Loo, C., & Boonstra, T. W. (2021). Assessing neuromodulation effects of theta burst stimulation to the prefrontal cortex using TMS-evoked potentials. *BioRxiv*, 2021.06.21.449219. <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.449219>
- Moncrieff, J. (2019). Persistent adverse effects of antidepressants. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000520>
- Monkul, E. S., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Spence, S., Brambilla, P., Lacerda, A. L. T., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2007). Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 12(4), 360–366. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001919>
- Morishita, T., Fayad, S. M., Higuchi, M. aki, Nestor, K. A., & Foote, K. D. (2014). Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*, 11(3), 475–484. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0282-1>
- Müller-Dahlhaus, F., & Vlachos, A. (2013). Unraveling the cellular and molecular mechanisms of repetitive magnetic stimulation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6(DEC), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00050>
- Müller-Dahlhaus, J. F. M., Liu, Y., & Ziemann, U. (2008). Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex - A pharmacological TMS study. *Journal of Physiology*, 586(2), 495–514. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142059>
- Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Green, C. E., Perez, A. M., Iqbal, S., Pillemer, S., Alexandra Foulkes, B., Asim Shah, M., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2013). Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 170, 1134–1142.
- Mutz, J., Edgcumbe, D. R., Brunoni, A. R., & Fu, C. H. Y. (2018). Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 92(May), 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.015>
- Nochaiwong, S., Ruengorn, C., Awiphan, R., Chai-Adisaksopha, C., Tantraworasin, A., Phosuya, C., Kanjanarat, P., Chongruksut, W., Sood, M. M., & Thavorn, K. (2022). Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 54(1), 80–97. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474>
- Noda, Y. (2020). Toward the establishment of neurophysiological indicators for neuropsychiatric disorders using transcranial magnetic stimulation-evoked potentials: A systematic review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74(1), 12–34. <https://doi.org/10.1111/pcn.12936>
- Ogiue-Ikeda, M., Kawato, S., & Ueno, S. (2003). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Research*, 993(1–2), 222–226. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.09.009>
- Olgati, P., Serretti, A., Souery, D., Dold, M., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2018). Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 227(November 2017), 777–786. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.004>

- Ontario Health Technology. (2016). *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/ontario-health->
- Ordre des psychologues du Québec. (2024). *Combien ça coûte ?*  
<https://www.ordrepsy.qc.ca/combien-ca-coute>
- Papakostas, G. I. (2008). Tolerability of Modern Antidepressants. *J. Clin. Psychiatry, 69*, 8–13.
- Pellicciari, M. C., Ponzio, V., Caltagirone, C., & Koch, G. (2017). Restored Asymmetry of Prefrontal Cortical Oscillatory Activity after Bilateral Theta Burst Stimulation Treatment in a Patient with Major Depressive Disorder: A TMS-EEG Study. *Brain Stimulation, 10*(1), 147–149. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.09.006>
- Perera, N. D., Alekseichuk, I., Shirinpour, S., Wischniewski, M., Linn, G., Masiello, K., Butler, B., Russ, B. E., Schroeder, C. E., Falchier, A., & Opitz, A. (2023). Dissociation of Centrally and Peripherally Induced Transcranial Magnetic Stimulation Effects in Nonhuman Primates. *Journal of Neuroscience, 43*(50). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1016-23.2023>
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology, 36*(1), 183–206.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2010.166>
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Koger, J. V., Benca, R. M., & Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: Evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry, 158*(3), 405–415. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.405>
- Plewnia, C., Pasqualetti, P., Große, S., Schlipf, S., Wasserka, B., Zwissler, B., & Fallgatter, A. (2014). Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Affective Disorders, 156*, 219–223.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.025>
- Prasser, J., Schecklmann, M., Poeppel, T. B., Frank, E., Kreuzer, P. M., Hajak, G., Rupprecht, R., Landgrebe, M., & Langguth, B. (2015). Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: A randomized placebo controlled trial. *World Journal of Biological Psychiatry, 16*(1), 57–65. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.964768>
- Premoli, I., Biondi, A., Carlesso, S., Rivolta, D., & Richardson, M. P. (2017). Lamotrigine and levetiracetam exert a similar modulation of TMS-evoked EEG potentials. *Epilepsia, 58*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1111/epi.13599>
- Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., Espenhahn, S., Heidegger, T., Müller-Dahlhaus, F., & Ziemann, U. (2014). TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *Journal of Neuroscience, 34*(16), 5603–5612. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014>
- Premoli, I., Rivolta, D., Espenhahn, S., Castellanos, N., Belardinelli, P., Ziemann, U., & Müller-Dahlhaus, F. (2014). Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *NeuroImage, 103*, 152–162.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.028>
- Premoli, I., Rossini, P. G., Goldberg, P. Y., Posadas, K., Green, L., Yogo, N., Pimstone, S., Abela, E., Beatch, G. N., & Richardson, M. P. (2019). TMS as a pharmacodynamic indicator of cortical activity of a novel anti-epileptic drug, XEN1101. *Annals of Clinical and Translational Neurology, 6*(11), 2164–2174. <https://doi.org/10.1002/acn3.50896>

- Qin, Z. J., Huang, S. Q., Lan, X. J., Shi, Z. M., Huang, X. B., Ungvari, G. S., Jackson, T., Zheng, W., & Xiang, Y. T. (2023). Bilateral theta burst stimulation for patients with acute unipolar or bipolar depressive episodes: A systematic review of randomized controlled studies. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 340, pp. 575–582). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.08.065>
- Ramasubbu, R., Brown, E. C., Selby, B., McGirr, A., Cole, J., Hassan, H., & McAusland, L. (2024). Accelerated sequential bilateral theta-burst stimulation in major depression: an open trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274(3), 697–707. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01648-0>
- Rocchi, L., Di Santo, A., Brown, K., Ibáñez, J., Casula, E., Rawji, V., Di Lazzaro, V., Koch, G., & Rothwell, J. (2021). Disentangling EEG responses to TMS due to cortical and peripheral activations. *Brain Stimulation*, 14(1), 4–18. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.10.011>
- Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: A TMS-EEG study. *Journal of Neurophysiology*, 109(1), 89–98. <https://doi.org/10.1152/jn.00762.2012>
- Rogasch, N. C., & Fitzgerald, P. B. (2013). Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Human Brain Mapping*, 34(7), 1652–1669. <https://doi.org/10.1002/hbm.22016>
- Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Farzan, F., Fitzgibbon, B. M., Bailey, N. W., Hernandez-Pavon, J. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2014). Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *NeuroImage*, 101, 425–439. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.037>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Lazzaro, V. Di, Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Letizia Leocani, S., ... Hallett, M. (2020). *Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines*. April, 1–75. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & The Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015a). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015b). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>

- Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W., & Olfson, M. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*, *32*(1), 244–254. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301180>
- Saylam, C., Üçerler, H., Kitiş, Ö., Ozand, E., & Gönül, A. S. (2006). Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *28*(1), 82–87. <https://doi.org/10.1007/s00276-005-0050-3>
- Schienna, G., Franco, G., Boscutti, A., Delvecchio, G., Maggioni, E., & Brambilla, P. (2021). Connectivity changes in major depressive disorder after rTMS: a review of functional and structural connectivity data. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *30*. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000482>
- Sekiguchi, H., Takeuchi, S., Kadota, H., Kohno, Y., & Nakajima, Y. (2011). TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode's lead wire before recording. *Clinical Neurophysiology*, *122*(5), 984–990. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.09.004>
- Shedler, J. (2010). The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *American Psychologist*, *65*(2), 98–109.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(SUPPL. 20), 22–33.
- Sheen, J. Z., Mazza, F., Momi, D., Miron, J. P., Mansouri, F., Russell, T., Zhou, R., Hyde, M., Fox, L., Voetterl, H., Assi, E. B., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Griffiths, J. D., & Downar, J. (2024). N100 as a response prediction biomarker for accelerated 1 Hz right DLPFC-rTMS in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *363*, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.07.131>
- Shi, Y., Zeng, Y., Wu, L., Liu, W., Liu, Z., Zhang, S., Yang, J., & Wu, W. (2017). A Study of the Brain Abnormalities of Post-Stroke Depression in Frontal Lobe Lesion. *Scientific Reports*, *7*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13681-w>
- Short, B., Fong, J., Galvez, V., Shelker, W., & Loo, C. K. (2018). Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*, *5*(1), 65–78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)
- Stahl, S. M. ., Muntner, Nancy., & Lemoine, Patrick. (2015). *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Lavoisier Médecine sciences.
- Staubli, U., & Lynch, G. (1987). Stable hippocampal long-term potentiation elicited by “theta” pattern stimulation. *Brain Research*, *435*(1–2), 227–234. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91605-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91605-2)
- Stockmeier, C. A. (2003). Involvement of serotonin in depression: Evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of Psychiatric Research*, *37*(5), 357–373. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00050-5)
- Strafella, R., Chen, R., Rajji, T. K., Blumberger, D. M., & Voineskos, D. (2022). Resting and TMS-EEG markers of treatment response in major depressive disorder: A systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.940759>
- Strafella, R., Momi, D., Zomorodi, R., Lissemore, J., Noda, Y., Chen, R., Rajji, T. K., Griffiths, J. D., Vila-Rodriguez, F., Downar, J., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., & Voineskos, D. (2023). Identifying Neurophysiological Markers of Intermittent Theta Burst Stimulation in Treatment-Resistant Depression Using Transcranial Magnetic Stimulation–

- Electroencephalography. *Biological Psychiatry*, 94(6), 454–465.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.011>
- Struckmann, W., Bodén, R., Gingnell, M., Fällmar, D., & Persson, J. (2022). Modulation of dorsolateral prefrontal cortex functional connectivity after intermittent theta-burst stimulation in depression: Combining findings from fNIRS and fMRI. *NeuroImage: Clinical*, 34. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103028>
- Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323–335.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- ter Braack, E. M., de Vos, C. C., & van Putten, M. J. A. M. (2015). Masking the Auditory Evoked Potential in TMS–EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topography*, 28(3), 520–528. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0312-z>
- The UK ECT Review Group. (2003). *Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. 361, 799–808.
- Trapp, N. T., Tsang, E. W., Bruss, J., Russo, S., Gander, P. E., Berger, J. I., Nourski, K. V., Rosanova, M., Keller, C. J., Oya, H., Howard, M. A., & Boes, A. D. (2024). TMS-associated auditory evoked potentials can be effectively masked: Evidence from intracranial EEG. In *Brain Stimulation* (Vol. 17, Issue 3, pp. 616–618). Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.05.002>
- Tremblay, S., Rogasch, N. C., Premoli, I., Blumberger, D. M., Casarotto, S., Chen, R., Di Lazzaro, V., Farzan, F., Ferrarelli, F., Fitzgerald, P. B., Hui, J., Ilmoniemi, R. J., Kimiskidis, V. K., Kugiumtzis, D., Lioumis, P., Pascual-Leone, A., Pellicciari, M. C., Rajji, T., Thut, G., ... Daskalakis, Z. J. (2019a). Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clinical Neurophysiology*, 130(5), 802–844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.001>
- Tremblay, S., Rogasch, N. C., Premoli, I., Blumberger, D. M., Casarotto, S., Chen, R., Di Lazzaro, V., Farzan, F., Ferrarelli, F., Fitzgerald, P. B., Hui, J., Ilmoniemi, R. J., Kimiskidis, V. K., Kugiumtzis, D., Lioumis, P., Pascual-Leone, A., Pellicciari, M. C., Rajji, T., Thut, G., ... Daskalakis, Z. J. (2019b). Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clinical Neurophysiology*, 130(5), 802–844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.001>
- Tremblay, S., Tuominen, L., Zayed, V., Pascual-leone, A., & Joutsa, J. (2020). The study of noninvasive brain stimulation using molecular brain imaging: A systematic review. *NeuroImage*, 117023. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117023>
- Valdizán, E. M., Díez-Alarcia, R., González-Maeso, J., Pilar-Cuéllar, F., García-Sevilla, J. A., Meana, J. J., & Pazos, A. (2010). A2-Adrenoceptor Functionality in Postmortem Frontal Cortex of Depressed Suicide Victims. *Biological Psychiatry*, 68(9), 869–872.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.023>
- Valero-Cabré, A., Payne, B. R., Rushmore, J., Lomber, S. G., & Pascual-Leone, A. (2005). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: A 14C-2DG tracing study in the cat. *Experimental Brain Research*, 163(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2140-6>
- Vernet, M., Bashir, S., Yoo, W. K., Perez, J. M., Najib, U., & Pascual-Leone, A. (2013). Insights on the neural basis of motor plasticity induced by theta burst stimulation from TMS-EEG. *European Journal of Neuroscience*, 37(4), 598–606. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Vida, R. G., Sághy, E., Bella, R., Kovács, S., Erdősi, D., Józwiak-Hagymásy, J., Zemplényi, A., Tényi, T., Osváth, P., & Voros, V. (2023). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two

- antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC Psychiatry*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05033-y>
- Voigt, J. D., Leuchter, A. F., & Carpenter, L. L. (2021). Theta burst stimulation for the acute treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01441-4>
- Voineskos, D., Blumberger, D. M., Rogasch, N. C., Zomorodi, R., Farzan, F., Foussias, G., Rajji, T. K., & Daskalakis, Z. J. (2021). Neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2306–2316. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.008>
- Voineskos, D., Blumberger, D. M., Zomorodi, R., Rogasch, N. C., Farzan, F., Foussias, G., Rajji, T. K., & Daskalakis, Z. J. (2018). Altered Transcranial Magnetic Stimulation-Electroencephalographic Markers of Inhibition and Excitation in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry, C*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.032>
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J. G., van Pelt, J., DeRijk, R. H., Verhagen, J. C. M., van Dyck, R., Smit, J. H., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. J. H. (2009). Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Archives of General Psychiatry*, 66(6), 617. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.50>
- Wang, Y. P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 416–431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
- Watson, M., Chaves, A. R., Gebara, A., Desforges, M., Broomfield, A., Landry, N., Lemoyne, A., Shim, S., Drodge, J., Cuda, J., Kiaee, N., Nasr, Y., Carleton, C., Daskalakis, Z. J., Taylor, R., Tuominen, L., Brender, R., Antochi, R., McMurray, L., & Tremblay, S. (2023). A naturalistic study comparing the efficacy of unilateral and bilateral sequential theta burst stimulation in treating major depression – the U-B-D study protocol. *BMC Psychiatry*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05243-4>
- Watt, D. F., & Panksepp, J. (2009). *Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives*. 11(1), 7. <http://www.neuropsa.org>
- Wellisch, D. K., Kaleita, T. A., Freeman, D., Cloughesy, T., & Goldman, J. (2002). Predicting major depression in brain tumor patients. *Psycho-Oncology*, 11(3), 230–238. <https://doi.org/10.1002/pon.562>
- Weniger, G., Lange, C., & Irle, E. (2006). Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 94(1–3), 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.04.017>
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>
- Williams, N. R., Sudheimer, K. D., Bentzley, B. S., Pannu, J., Stimpson, K. H., Duvio, D., Cherian, K., Hawkins, J., Scherrer, K. H., Vyssoki, B., Desouza, D., Raj, K. S., Keller, J., & Schatzberg, A. F. (2018). High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain*, 141(3), e18. <https://doi.org/10.1093/brain/awx379>
- World Health Organisation. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. In *Who*. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- World Health Organisation. (2023, March 31). *Trouble dépressif (dépression)*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

