



**Études des mécanismes d'action de la stimulation
cérébrale non-invasive avec l'imagerie par résonance
magnétique : une perspective d'utilisation dans le
trouble lié aux substances**

Thèse

Antoine Hone-Blanchet

Doctorat en médecine expérimentale
Philosophiae doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Antoine Hone-Blanchet, 2017

**Études des mécanismes d'action de la stimulation
cérébrale non-invasive avec l'imagerie par
résonance magnétique : une perspective
d'utilisation dans le trouble lié aux substances**

Thèse

Antoine Hone-Blanchet

Sous la direction de :

Shirley Fecteau, directrice de recherche

Résumé

Introduction Le trouble lié aux substances est une condition neuropsychiatrique complexe particulièrement difficile à traiter avec les méthodes thérapeutiques actuelles et les rechutes sont fréquentes. Le craving, cette envie de consommer la substance, est un facteur critique dans la rechute. Les techniques de stimulation cérébrale non-invasive telles que la stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS) et la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) ont démontré des résultats intéressants dans plusieurs conditions psychiatriques, dont dans la réduction du craving chez les patients souffrant de troubles liés aux substances. Cela dit, les mécanismes d'action de ces techniques demeurent mal définis.

Objectifs L'objectif de cette thèse est de déterminer les mécanismes d'action de la tDCS et rTMS, et de les mettre en perspective dans le trouble lié aux substances.

Méthodes Nous avons effectué 3 études combinant la tDCS ou rTMS avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous avons combiné la stimulation cérébrale avec la spectroscopie par résonance magnétique (MRS), qui permet de quantifier la concentration de métabolites cérébraux, et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui permet de mesurer la connectivité fonctionnelle entre structures cérébrales.

Résultats La première étude a combiné l'administration de la tDCS au cortex préfrontal et la MRS. Les résultats démontrent que la tDCS permet l'élévation de n-acétylaspartate (NAA) et glutamine+glutamate (Glx) dans le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et le striatum. Ceci suggère que la tDCS a un effet excitateur rapide sur le DLPFC et facilite la transmission corticostriatale. La deuxième étude a combiné la tDCS avec l'IRMf, dans un devis expérimental calqué sur celui de l'étude 1. Les résultats indiquent que la tDCS administrée au DLPFC augmente la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC et le striatum, ce qui suggère une augmentation de l'activité des voies corticostriatales. La troisième étude est une étude de cas clinique où nous avons administré la rTMS à un patient du trouble lié aux substances et

obtenu des mesures en MRS avant puis après la rTMS. Les résultats cliniques démontrent une diminution du craving et des symptômes anxieux chez le patient. Les résultats neurophysiologiques démontrent que la rTMS a permis l'élévation de NAA et Glx dans le DLPFC, striatum et le cortex cingulaire. Ces résultats suggèrent que la rTMS a un effet excitateur sur le DLPFC et ses structures sous-jacentes, ce qui pourrait expliquer la diminution de symptômes.

Conclusion Les résultats démontrent que la tDCS et la rTMS administrés au DLPFC ont des effets excitateurs locaux, sur le DLPFC, et distaux, suivant les voies corticostriatales. Ces résultats suggèrent que ces techniques peuvent moduler l'activité des voies glutamatergiques préfrontales. Ceci pourrait participer à diminuer le craving chez les patients de dépendances aux substances et suggère que la stimulation cérébrale non-invasive est une technique alternative à explorer dans cette perspective.

Abstract

Introduction Substance use disorders (SUD) is a complex neuropsychiatric disorder that is particularly difficult to treat with conventional treatment methods and relapse is frequent. Cravings are a critical factor in relapse and constitute an important target for abstinence. Noninvasive brain stimulation techniques such as transcranial direct current stimulation (tDCS) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) have demonstrated interesting clinical potential in a wide range of neuropsychiatric disorders, including the decrease of craving in patients of SUD, when administrated to the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). However, neurophysiological mechanisms of action of tDCS and rTMS remain largely unknown.

Objectives The objective of the thesis is to characterize some of these mechanisms of action and put them in perspective of its potential therapeutic effect in SUD.