- Xiang, H. (2010). A Holistic Approach to Preventing and Treating Depression. In *International Journal of BioSciences, Alternative and Holistic Medicine* (Vol. 1, Issue 4).
- Zavorotnyy, M., Zöllner, R., ReKate, H., Dietsche, P., Bopp, M., Sommer, J., Meller, T., Krug, A., & Nenadić, I. (2020). Intermittent theta-burst stimulation moderates interaction between increment of N-Acetyl-Aspartate in anterior cingulate and improvement of unipolar depression. *Brain Stimulation*, *13*(4), 943–952. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.03.015>
- Zhao, D., Li, Y., Liu, T., Voon, V., & Yuan, T. F. (2020). Twice-Daily Theta Burst Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Methamphetamine Craving: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*, *14*(March), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00208>
- Zhdanova, M., Pilon, D., Ghelerter, I., Chow, W., Joshi, K., Lefebvre, P., & Sheehan, J. J. (2021). The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *Journal of Clinical Psychiatry*, *82*(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.20M13699>
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*, *51*(5), 1320–1324. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.5.1320>

## **Annexes**

**Annexe A**

**Entrevue téléphonique**

## ENTREVUE TELEPHONIQUE

Protocole de l'étude : Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale theta burst sur l'activité préfrontale.	Chercheure principale : Sara Tremblay, PhD REB # : 2018033
ID du sujet : _____ Randomisation # : _____	Date : ____ / ____ / ____ <u>Auto-évaluation</u> jour    mois    année

**\*Si le participant ne répond pas, laissez un message :** Par exemple « Bonjour [NOM], je m'appelle [PRÉNOM], je vous appelle pour vous parler de la possibilité de participer à une étude de recherche pour laquelle vous avez exprimé votre intérêt. S'il vous plaît, rappelez-moi au [REDACTED]. »

**\*\*Ne dites pas explicitement que vous êtes du Royal dans le message téléphonique, à moins que vous sachiez à l'avance que le patient est à l'aise avec le fait que vous laissez des messages, afin de protéger sa confidentialité (p. ex., les membres de la famille peuvent ne pas savoir qu'ils sont des patients au Royal).**

### Début de l'entrevue:

Bonjour \_\_\_\_\_, je m'appelle (PRÉNOM) et je suis (POSTE) de l'Institut de recherche en santé mentale du Royal. Vous avez exprimé votre intérêt pour l'étude intitulée « Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale thêta burst sur l'activité préfrontale » et je vous contacte pour vous demander si vous souhaitez y participer.

Nous sommes intéressés à utiliser l'imagerie cérébrale pour comprendre les changements cérébraux associés à une technique de stimulation utilisée dans le traitement de la dépression. Plus précisément, nous utiliserons une technique d'imagerie cérébrale qui enregistre le signal électrique du cerveau avant et après l'application d'un bref champ magnétique. Nous utiliserons ces champs magnétiques pour stimuler un ou les deux côtés du cerveau. Cette méthode est sûre et indolore. Nous espérons que cela pourra aider à indiquer quel côté du cerveau est optimal pour être stimulé dans les recherches futures pour le traitement de la dépression.

Souhaitez-vous en savoir plus sur l'étude?

- **NON** – Merci beaucoup pour votre temps. Bonne journée.
- **OUI** – Ok c'est génial ! Pouvez-vous confirmer que vous êtes dans un espace privé afin de pouvoir répondre à des questions sur votre santé?
  - **OUI** – Ok, c'est génial ! Tout d'abord, permettez-moi d'expliquer les détails de notre étude.
  - **NON** – Ok, pas de problème. Quel sera le meilleur moment pour vous contacter?

Tout d'abord, j'aimerais préciser qu'il ne s'agit pas d'une étude clinique. Si vous choisissez d'y participer, l'étude sera menée au Centre de santé mentale Royal Ottawa. L'étude comprendra 1 séance virtuelle et 3 visites distinctes en personne, réparties sur 3 semaines ou plus, selon vos disponibilités. Un coupon pour le stationnement et le remboursement des frais de transport en commun vous sera proposé.

- La première session virtuelle (session 1) se déroulera sur Zoom for Healthcare et durera environ 30 minutes. Nous vous fournirons des détails sur l'étude et déterminerons votre admissibilité en remplissant des questionnaires. Si vous êtes admissible, on vous demandera de signer un formulaire de consentement. Les prochaines séances auront lieu en personne.
- Au cours de la séance 2, nous prendrons des photos de votre cerveau avec une IRM.
- Au cours de la séance 3, nous allons stimuler la région motrice de votre cerveau et prendre quelques mesures.
- Les séances 4 et 5 seront identiques. Nous enregistrerons l'activité de votre cerveau avec des électrodes placées sur votre cuir chevelu pendant que nous stimulons la région frontale de votre cerveau.
- Les procédures de stimulation sont sûres et non invasives.
- Vous recevrez une carte cadeau de 10 \$ en espèces ou Amazon pour la session virtuelle, une compensation de 20 \$ pour la séance d'IRM et 10 \$ / heure pour chacune des séances suivantes.

Si vous choisissez de participer à la session virtuelle, le personnel de l'étude examinera un formulaire de consentement détaillé avec toutes les informations de l'étude. On vous demandera de le signer et ils vous en remettront une copie. Cette étude ressemble-t-elle à quelque chose qui vous intéresserait et à laquelle vous seriez prêt à participer?

- **NON** - Merci beaucoup pour votre temps. Bonne journée.
- **OUI** - C'est génial, merci de votre intérêt jusqu'à présent! Consentez-vous à partager certains de vos renseignements personnels par rapport à nos critères d'exclusion? Cela nous aidera à déterminer si vous êtes admissible à participer.
  - **NON** – Merci beaucoup pour votre temps. Bonne journée.
  - **OUI** - \*passez aux questions de sélection\*

## INFORMATIONS DEMOGRAPHIQUES

1) ID: \_\_\_\_\_

Date de naissance? \_\_\_\_\_ (DD/MM/YYYY) Age: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Tél (maison): \_\_\_\_\_ Tél (travail): \_\_\_\_\_

Courriel: \_\_\_\_\_

2) À des fins de recherche, quel est votre sexe biologique?  
*Encerclez:* Homme Femme Autre: \_\_\_\_\_

3) Quelle est votre langue maternelle?  
*Encerclez:* Français Anglais Autre: \_\_\_\_\_

4) Lequel des énoncés suivants décrit le mieux votre niveau d'éducation?

- 6e année ou moins  7e à 12/13e année  
 Études collégiales ou universitaires partielles  
 Diplôme d'études collégial complété  
 Diplôme de premier cycle complété  
 Diplôme de cycles supérieur complété

Nombre d'années de scolarité: \_\_\_\_\_

5) Lequel des énoncés suivants décrit le mieux votre situation d'emploi?

- Étudiant  Employé à temps partiel  
 Employé à temps plein  Parent au foyer  
 Sans emploi, en recherche  Sans emploi, invalide  
 Retraité

6) Lequel des énoncés suivants décrit le mieux votre situation d'emploi?

- Célibataire  Dans une relation  
 Marié ou conjoint de fait  Séparé ou divorcé  
 Veuve ou veuf

7) Avec qui vivez-vous?

- Seul  Partenaire  Enfants  
 Parents  Beaux-parents  Autre

### CRITERES D'EXCLUSION

1) Buvez-vous des boissons gazeuses ou du café?

*Encerclez:* Oui Non

Si oui, combien par jour? \_\_\_\_\_

2) Êtes-vous fumeur?

Non-fumeur  Ancien fumer  Fumeur

Si vous êtes fumeur, à quelle fréquence fumez-vous? \_\_\_\_\_

Combien de cigarettes par jour? \_\_\_\_\_

- 3) Prenez-vous régulièrement des médicaments sur ordonnance pour un problème médical?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, pouvez-vous me dire quels médicaments vous prenez? \_\_\_\_\_  
Quelle quantité? \_\_\_\_\_  
À quelle fréquence? \_\_\_\_\_  
Depuis quand? \_\_\_\_\_
- 4) Avez-vous récemment cessé de consommer un psychotrope (il y a moins d'un mois)?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, lesquels? \_\_\_\_\_
- 5) Consultez-vous actuellement un médecin pour des conditions médicales?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, quelle condition avez-vous? \_\_\_\_\_  
Depuis combien de temps avez-vous cette condition?  
La condition est-elle sous contrôle? \_\_\_\_\_
- 6) Avez-vous déjà été hospitalisé?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, quand et pourquoi? \_\_\_\_\_  
Quel a été le résultat? \_\_\_\_\_
- 7) Prenez-vous des drogues récréatives?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Oui, quelles drogues avez-vous consommées? \_\_\_\_\_  
À quelle fréquence? \_\_\_\_\_  
Avez-vous bu ou pris des drogues récréatives au cours des 2 dernières semaines?  
Si oui, combien: \_\_\_\_\_
- 8) Avez-vous eu une dépendance à la drogue ou à l'alcool au cours des 6 derniers mois?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, quelles substances? \_\_\_\_\_  
Quand et à quelle fréquence? \_\_\_\_\_  
Êtes toujours en dépendance actuellement? \_\_\_\_\_
- 9) Avez-vous déjà été traité pour avoir consommé de drogue ou alcool de façon abusive?  
*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, quand? \_\_\_\_\_

10) Avez-vous déjà passé la nuit à l'hôpital pour des problèmes de santé mentale ou émotionnelle?

Oui, dans la dernière année     Oui, mais pas dans la dernière année     Non

11) Avez-vous déjà participé à une psychothérapie (cochez toutes les réponses qui s'appliquent)?

Oui, en session individuelle avec un thérapeute     Oui, en groupe

Oui, avec mon partenaire - membre de ma famille

Oui, durant un séjour à l'hôpital

Non

Autre: \_\_\_\_\_

12) Avez-vous reçu un diagnostic de trouble neurologique ou de maladie psychiatrique?

*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, lesquels ? : \_\_\_\_\_

13) Avez-vous déjà eu des antécédents de convulsions ou d'épilepsie?

*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, combien de fois? \_\_\_\_\_

Pour combien de temps? \_\_\_\_\_

Avez-vous reçu de la médication? \_\_\_\_\_

14) Avez-vous déjà subi une perte de conscience ou une syncope (évanouissement)?

*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, quand? \_\_\_\_\_

Combien de temps avez-vous été inconscient? \_\_\_\_\_

Avez-vous été suivi par un professionnel pour cet incident? \_\_\_\_\_

Quel a été le résultat? \_\_\_\_\_

15) Avez-vous déjà eu une blessure grave à la tête qui a entraîné une perte de conscience ou une visite à l'hôpital?

*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, quand ? \_\_\_\_\_

Combien de temps avez-vous été inconscient? \_\_\_\_\_

Avez-vous été suivi par un professionnel pour cet incident? \_\_\_\_\_

Quel a été le résultat? \_\_\_\_\_

- 16) Avez-vous déjà reçu la SMT et éprouvé des effets secondaires inconfortables ou graves?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, quand ? \_\_\_\_\_  
Quels été les effets secondaires? \_\_\_\_\_
- 17) Avez-vous déjà reçu une imagerie par résonance magnétique (IRM) et éprouvé des effets secondaires inconfortables ou graves?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, quand ? \_\_\_\_\_  
Quels été les effets secondaires? \_\_\_\_\_
- 18) Avez-vous des morceaux de métal dans votre cerveau, votre crâne ou votre corps, tels que des clips d'anévrisme, des éclats ou des fragments de métal?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, qu'avez-vous? \_\_\_\_\_
- 19) Avez-vous du matériel orthodontique ou dentaire (p. ex., appareils orthodontiques, ponts, couronnes, implants et/ou dispositifs de retenue).  
*Encerclez:*        Oui    Non
- Si oui, qu'avez-vous? \_\_\_\_\_
- 20) Avez-vous des problèmes d'audition ou avez-vous des acouphènes (bourdonnements dans les oreilles)?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- 21) Avez-vous un appareil auditif implanté (p. ex. implants cochléaires, de l'oreille moyenne et/ou du tronc cérébral auditif)?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- 22) Avez-vous un défibrillateur cardiaque implanté (ICD)?  
*Encerclez:*        Oui    Non
- 23) Avez-vous déjà subi une chirurgie du cerveau ou de la moelle épinière?  
*Encerclez:*        Oui    Non

24) Avez-vous un neurostimulateur implanté (c.-à-d. stimulateur cérébral profond, péricurale/sous-durale, nerf vague)?

*Encerclez:*        Oui    Non

25) Avez-vous un dispositif de perfusion de médicaments (c.-à-d. insuline)?

*Encerclez:*        Oui    Non

26) Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalorachidien pour traiter l'hydrocéphalie?

*Encerclez:*        Oui    Non

27) Êtes-vous privé de sommeil ou souffrez-vous de décalage horaire?

*Encerclez:*        Oui    Non

**POUR LES FEMMES SEULEMENT:**

1) Êtes-vous enceinte ou y aurait-il des chances que vous puissiez l'être?

*Encerclez:*        Oui    Non

2) Avez-vous un dispositif intra-utérin

*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, lequel? \_\_\_\_\_

**Grossesse et consignes spécifiques pour les participantes**

Toutes les femmes en âge de procréer seront testées avec un test urinaire de grossesse. Les femmes qui sont enceintes ou qui allaitent au moment de l'étude seront exclues. Les femmes en âge de procréer doivent accepter de ne pas devenir enceintes au cours de l'étude.

**ELIGIBILITÉ À L'IRM**

1) Avez-vous des antécédents d'endoscopie ou de coloscopie dans les six semaines

*Encerclez:*        Oui    Non

Si oui, lequel? \_\_\_\_\_

2) Avez-vous déjà eu des blessures corporelles impliquant des éclats de projectile, des plombs, des balles et/ou d'autres fragments métalliques?

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, lesquelles? \_\_\_\_\_

3) Avez-vous déjà eu des blessures à l'œil ou des fragments métalliques dans l'œil?

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, lesquelles? \_\_\_\_\_

4) Avez-vous déjà travaillé le métal, que ce soit comme passe-temps ou comme profession (p. ex. soudage)?

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, laquelle? \_\_\_\_\_

5) Avez-vous déjà eu des chirurgies ou une autre procédure invasive?

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, quoi et quand? \_\_\_\_\_

6) Avez-vous des implants/dispositifs chirurgicaux fixés au corps (p. ex. vis, broches, plaques, prothèses articulaires, pompes, fils, implants/dispositifs électroniques ou à activation magnétique, clips chirurgicaux, bobines, endoprothèse vasculaire)?

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, lesquels? \_\_\_\_\_

7) Avez-vous des tatouages et/ou du maquillage permanent?

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, lequel? \_\_\_\_\_

8) Avez-vous des lunettes de vue? Remarque : les lentilles de contact colorées sont dangereuses pour l'IRM et ne sont pas autorisées.

*Encerclez:*    Oui    Non

Si oui, quel est votre ordonnance? \_\_\_\_\_

9) Êtes-vous Claustrophobe?

Encerclez: Oui Non

10) Avez-vous déjà passé un examen par IRM au centre d'imagerie cérébrale du Royal ?

Encerclez: Oui Non

11) Avez-vous déjà passé un examen par IRM ailleurs ?

Encerclez: Oui Non

Indiquer la région anatomique, le mois, l'année, l'hôpital/le site ? \_\_\_\_\_

12) Avez-vous déjà éprouvé des difficultés lors d'un examen IRM antérieur (incapacité à terminer l'examen)?

Encerclez: Oui Non

13) Avez-vous des antécédents d'exposition à des radiations au cours des 12 derniers mois (p. ex. tomodensitométrie, radiothérapie, médecine nucléaire et/ou tomographie par émission de positons)?