Methods To investigate this, we conducted 3 studies combining tDCS or rTMS and magnetic resonance imaging (MRI) techniques in healthy individuals and SUD patients. We combined brain stimulation with magnetic resonance spectroscopy (MRS), which allows to measure levels of brain metabolites within a voxel of interest, and functional MRI (fMRI), which allows to measure functional connectivity levels between cerebral structures.

Results The first study combined prefrontal tDCS and MRS in healthy subjects. Results show that tDCS elevated brain metabolites n-acetylaspartate (NAA) and glutamine+glutamate (Glx) in the DLPFC and striatum. This suggests that tDCS has fast excitatory effects over the DLPFC and facilitates corticostriatal transmission. The second study replicated the same design as the first one, with tDCS combined with fMRI. Results show that tDCS elevated functional connectivity of the DLPFC with the striatal region, suggesting a fast excitatory effect of the corticostriatal pathways. The final study is a case report in which we administrated rTMS to the prefrontal cortex of a SUD patient. We gathered MRS measurements before and after the rTMS regimen. Clinical results show that rTMS decreased cravings for

substances and anxiety symptoms. Neurophysiological results show that rTMS elevated levels of NAA and Glx in the DLPFC, striatum and cingulate cortex. These results suggest that rTMS has an excitatory effect over the DLPFC and its downstream targets, which may explain reduction of symptoms of SUD and anxiety.

Conclusion Taken together, these findings suggest that tDCS and rTMS of the DLPFC have excitatory effects on the stimulation target and downstream structures. This suggests that tDCS and rTMS can modulate activity within prefrontal glutamatergic pathways. Such effects may explain reduction of craving in patients of SUD and support the idea that noninvasive brain stimulation has therapeutic potential in this condition.

Table des matières

Résumé	III
Abstract	V
Liste des figures	IX
Liste des abréviations	X
Remerciements	XI
Avant-propos	XII
1 Chapitre 1. Introduction générale	1
1.1 Les troubles liés à une substance	1
1.1.1 Neurobiologie des dépendances	2
1.1.2 Le craving	5
1.1.3 Dépendances et imagerie par résonance magnétique	7
1.1.4 Comorbidités et traitements actuels	12
1.2 La stimulation cérébrale non invasive	13
1.3 Perspective historique sur l'évolution de la tDCS	17
1.4 Matériel nécessaire et paramètres de stimulation	21
1.4.1 Matériel nécessaire	21
1.4.2 Intensité du courant	22
1.4.3 Modélisation du courant induit	23
1.4.4 Disposition des électrodes	27
1.4.5 Durée de stimulation et latence des effets	30
1.4.5.1 La potentialisation à long terme	32
1.4.6 Nombre de sessions	32
1.5 Sécurité, effets secondaires et condition aveugle	33
1.6 Les effets neurophysiologiques de la tDCS	37
1.6.1 Excitabilité corticale	37
1.6.2 Imagerie par résonance magnétique	41
1.6.2.1 Résultats en spectroscopie	42
1.6.2.2 Résultats en IRM fonctionnelle	43
1.7 Les effets comportementaux de la tDCS	45
1.8 Les effets cliniques de la tDCS	48
1.8.1 La tDCS dans le trouble lié à une substance	49
1.8.1.1 Nicotine	49
1.8.1.2 Alcool	50
1.8.1.3 Psychostimulants (cocaïne et méthamphétamine)	52
1.8.2 La tDCS dans le trouble dépressif majeur	53
1.8.3 La tDCS dans la schizophrénie	55
1.8.4 La tDCS dans d'autres troubles psychiatriques et neurologiques	55
1.9 Perspective historique sur la rTMS	56
1.10 Aperçu technique de la rTMS	58
1.11 Effets neurophysiologiques de la rTMS	60
1.11.1 Excitabilité corticale	60
1.11.2 Résultats en spectroscopie	63
1.12 Les effets cliniques de la rTMS	64
1.12.1 La rTMS dans le trouble lié à une substance	64
1.12.1.1 Nicotine	64
1.12.1.2 Alcool	65
1.12.1.3 Psychostimulants (cocaïne et méthamphétamine)	66