Encerclez: Oui Non

Si oui, lesquels? \_\_\_\_\_

14) Avez-vous actuellement une ou des infection(s) de type ARO (organismes résistants aux antibiotiques) ? *Par exemple, C Difficile, BLSE (Bêta-lactamase à spectre étendu Encéphalite), SARM - Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline, Pneumonie, Virus respiratoire syncytial, Tuberculose, ERV - Entérocoques résistants à la vancomycine.*

Encerclez: Oui Non

Si oui, lesquelles? \_\_\_\_\_

15) Quelle est votre grandeur (en cm)? \_\_\_\_\_

16) Quel est votre poids (en kg)? \_\_\_\_\_

## INVENTAIRE DE LATÉRALITÉ D'EDIMBOURG

Veillez indiquer vos préférences dans l'utilisation des mains dans les activités suivantes. Certaines des activités énumérées ci-dessous nécessitent l'utilisation des deux mains. Dans ces cas, la partie de la tâche, ou de l'objet, vous sera indiquée:

1. Avec quelle main écrivez-vous normalement?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
2. Avec quelle main dessinez-vous normalement?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
3. Avec quelle main lancez-vous (par exemple une balle)?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
4. Dans quelle main tenez-vous des ciseaux pour couper du papier?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
5. Dans quelle main tenez-vous des ciseaux pour couper du papier?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
6. Dans quelle main tenez-vous un couteau lorsque vous coupez des objets (sans fourchette)?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
7. Dans quelle main tenez-vous une cuillère?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
8. Dans quelle main tenez-vous un balai (main haute)?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
9. Dans quelle prise frappez-vous une allumette (la main tenant l'allumette)?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains
  
10. Dans quelle main ouvrez-vous une boîte (la main tenant le couvercle)?  
*Encerclez:*            Droite            Gauche            Les deux mains

### Cotation de l'inventaire de latéralité d'Édimbourg:

Droite: \_\_\_\_\_

Gauche: \_\_\_\_\_

Gauche + Droite = \_\_\_\_\_ Cumulative

Droite – Gauche = \_\_\_\_\_ Différence

Différence ÷ Cumulatif = \_\_\_\_\_ x 100 = \_\_\_\_\_ (Résultat)

Interprétation (d'après le résultat):

- En-dessous de -40 = gaucher
- Entre -40 et +40 = ambidextre
- Au-dessus de +40 = droitier

---

**NON ADMISSIBLE** (c.-à-d. ne répond pas aux critères d'inclusion ou a dit oui aux critères d'exclusion) – Merci d'avoir répondu à ces questions. Je suis désolé, malheureusement, vous n'êtes pas admissible à l'étude. Merci beaucoup pour votre temps. Bonne journée.

**INCERTAIN** (nécessite une discussion plus approfondie avec le P.I.) - Merci d'avoir répondu à ces questions. Je transmettrai cela à notre équipe, et nous communiquerons avec vous sous peu au sujet de l'admissibilité possible à l'étude. Merci encore!

**ADMISSIBLE** – Merci d'avoir répondu à ces questions. Super, nous pouvons aller de l'avant et réserver votre première visite!

La prochaine visite aura lieu au Centre de santé mentale Royal Ottawa, au 1145, avenue Carling. Nous vous rejoindrons à l'entrée principale.

Demandez aux participants leur email! Vous leur enverrez par e-mail des informations sur le stationnement et des informations supplémentaires sur leur visite

- ***POUR LES FEMMES : Rappelez-leur qu'elles devront fournir un échantillon d'urine au début de la visite de dépistage et d'essayer de boire de l'eau avant la session***
- ***POUR TOUT LE MONDE : Les participants ne doivent pas consommer de tabac, d'alcool et de caféine, et ne pas prendre de médicaments non essentiel sur ordonnance ou en vente libre pendant au moins 24 heures avant l'étude.***

Demandez-leur s'ils ont besoin de stationnement – fournissez le code de l'un des laissez-passer de stationnement

- Si vous donnez un code à quelqu'un, assurez-vous de marquer que le laissez-passer a été utilisé et de l'inscrire sur la feuille de bord (c.-à-d. nom du participant, date, code #) dans le registre des laissez-passer de stationnement

- Fournir des instructions afin qu'ils sachent comment utiliser le code le jour de leur rendez-vous

Si vous devez annuler ou si vous avez des questions ou des préoccupations avant votre rendez-vous, veuillez communiquer avec nous au [REDACTED] Avez-vous des questions en ce moment?

Merci beaucoup pour votre temps aujourd'hui – nous apprécions votre intérêt à participer et nous avons hâte de vous rencontrer!

Le participant préfère être contacté par : courriel ou téléphone.

**Annexe B**

**Formulaire d'information sur l'étude et de consentement éclairé**

## FORMULAIRE D'INFORMATION SUR L'ÉTUDE ET DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Titre de l'étude : Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale theta burst sur l'activité préfrontale.

Numéro REB : REB#2018033

Chercheuse principale : Sara Tremblay, PhD

Contact pour l'étude : Manon Desforges, étudiante DPsy  
Adresse : 1145 Carling Ave, Ottawa, Ontario  
Téléphone : [REDACTED]  
Adresse courriel : [REDACTED]

Avant d'accepter de participer à cette étude de recherche, vous devez lire et comprendre le contenu de ce formulaire de consentement. Ces informations vous aideront à décider si vous souhaitez participer à l'étude. Si vous avez des questions, posez-les à la chercheuse ou au personnel de l'étude. Ne signez pas ce formulaire tant que vous n'êtes pas sûr d'avoir compris les informations. Toute recherche est volontaire. Si vous décidez de participer à l'étude, vous devez être totalement honnête sur vos antécédents médicaux.

Il est possible que certains des participants qui signent ce formulaire de consentement ne soient pas en mesure de prendre part à l'étude. Une partie importante de cette étude implique des critères spécifiques pour tous les participants. Cela nous aide à mener l'étude de manière plus rigoureuse. Après cette sélection initiale, nous déterminerons si vous pouvez participer à l'étude. Si vous n'êtes pas éligible pour cette étude, vous pouvez toujours participer à d'autres études pour lesquelles vous êtes qualifié.

## **PRÉAMBULE**

Dans cette étude, nous allons utiliser différentes techniques pour mesurer l'activité de votre cerveau. Ces techniques sont décrites ci-dessous.

### *Qu'est-ce que la stimulation par « thêta burst » ?*

La stimulation par « thêta burst » (STB) est une forme spécifique de stimulation magnétique transcrânienne (SMT) répétitive, une procédure thérapeutique non invasive approuvée par Santé Canada depuis 2002 pour le traitement de la dépression. En bref, la STB utilise des champs magnétiques pour modifier l'activité du cerveau. Ces champs magnétiques sont produits par une petite bobine de stimulation composée de boucles de fils de cuivre recouvertes de plastique. La bobine sera placée fermement mais confortablement contre votre tête.

### *Qu'est-ce que l'électroencéphalographie?*

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'imagerie cérébrale qui mesure l'activité électrique du cerveau au moyen de plusieurs petites électrodes placées sur votre cuir chevelu à l'aide d'un capuchon spécialement conçu pour l'EEG. Les électrodes transmettent des informations de votre cerveau à un ordinateur qui mesure et enregistre les données. Il peut être utilisé pour évaluer comment la STB peut modifier l'activité du cerveau.

### *Qu'est-ce que l'imagerie par résonance magnétique?*

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie cérébrale qui permet de prendre une image de votre cerveau. Elle sera utilisée pour cibler une région spécifique de votre cerveau pendant la stimulation.

## **BUT DE L'ÉTUDE**

Nous souhaitons utiliser l'électroencéphalographie pour comprendre les changements cérébraux associés à la STB. Plus précisément, nous voulons mieux comprendre quels sont les changements cérébraux produits par la STB lorsque nous stimulons un côté du cerveau ou les deux côtés du cerveau. Nous espérons que cela pourra aider à indiquer quel type de stimulation (un côté ou les deux) est optimal pour les recherches futures pour le traitement de la dépression.

## **PROCÉDURE DE L'ÉTUDE**

### *Présélection par téléphone*

La présélection permettra de déterminer votre admissibilité. La présélection par téléphone prendra environ 30 minutes. Au cours de cette présélection, le personnel de l'étude passera en revue un questionnaire avec vous afin de recueillir des informations démographiques et de détecter d'éventuels critères d'exclusion.

### *Participation à l'étude*

L'étude comprendra une séance virtuelle (environ 30 minutes) et 4 visites en personne. La visite 2 durera 1,5 heure. Les visites 3, 4 et 5 dureront 3 heures. Voici le déroulement de chaque visite.