1.12.2	La rTMS dans le trouble dépressif majeur.....	67
1.12.3	La rTMS dans les troubles anxieux	68
1.13	Objectifs de la thèse	71
2	Chapitre 2 : Étude 1.....	73
3	Chapitre 3 : Étude 2.....	97
4	Chapitre 4 : Étude 3.....	117
5	Discussion générale	126
5.1	Discussion des résultats de l'étude 1	126
5.1.1	Limitations de l'étude 1	130
5.2	Discussion des résultats de l'étude 2	133
5.2.1	Limitations de l'étude 2	137
5.3	Discussion des résultats de l'étude 3	138
5.3.1	Limitations.....	144
5.4	Explication des résultats dans la perspective du trouble lié à une substance	146
5.5	Perspectives futures	154
5.5.1	Le trouble lié à une substance.....	154
5.5.2	La stimulation cérébrale non-invasive	156
5.5.3	L'imagerie par résonance magnétique	157
5.6	Conclusion.....	159
6	Bibliographie.....	160
7	Annexes.....	185
7.1	Annexe 1.	185
7.2	Annexe 2.	186
7.3	Annexe 3.	187
7.4	Annexe 4.	188
7.5	Annexe 5.	189

Liste des figures

Figure 1. Les critères diagnostiques du trouble lié à une substance	2
Figure 2. Schéma des voies dopaminergiques principales	3
Figure 3. Schéma du développement du trouble lié à une substance	6
Figure 4. Schéma du spectre de résonance magnétique.....	9
Figure 5. Schéma de la tDCS et rTMS	15
Figure 6. Les effets de la tDCS sur l'activité spontanée des neurones stimulés.....	19
Figure 7. Le nombre de publications par rapport à la tDCS lors des dernières années.....	20
Figure 8. Le matériel nécessaire afin d'utiliser la tDCS.....	22
Figure 9. Image du positionnement des électrodes sur le DLPFC.....	22
Figure 10. Schéma de la densité du courant en tDCS	24
Figure 11. Schéma des caractéristiques physiologiques modulant les effets de la tDCS.....	26
Figure 12. Schéma des principaux montages d'électrodes dans les études en tDCS.....	29
Figure 13. Effet de l'intensité de la stimulation sur les MEP	31
Figure 14. Schéma représentant l'utilisation de la tDCS et de la TMS	39
Figure 15. Résumé des résultats sur la tDCS	41
Figure 16. Le nombre de publications par rapport à la rTMS lors des dernières années.	58
Figure 17. Schéma de la densité du courant induit en rTMS.	59
Figure 18. Résumé des résultats sur la rTMS	62
Figure 19. Schéma des principales positions du stimulateur dans les études en rTMS	70
Figure 20. Schéma représentant le signal obtenu en MRS du cerveau.....	133
Figure 21. Schémas des principales voies glutamatergiques et dopaminergiques.....	136
Figure 22. Résumé des résultats obtenus dans les études 1 et 2.	137
Figure 23. Illustration des résultats neurophysiologiques obtenus dans l'étude 3	144
Figure 24. Résumé des effets neurophysiologiques obtenus dans l'étude 3	150
Figure 25. Résumé des divers paramètres à considérer avec la stimulation cérébrale.....	153

Liste des abréviations

ACC	Anterior Cingulate Cortex
ANOVA	Analysis of Variance
BOLD	blood oxygen level-dependent
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	acide gamma-aminobutyrique
Glu	glutamate
Gln	glutamine
Glx	glutamate + glutamine
HD-tDCS	High-Definition transcranial Direct Current Stimulation
mA	milliampère
ml	myo-inositol
M1	Cortex moteur primaire
MEP	motor evoked potential
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
NAA	N-acétylaspartate
NMDA	N-methyl-D-aspartique
OFC	Orbitofrontal cortex
tACS	transcranial Alternative Current Stimulation
tRNS	transcranial Random Noise Stimulation
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Shirley, pour son soutien, son professionnalisme et sa sincère collaboration pendant ces années de doctorat. Je te remercie pour tout le bagage scientifique que tu m'as permis d'acquérir, grâce à ton expertise. Je te remercie aussi pour toute la liberté que tu m'as accordé pour réaliser mon doctorat à ma façon et pour toutes les opportunités que j'ai eu afin de travailler sur des projets connexes à ceux de mon doctorat. Je te souhaite énormément de succès pour les prochaines années!