### *Visite 1 : formulaire de consentement et évaluation clinique*

- La visite 1 aura lieu virtuellement via Zoom, version cryptée, afin de limiter vos déplacements dans notre laboratoire. Elle nous permettra d'évaluer davantage votre admissibilité à l'étude. Un membre de l'équipe fournira à nouveau une description de l'étude et répondra à toute question que vous pourriez avoir. Vous serez invité à donner oralement votre consentement.
- On vous posera des questions sur vos antécédents de troubles psychiatriques. Il vous sera ensuite demandé de remplir un court questionnaire.
- À la fin de cette session, nous confirmerons si vous êtes admissible à l'étude.

### *Visite 2 : scan du cerveau et SMT*

- Le scan du cerveau sera effectué au Centre d'imagerie cérébrale du Royal.
- Un test urinaire de dépistage de drogue sera effectué. Pour les femmes seulement, un test urinaire de grossesse sera également effectué et il vous sera demandé de remplir un court questionnaire sur votre cycle menstruel (d'une durée d'environ 5 minutes). Ce questionnaire sera utilisé en raison du fait que les changements dans les niveaux d'œstrogènes peuvent affecter votre activité cérébrale.
- Nous effectuerons ensuite l'IRM au cours de laquelle vous serez allongé dans un grand tube pendant, que nous prenons des photos de votre cerveau. Il vous sera demandé de bouger le moins possible et une protection auditive vous sera donnée car le scanner fait du bruit. Cela durera environ 40 minutes.

### *Visite 3 : Mesures SMT*

- Nous vous demanderons de remplir un court questionnaire d'auto-évaluation sur une tablette et un questionnaire de contre-indications à la TMS.
- Vous serez assis confortablement sur une chaise.
- Trois petites électrodes seront positionnées sur votre main droite, ce qui permettra de mesurer les mouvements de votre index.
- Des stimulations seront délivrées pour déterminer l'intensité de la stimulation qui sera utilisée pour la STB. Vous pourriez ressentir une légère contraction dans le muscle de votre index droit pendant la stimulation. C'est normal.
- La bobine sera positionnée sur la région du cerveau qui contrôle les mouvements de vos doigts droits et l'activité musculaire de votre index droit sera mesurée pendant que nous envoyons des impulsions magnétiques. Toute cette procédure durera environ 30 minutes.
- Par la suite, nous livrerons la STB à la région motrice.
- À la fin de la session, vous remplirez de courts questionnaires sur une tablette (d'une durée d'environ 3 à 5 minutes).

#### *Visites 4 et 5 : séances SMT-EEG*

- Vous serez assis confortablement sur une chaise et deux petites électrodes stimulantes seront positionnées sur votre tête. Des écouteurs vous seront donnés pour protéger votre audition du cliquetis de la machine TMS.
- Un capuchon contenant plusieurs petites électrodes plates sera positionné au-dessus de votre tête. Une très petite quantité de gel sera insérée dans chaque électrode.
- Un petit bandeau sera placé sur votre tête. Cela indiquera la position de votre tête dans l'espace. Un système informatique sera utilisé pour localiser le positionnement optimal de la bobine.
- La bobine sera positionnée sur la région de votre cerveau qui contrôle les mouvements de votre index droit (environ 7,5 centimètres au-dessus de votre oreille gauche).
- Trois petites électrodes seront positionnées sur votre main droite, ce qui permettra de mesurer les mouvements de votre index.
- Quelques stimulations seront délivrées pour déterminer l'intensité de la stimulation qui sera utilisée pour la STB. Vous pourriez ressentir une légère contraction dans le muscle de votre index droit pendant la stimulation. C'est normal.
- Des écouteurs antibruit qui émettent un bruit blanc vous seront donnés pour minimiser le bruit de clic de la bobine.
- Nous positionnerons la bobine de stimulation sur une région spécifique et mesurerons l'activité de votre cerveau. Cela nous fournit une base de référence de l'activité de votre cerveau. La bobine sera positionnée sur vos régions frontales gauche et droite et nous délivrerons des impulsions magnétiques pendant que nous enregistrerons l'activité de votre cerveau à l'aide de l'EEG. Nous enregistrerons également l'EEG pendant que vous vous aurez les yeux ouverts. Toute cette procédure prendra environ 30 minutes.
- Par la suite, nous livrerons la STB dans la même région. Cette procédure durera 3 à 4 minutes selon la condition de stimulation. Vous recevrez une condition différente à chaque visite. Les deux conditions sont les suivantes :
  - STB réelle à gauche et STB placebo à droite
  - STB réelle à gauche et STB réelle à droite
- Immédiatement après la STB, nous reprendrons les mêmes mesures qui ont été prises juste avant. Cela nous donnera une mesure des changements produits par la STB. Toute cette procédure prendra environ 20 à 30 minutes.
- À la fin de la session, vous remplirez de courts questionnaires sur une tablette (d'une durée d'environ 3 à 5 minutes).

## **LES RISQUES**

### *Risque de crises d'épilepsie lié à la SMT*

La SMT répétitive, qui incluent la STB, comporte un très faible risque d'induire des crises épileptiques (<1%). La plupart d'entre eux (environ 16 épisodes depuis 1985) sont survenus avant 1998, lorsque des paramètres que nous savons maintenant dangereux étaient utilisés. En 1998, des

directives de sécurité pour la SMT répétitive ont été publiées et adoptées, et depuis lors, seuls 5 épisodes supplémentaires d'épilepsie se sont produits. En général, les sujets qui ont eu des convulsions à la suite d'une SMT répétitive prenaient en même temps des médicaments psychotropes ou souffraient de maladies neurologiques connues qui augmentaient les risques de crise d'épilepsie. Toutes les crises qui se sont produites ont cessé spontanément, sans effets indésirables à long terme ni conséquences négatives physiques durables. Il est important de noter qu'aucune personne n'a développé de troubles épileptiques récurrents (épilepsie) après une crise induite par la SMT répétitive. Il est important de noter que des procédures appropriées de surveillance des crises seront mises en œuvre au cours de cette étude (p. ex. surveillance visuelle des signes de crises). Dans le cas peu probable où un participant ferait une crise épileptique, l'étude sera interrompue et notre personnel informera immédiatement le 911 pour qu'une ambulance vous emmène aux services d'urgence.

#### *Effets secondaires potentiels de la SMT*

La SMT n'est pas inconfortable, mais vous pouvez ressentir des contractions des muscles du cuir chevelu pendant la stimulation. Vous pouvez également ressentir une contraction des muscles faciaux autour de l'œil gauche. Il s'agit d'une brève contraction qui se produit parce que les nerfs faciaux sont stimulés. Il n'y a aucun risque associé à cet effet secondaire potentiel.

Vous pouvez ressentir des maux de tête et des tensions de type musculaire après la stimulation. Chez certaines personnes, le STB peut également provoquer une sensation de picotement ou une légère douleur du cuir chevelu sous la bobine magnétique ou à l'emplacement général du site de stimulation. Cette sensation a tendance à diminuer avec le temps. Une légère douleur au cou peut également être ressentie. Ces symptômes sont généralement causés par le maintien de la tête dans la même position pendant une longue période de temps et/ou par la stimulation des muscles et des nerfs du cuir chevelu par les impulsions de la SMT. Des médicaments analgésiques légers en vente libre, comme l'acétaminophène, peuvent atténuer ces symptômes et seront mis à votre disposition.

Enfin, les bobines de SMT font du bruit, comme des clics bruyants, lorsqu'elles produisent de l'énergie magnétique. Nous vous demanderons donc de porter un casque réducteur de bruit pendant les séances, afin de protéger votre audition. Ces casques vous seront fournis à chaque visite.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, des mesures seront prises pour atténuer la douleur (faire une pause, diminuer l'intensité de la stimulation) ou la séance sera interrompue.