Je souhaite également remercier mes collègues de laboratoire. Jean et Maya, avec qui j'ai pu évoluer dès le début de cette aventure ; William, Marine et Jérôme pour la *french touch* ; ainsi que François, Marilyn, Emmanuelle et tous les autres qui sont ou qui ont un jour été sur le poster de *Star Wars*! Je vous souhaite tous beaucoup de succès pour la suite, en recherche ou en une autre vocation.

Je souhaite aussi remercier mes collègues de bureau et amis proches ; votre support de chaque instant m'aura assurément permis d'aller jusqu'au bout.

Finalement, je tiens à remercier de tout coeur ma famille. Papa et Maman, qui m'ont inconditionnellement épaulé et encouragé pendant ces dernières années ; ma petite sœur Alexa, mon petit frère Lawrence et mon petit petit frère James pour les moqueries et railleries à l'égard de l'aîné. Je vous aime et cette thèse vous appartient tout autant !

Avant-propos

Cette thèse décrit les effets neurophysiologiques de la stimulation cérébrale transcrânienne par courant direct (tDCS) et de la stimulation cérébrale magnétique transcrânienne (rTMS). Nos résultats ont été obtenus en combinant ces techniques de stimulation cérébrale et l'imagerie par résonance magnétique. Dans la perspective d'appliquer la tDCS aux personnes souffrant du trouble lié à une substance, nous avons effectué des études chez les sujets sains afin de déterminer ses effets neurophysiologiques principaux et d'élaborer les hypothèses de son applicabilité dans ce contexte clinique en particulier.

Nous avons eu l'opportunité d'effectuer une étude clinique expérimentale avec un patient souffrant de dépendance à de multiples substances et réfractaire aux traitements conventionnels. Lors de l'élaboration de ce protocole, nous avons jugé qu'il était plus éthique d'utiliser la rTMS, étant données la sévérité du cas et la présence de symptômes anxieux et dépressifs. En effet, il y a présentement plus de travaux et plus d'évidences suggérant l'efficacité clinique de la rTMS dans de tels cas qu'il n'y en a pour la tDCS. C'est pourquoi l'étude a été réalisée avec cette technique plutôt qu'avec la tDCS, comme les autres études présentées ici.

Les résultats de la présente thèse sont constitués de trois articles décrivant des travaux expérimentaux.

1. Hone-Blanchet, A., Edden, R.A., Fecteau, S. (2016). Online effects of transcranial direct current stimulation in real time on human prefrontal and striatal metabolites. *Biological Psychiatry* 80, pp432-438.
2. Hone-Blanchet, A., Renault, E., Vallet, W., Fecteau, S. (en préparation). Online effects of transcranial direct current stimulation in real time on corticostriatal functional connectivity.

3. Hone-Blanchet, A., Mondino, M., Fecteau, S. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces anxiety symptoms, drug cravings and elevates ¹H-MRS brain metabolites : a case report. *Brain Stimulation* (accepté le 15 mars 2017).

Le premier article est inséré au chapitre 2 de cette thèse. L'article est présenté tel que publié dans la revue *Biological Psychiatry*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet. Les coauteurs Richard A. Edden et Shirley Fecteau ont révisé et modifié les différentes versions du manuscrit et ont participé au soutien technique lors de la réalisation de l'étude. Shirley Fecteau a aussi participé activement à l'élaboration du design et aux manipulations expérimentales. Cet article a été publié le 15 septembre 2016.

Le deuxième article est inséré au chapitre 3 de cette thèse. L'article est présenté tel que préparé pour soumission à la revue *NeuroImage*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet. Les coauteurs Emmanuelle Renaud et William Vallet ont participé à l'analyse des résultats et manipulations expérimentales. La coauteure Shirley Fecteau a révisé et modifié les différentes versions du manuscrit. Shirley Fecteau a aussi participé activement à l'élaboration du design expérimental.

Le troisième article est inséré au chapitre 5 de cette thèse. L'article est présenté tel que soumis et accepté dans la revue *Brain Stimulation*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet, premier auteur, et Marine Mondino, deuxième auteure. Shirley Fecteau a révisé et modifié les différentes versions du manuscrit. Les trois auteurs ont participé aux manipulations expérimentales. Cet article a été accepté pour publication le 15 mars 2017.

En annexes, nous présentons cinq articles supplémentaires, effectués et publiés pendant les travaux de doctorat ayant mené à cette thèse.

1. Hone-Blanchet, A., Ciraulo, D., Pascual-Leone, A., Fecteau, S. (2015). Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: review of human evidence and

methodological considerations for future work. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 59, pp184-200.

2. Hone-Blanchet, A., Wensing, T., Fecteau, S. (2014). The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in Human Neuroscience* 8, pp1-15.
3. Hone-Blanchet, A. & Fecteau, S. (2014). Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: Analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology* 85, pp81–90.
4. Hone-Blanchet, A., Salas, R.E., Celnik, P., Kalloo, A., Schar, M., Puts, N.A.J., Harris, A.D., Barker, P.B., Fecteau, S., Early, C.J., Allen, R.P., Edden, R.A. (2015). Co-registration of magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods* 242, pp52-57.
5. Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: A preliminary study. *Drug & Alcohol Dependence* 140, pp78-84.

Le premier article en annexe est présenté tel que publié dans la revue *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet, l'auteur principal, et Shirley Fecteau. Les coauteurs Domenic Ciraulo et Alvaro Pascual-Leone ont révisé et modifié les différentes versions du manuscrit.

Le deuxième article en annexe est présenté tel que publié dans la revue *Frontiers in Human Neuroscience*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet, l'auteur principal, et Tobias Wensing. Shirley Fecteau a révisé et modifié les différentes versions du manuscrit.

Le troisième article en annexe est présenté tel que publié dans la revue *Neuropharmacology*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet, l'auteur principal, et Shirley Fecteau.

Le quatrième article en annexe est présenté tel que publié dans la revue *Journal of Neuroscience Methods*. L'article a été rédigé par Antoine Hone-Blanchet. Les coauteurs Richard A. Edden, Nick A.J. Puts, Ashley D. Harris, et Shirley Fecteau ont révisé et modifié les différentes versions du manuscrit. Les coauteurs Rachel Salas, Pablo Celnik, Aadi Kalloo, Michael Schär, Peter B. Barker, Christopher J. Early et Richard P. Allen ont participé au soutien technique et scientifique lors de la réalisation de l'étude et à la révision du manuscrit.

Le cinquième article en annexe est présenté tel que publié dans la revue *Drug and Alcohol Dependence*. L'article a été rédigé par Shirley Fecteau et Sara Agosta. Antoine Hone-Blanchet a participé à la rédaction du manuscrit et aux analyses statistiques. Les coauteurs Felipe Fregni, Paulo S. Boggio et Alvaro Pascual-Leone ont révisé et modifié les différentes versions du manuscrit.

1 Chapitre 1. Introduction générale

1.1 Les troubles liés à une substance

Le trouble lié à une substance (troubles liés à une substance et troubles addictifs ; DSM-5, 2015; voir Figure 1) est une condition particulièrement étudiée en neuropsychiatrie, tant chez l'homme que chez l'animal. De nombreux travaux démontrent que cette condition médicale chronique est le résultat d'une modulation complexe de circuits neuronaux, dont ceux de la récompense, de la mémoire et de la motivation (Bechara, 2005; Koob & Volkow, 2009). Elle se caractérise par une compulsion à chercher et consommer la substance, une perte de contrôle par rapport à la consommation, et l'émergence d'un état émotionnel négatif lorsque l'accès à la substance est limité. Les substances psychoactives ont divers mécanismes d'action neuropharmacologiques, ce qui explique leurs effets variés sur le cerveau et le comportement suivant leur consommation. Cela dit, la majorité de ces substances pouvant causer une dépendance agissent, de façon directe ou indirecte, sur la transmission dopaminergique et les structures cérébrales impliquées dans cette transmission ou affectées par cette dernière.

D'autres termes sont régulièrement employés pour décrire cette condition et témoignent de la complexité de la caractérisation de celle-ci. Ainsi, il est souvent question d'addiction et de dépendance. L'addiction réfère à un schéma comportemental caractérisé par une consommation compulsive et une haute tendance à la rechute. Le groupe d'étude NIDA (*National Institute on Drug Abuse*) suggère que l'addiction est l'équivalent du trouble lié à une substance, tel que défini par le DSM-5, à sévérité élevée (Gauvin & Zimmermann, 2016). La dépendance reflète l'état physiologique d'adaptation produit par la consommation répétée de substances et les symptômes de sevrage lors d'une période d'abstinence (Stahl & Muntner, 2013). Ainsi, dans la plupart des travaux décrits dans cette thèse, il sera question de patients dépendants à une

substance ou de patients souffrant de dépendances, en référence au trouble lié à une substance.