#### *Les risques de l'IRM*

Certains participants peuvent ressentir un inconfort en essayant de rester immobiles à l'intérieur du scanner. Des sentiments de claustrophobie (c'est-à-dire la peur des espaces clos) peuvent survenir à l'intérieur du scanner ou en raison des niveaux sonores émis par le scanner pendant l'étude. Des bouchons d'oreille et des écouteurs vous seront fournis afin de réduire l'exposition au bruit du scanner. L'inconfort ressenti est généralement léger. Le personnel pourra vous voir et vous entendre pendant toute la durée du scanner. Vous recevrez un bouton que vous pourrez presser à tout moment pour faire savoir au personnel que vous souhaitez sortir du scanner.

## **Grossesse et instructions spécifiques aux participant(e)s**

Toutes les femmes en âge de procréer seront soumises à un test urinaire de grossesse, au début de l'étude, pour détecter une éventuelle grossesse. Les femmes peuvent continuer à utiliser une méthode de contraception avant et pendant l'étude. Les femmes qui sont enceintes ou qui allaitent au moment de l'étude seront exclues. Les femmes en âge de procréer doivent accepter de ne pas tomber volontairement enceintes au cours de l'étude. De plus, il sera demandé aux participants de ne pas utiliser de produits du tabac, d'alcool et de caféine, et de ne pas prendre de médicaments sur ordonnance ou en vente libre pendant au moins 24 heures avant l'étude.

## **LES AVANTAGES**

Il n'y a pas d'avantages immédiats à participer à cette étude. Nous espérons que les connaissances acquises pourront contribuer à une meilleure compréhension de l'effet du STB sur le cerveau. Plus important encore, elles pourraient conduire à l'élaboration de protocoles optimisés pour le traitement de troubles, tels que le trouble dépressif majeur. Tous les participants recevront 10 \$ pour la session 1 en ligne (en argent comptant ou en carte cadeau Amazon) et une compensation de 25 \$ pour chaque session en présentielle, pour un total de 110 \$. S'ils le demandent, les participants recevront un coupon pour le stationnement pour chacune des trois visites en personne. Nous rembourserons également les frais de transport public au besoin (avec preuve).

## **DÉCOUVERTES INCIDENTES**

Pendant l'étude, les chercheurs peuvent apprendre certaines choses sur vous qu'ils n'avaient pas prévu. Par exemple, les chercheurs peuvent découvrir que vous souffrez d'un problème de santé.

Si de nouvelles informations cliniquement importantes sur votre santé sont obtenues à la suite de votre participation à cette étude, vous aurez la possibilité de décider si vous souhaitez être informé de ces informations.

Le scanner d'imagerie cérébrale est réalisé à des fins de recherche uniquement et ne sera pas examiné à des fins cliniques. Le personnel technique impliqué dans l'étude n'est pas formé ou qualifié pour diagnostiquer des pathologies. Cependant, lors des procédures d'imagerie cérébrale, il existe une faible chance de découvrir une anomalie potentiellement dangereuse pendant le scanner. Dans ce cas, vos images seront examinées par un radiologue. Si un suivi est jugé nécessaire, l'investigateur principal de l'étude vous contactera directement et vous demandera l'autorisation de communiquer les résultats à votre médecin traitant. Ce dernier pourra alors vous orienter vers des tests supplémentaires et un suivi clinique. Si vous n'avez pas de médecin traitant, un médecin de l'étude vous orientera et assurera le suivi.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE**

Votre décision de participer à cette étude est volontaire. Vous pouvez choisir de ne pas y participer. Vous pouvez arrêter l'étude pour n'importe quelle raison sans être pénalisé. La chercheuse de l'étude peut mettre fin à votre participation à tout moment sans votre consentement pour les raisons suivantes :

- Si vous ne suivez pas les instructions de l'étude.
- Si vous ne répondez pas aux exigences de l'étude.
- Si l'étude est annulée.
- Pour des raisons administratives (ex. : si nous avons obtenu assez de participants).

## **CONFIDENTIALITÉ**

Vos données personnelles seront protégées. Ces informations seront conservées dans l'unité de neuromodulation ou dans un autre lieu de stockage approprié pendant 10 ans. Ces informations ne seront accessibles qu'au personnel de l'étude, au comité d'éthique de la recherche et/ou au responsable de la qualité de la recherche à des fins d'assurance de la qualité de l'étude. Ces informations seront stockées par code (et non par nom) afin de protéger vos informations personnelles. Les informations seront conservées dans un classeur fermé à clé et dans des bases de données électroniques protégées par un mot de passe. Les publications ou les présentations issues de ce travail n'utiliseront pas votre nom et ne vous identifieront pas.

## **QUESTIONS/RENSEIGNEMENTS**

Si vous avez des questions sur la participation à cette étude, vous pouvez vous adresser la chercheuse principale de l'étude. Cette personne est :

Sara Tremblay, PhD



Cette étude a été examinée et approuvée par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut des Recherches en Santé Mentale au Royal REB sous le numéro d'étude 2018033.

Si vous avez des préoccupations éthiques concernant l'étude, ou par rapport à la façon dont elle est menée, veuillez contacter le bureau du REB: 



Mental Health - Care & Research  
Santé mentale - Soins et recherche

**CONSENTEMENT ORAL OBTENU AVANT LA VISITE 1 (EN LIGNE)**

Nom de la personne obtenant le consentement verbal: \_\_\_\_\_

Méthode d'obtention du consentement verbal: telephone, Zoom, etc.: \_\_\_\_\_

Date d'obtention du consentement verbal: \_\_\_\_\_

Signature de la personne obtenant le consentement verbal: \_\_\_\_\_



Mental Health - Care & Research  
Santé mentale - Soins et recherche

## **SIGNATURE POUR LA PARTICIPATION À L'ÉTUDE**

J'ai lu et compris les informations présentées dans ce formulaire de consentement éclairé. J'ai eu l'occasion de poser des questions et j'ai obtenu des réponses à toutes mes questions.

Bien qu'il y ait une compensation financière (10 \$ pour la session 1 en ligne et 25 \$ pour chacune des 4 sessions en présentielle, total de 110 \$) pour le temps et les efforts que j'ai consacrés, je comprends qu'il n'y a aucun avantage spécifique pour moi à participer à cette étude. Toutefois, les informations résultant de ma participation peuvent conduire à l'élaboration de protocoles optimisés pour le traitement de troubles de santé mentale, tels que le trouble dépressif majeur.

J'accepte que toutes les données dépersonnalisées et anonymisées recueillies dans le cadre de cette étude soient partagées avec d'autres chercheurs de l'IRSM. La chercheuse principale (Dr Sara Tremblay) sera la principale responsable des données et de leur distribution.

Je comprends que toutes les données dépersonnalisées et anonymisées peuvent accompagner la publication des résultats dans une publication scientifique évaluée par les pairs, afin de promouvoir une science ouverte et transparente. En aucun cas mon nom ou toute autre information personnelle permettant de m'identifier ne sera associé à la publication.

Une copie signée et datée de ce formulaire de consentement éclairé me sera proposée.

## **J'ACCEPTÉ LIBREMENT DE PARTICIPER À CETTE ÉTUDE**

\_\_\_\_\_  
Nom du ou de la participant(e)

\_\_\_\_\_  
Date (inscrite par le ou la participant(e))

\_\_\_\_\_  
Signature

\_\_\_\_\_  
Nom de la personne qui obtient le consentement

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature



Mental Health - Care & Research  
Santé mentale - Soins et recherche

## PERMISSION D'ÊTRE CONTACTÉ POUR D'AUTRES RECHERCHES

L'Institut de Recherche en Santé Mentale (IRSM) de l'Université d'Ottawa s'engage à bâtir un avenir où nous pourrions identifier et traiter avec succès les maladies mentales. Nous vous demandons la permission de permettre au personnel de recherche approuvé de vous contacter pour savoir si vous êtes intéressé à participer à une étude de recherche menée à l'IRSM. Même si vous donnez votre permission d'être contacté maintenant, vous pouvez retirer votre permission à tout moment. Tout renseignement personnel sur la santé que vous pouvez nous donner est protégé par la Loi de 2004 sur la Protection des Renseignements Personnels sur la Santé (Ontario).