DSM-5

Troubles liés à une substance

Critères diagnostiques

1. Usage en plus grandes quantités ou pour plus longtemps que désiré.
2. Efforts infructueux pour diminuer la consommation.
3. Beaucoup de temps passé à consommer.
4. Envie intense et besoin pressant (**craving**) de consommer.
5. Incapacité de remplir des obligations majeures.
6. Usage continu malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux causés par l'usage.
7. Abandon d'activités à cause de la consommation.
8. Usage récurrent dans des situations dangereuses.
9. Usage récurrent malgré des problèmes physiques ou psychologiques causés par la consommation.
10. Tolérance.
11. Symptômes de sevrage.

Figure 1. Les critères diagnostiques pour le trouble lié à une substance. Au moins deux critères doivent être présents pendant une période de 12 mois (adapté du DSM-5).

1.1.1 Neurobiologie des dépendances

La dopamine est le neurotransmetteur principal de la famille des catécholamines et est également un intermédiaire dans la synthèse d'autres neurotransmetteurs, tels que la noradrénaline et l'adrénaline. Malgré l'influence omniprésente de la dopamine (et des catécholamines en général) dans le cerveau humain, les neurones dopaminergiques sont spécifiquement localisés. Ainsi, ils sont présents dans le mésencéphale, au niveau de la substance noire (A9, selon la terminologie de Dalström & Fuxe), l'aire tegmentale ventrale (A10)

et l'aire rétro-rubrale (A10), ainsi que dans le diencéphale. Les voies dopaminergiques prennent leur origine dans chacune des structures du mésencéphale (voir Figure 2). Ainsi, la voie nigrostriée prend son origine dans la partie compacte de la substance noire (*substantia nigra pars compacta*) pour atteindre le striatum ou complexe striatal. Ce dernier est un ensemble de noyaux au sein des ganglions de la base comprenant le noyau caudé et le putamen, dans sa partie dorsale, et le noyau accumbens dans sa partie ventrale. La voie nigrostriée est particulièrement importante dans le contrôle moteur, de par sa régulation des voies striatopallidales directes (D1) et indirectes (D2). Ainsi, une lésion de ce circuit ou une dégénérescence de ses neurones peut entraîner des symptômes dyskinétiques, par exemple chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson.

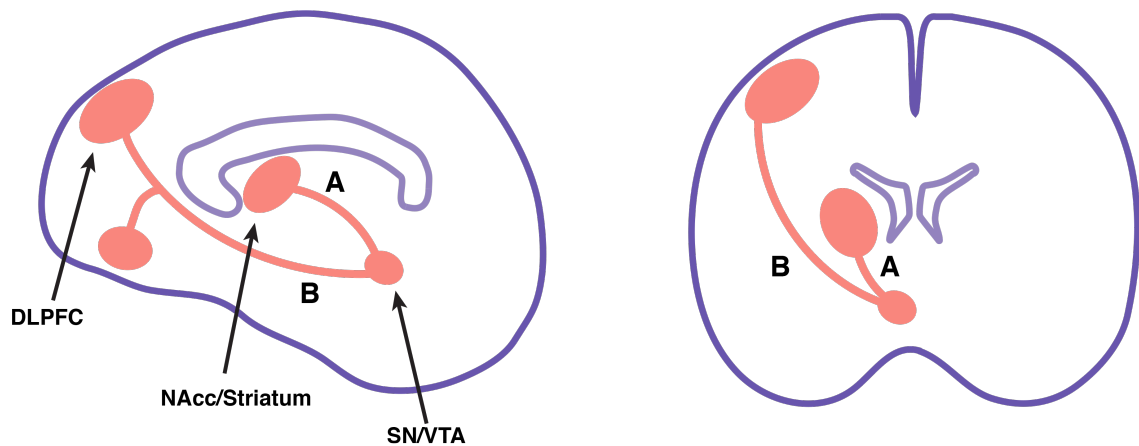


Figure 2. Schéma des voies dopaminergiques principales associées au trouble lié à une substance. La voie A représente la voie mésolimbique, reliant l'aire tegmentale ventrale (VTA) au noyau accumbens (NAcc). La voie B représente la voie mésocorticale, reliant l'aire tegmentale ventrale et le DLPFC, ainsi que certaines régions ventromédianes du cortex préfrontal (SN, substance noire).