---

## SIGNATURE POUR ÊTRE CONTACTÉ POUR DES ÉTUDES FUTURES

Je comprends que les responsables d'études peuvent me contacter à l'avenir pour voir si je suis intéressé(e) par des composantes supplémentaires de l'étude ou par d'autres études pour lesquelles je pourrais être éligible. Je sais que je peux changer d'avis en informant le personnel de l'étude actuelle et que je peux refuser de participer à une étude future.

Une copie signée et datée de ce formulaire de consentement éclairé me sera proposée.

J'ACCEPTÉ LIBREMENT D'ÊTRE CONTACTÉ À L'AVENIR AU SUJET D'AUTRES  
POSSIBILITÉS D'ÉTUDES

\_\_\_\_\_  
Nom du ou de la participant(e)

\_\_\_\_\_  
Date (inscrite par le ou la  
participant(e))

\_\_\_\_\_  
Signature

\_\_\_\_\_  
Nom de la personne qui obtient le  
consentement

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature

## **Annexe C**

### **Formulaire de vérification des contre-indications à la SMT**

**ÉVALUATION DE SÉCURITÉ SMT POUR ADULTES**  
**Adapté de Rossi et al. 2011**

	OUI	NON
1. Avez-vous déjà eu une séance de stimulation magnétique transcrânienne au cours de laquelle vous avez ressenti des effets secondaires désagréables ou graves ? Si oui, veuillez préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avez-vous déjà reçu une séance d'imagerie par résonance magnétique au cours de laquelle vous avez ressenti des effets secondaires désagréables ou graves ? Si oui, veuillez préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous des morceaux de métal dans le cerveau, le crâne ou ailleurs dans votre corps (par exemple, des éclats, des fragments, des clips, etc.) ? Si oui, précisez le type de métal :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou des acouphènes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avez-vous des implants cochléaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous un stimulateur cardiaque ou des lignes intracardiaques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous déjà subi une intervention chirurgicale sur le cerveau ou la moelle épinière ? Si oui, veuillez indiquer la nature de cette intervention :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous un neurostimulateur implanté (par exemple, un stimulateur cérébral profond, épidual/sous-dural, nerf vague) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous un dispositif de perfusion de médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalo-rachidien pour traiter l'hydrocéphalie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous déjà eu des convulsions ou des crises d'épilepsie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous déjà eu une perte de conscience ou une syncope ? Si oui, veuillez décrire en quelle occasion :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien qui a été diagnostiqué comme une commotion cérébrale ou associé à une perte de conscience ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Souffrez-vous d'une maladie neurologique ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Souffrez-vous d'une maladie grave, notamment cardiaque ou respiratoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Êtes-vous enceinte ou y a-t-il une chance que vous le soyez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Avez-vous eu une dépendance à l'alcool ou à des drogues au cours des 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Avez-vous eu des changements dans votre régime de psychothérapie ou de médicaments au cours du dernier mois ? Si oui, veuillez indiquer ces changements :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Annexe D**

**Questionnaire sur le cycle menstruel**

## QUESTIONNAIRE SUR LE CYCLE MENSTRUEL

Protocole de l'étude : Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale theta burst sur l'activité préfrontale.	Chercheure principale : Sara Tremblay, PhD REB # : 2018033
ID du sujet : _____ Randomisation # : _____	Date : ____ / ____ / ____ <u>Auto-évaluation</u> jour    mois    année

Merci de répondre à ce questionnaire en encerclant votre réponse pour chacune des questions.

1. À quel âge avez-vous eu vos premières menstruations ? \_\_\_\_\_

Si vous ne souvenez plus de l'âge exact, veuillez indiquer le groupe d'âge auquel vous apparteniez :

- 10 ans et moins
- Entre 10 et 12 ans
- Entre 13 et 15 ans
- 16 ans et plus
- Je ne me souviens plus

2. À quelle date votre dernier cycle a-t-il commencé (soit la date de vos dernières menstruations) jj/mm ? \_\_\_\_\_

3. Comment de temps votre dernier cycle a-t-il duré (incluant les saignements) ? \_\_\_\_\_

4. En excluant les périodes où vous preniez la pilule contraceptive ou celle où vous étiez enceinte, encerclez la réponse qui décrirait le mieux vos cycles menstruels :

- Presque toujours régulier, je peux prédire le début de mes menstruations à au moins 2 jours près
- Plus ou moins régulier
- Irrégulier
- Je ne sais pas

**Notes:**

---

---

---

---

---

**Annexe E**

**Questionnaire sur la procédure d'aveuglement**

## QUESTIONNAIRE SUR LA PROCÉDURE D'AVEUGLEMENT

Protocole de l'étude : Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale theta burst sur l'activité préfrontale.	Chercheure principale : Sara Tremblay, PhD REB # : 2018033
ID du sujet : _____ Randomisation # : _____	Date : ____ / ____ / ____ <u>Auto-évaluation</u> jour    mois    année

Comme vous en avez été informé avant le début de l'étude, les participants sont répartis au hasard entre deux méthodes de traitement différentes : la stimulation bilatérale (des deux côtés de la tête) et la stimulation unilatérale (côté gauche de la tête).

En réfléchissant à vos séances de STB de cette semaine, veuillez choisir l'élément qui décrit le mieux votre opinion :

1. Je suis très confiant(e) d'avoir reçu une stimulation des deux côtés de ma tête.
2. Je suis assez sûr(e) d'avoir reçu une stimulation des deux côtés de la tête.
3. Je ne sais pas.
4. Je suis assez confiant(e) d'avoir reçu une stimulation uniquement sur le côté gauche.
5. Je suis très confiant(e) d'avoir reçu une stimulation uniquement sur le côté gauche.

## **Annexe F**

### **Vérification des effets secondaires**

## VÉRIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES

Protocole de l'étude : Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale theta burst sur l'activité préfrontale.	Chercheure principale : Sara Tremblay, PhD REB # : 2018033
ID du sujet : _____ Randomisation # : _____	Date : ____ / ____ / ____ <u>Auto-évaluation</u> jour    mois    année

Veillez cocher (✓), ci-dessous, chaque élément pour indiquer la gravité des effets secondaires potentiels induits par la STB. Veuillez répondre à tous les points.

		1 - Aucun	2 - Très léger	3 - Léger	4 - Modéré	5 – Sévère
1	<b>Douleur</b> <i>(souffrance physique n'importe où dans votre corps)</i>					
2	<b>Inconfort</b> <i>(sensation de légère douleur ; désagréable)</i>					
3	<b>Maux de tête</b> <i>(douleur constante, lancinante ou pulsatile dans la tête)</i>					
4	<b>Acouphènes</b> <i>(bourdonnement ou sifflement dans une ou les deux oreilles)</i>					
5	<b>Étourdissement</b> <i>(sensation de vertige et/ou impression que vous pourriez vous évanouir)</i>					

**Notes:**

---



---



---



---



---

**Annexe G**

**Questionnaire sur le son de la SMT**

## QUESTIONNAIRE SUR LE SON ASSOCIÉ À LA SMT

Protocole de l'étude : Une étude contrôle-placebo comparant les effets d'une stimulation unilatérale et bilatérale theta burst sur l'activité préfrontale.	Chercheure principale : Sara Tremblay, PhD REB # : 2018033
ID du sujet : _____ Randomisation # : _____	Date : ____ / ____ / ____ <u>Auto-évaluation</u> jour    mois    année

*Veillez répondre à la question suivante au mieux de vos connaissances.*

Sur une échelle de 1 à 10, veuillez évaluer l'intensité du clic de la SMT que vous avez entendu pendant la stimulation : 1 représente aucun clic de SMT entendu, 10 représente un clic de SMT très fort entendu (c'est-à-dire que vous avez eu l'impression que le casque antibruit ne faisait aucune différence pour réduire les clics associés à la SMT). Veuillez encercler ou mettre un X à côté de votre réponse.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

**Notes:**

---

---

---

---

---