Les voies mésocorticale et mésolimbique prennent leur origine dans les neurones de l'aire tegmentale ventrale pour atteindre diverses structures : le noyau accumbens, l'amygdale et le septum dans le cas de la voie mésolimbique, et les régions dorsolatérales et ventromédianes du cortex préfrontal pour la voie mésocorticale (Grace et al., 2007; Grace et al., 2009;

Samadi et al., 2007). Ces circuits permettent la régulation des comportements orientés vers un but, de la motivation et de la sensibilité à la récompense. Étant donné ces caractéristiques, ils sont particulièrement sensibles aux stimuli saillants. Ainsi, ils sont rapidement recrutés lors de l'administration de substances psychoactives et directement impliqués dans le trouble lié à une substance. À noter que les autres populations de neurones dopaminergiques sont présentes dans la zone incerta et voie tubéroinfundibulaire, du noyau arcué de l'hypothalamus vers la glande pituitaire. Malgré leur rôle plus incertain, ceux-ci sont davantage impliqués dans la régulation hormonale.

Lors de la période d'intoxication/consommation, la stimulation des neurones dopaminergiques localisés dans l'aire tegmentale ventrale permet la libération de dopamine dans les voies mésocorticolimbiques projetant vers le cortex préfrontal et le noyau accumbens. Cette stimulation aiguë explique les sensations de plaisir intense ressenties lors de l'usage de substances. De plus, ces sensations plaisantes permettent de conditionner certains stimuli environnementaux qui pourront eux-mêmes engendrer des réponses comportementales relatives à la consommation de substance. En effet, la stimulation des voies dopaminergiques engendre une modulation de la balance glutamatergique/GABAergique à l'échelle des ganglions de la base. La suractivation du noyau accumbens permettra le recrutement de l'hippocampe et de l'amygdale. L'hippocampe étant particulièrement impliqué dans les fonctions mnésiques, et l'amygdale particulièrement importante dans le conditionnement de réponses comportementales à la récompense, leur implication complexifie l'effet de la consommation au sein du cerveau (Koob & Volkow, 2009).

Dans la littérature, tant chez l'humain que chez l'animal, il est un consensus que la stimulation pharmacologique répétée de ces circuits induit, à long terme, une habituation des voies dopaminergiques (Koob & Volkow, 2009; Nestler, 2005). Ce phénomène est connu sous le terme de tolérance, selon lequel une dose plus élevée sera dorénavant requise pour obtenir les effets plaisants obtenus lors des premières périodes d'intoxication. Cette tolérance est expliquée par une habituation des récepteurs dopaminergiques, une facilitation

de la métabolisation de la substance par les enzymes du foie, et d'autres changements, par exemple dans l'expression de protéines intracellulaires et de facteurs de transcription (Brewer & Potenza, 2009). Lors d'une période d'abstinence, des symptômes de retrait tels que la dysphorie, l'irritabilité, détresse émotionnelle et troubles du sommeil font leur apparition. Cette période de sevrage s'explique par un manque de DA au niveau des neurones postsynaptiques des voies mésocorticolimbiques (noyau accumbens, striatum dorsal et aires préfrontales). Ces symptômes de retrait facilitent la sensibilité physique et psychologique aux stimuli conditionnés et favorisent l'avènement de comportements indésirables, dont la recherche continue de substance (*drug-seeking behaviour*) et le *craving*, c'est-à-dire l'envie irrésistible de consommer la substance. Cette étape finale est décrite comme celle de l'anticipation et de la préoccupation, selon le modèle de Koob et Volkow (2009).

1.1.2 Le craving

Le craving est un concept complexe, mettant en cause plusieurs facteurs neurobiologiques et psychosociaux, et est maintenant reconnu comme un critère essentiel dans le diagnostic de trouble lié à une substance (DSM 5; Hasin et al., 2013; voir Figure 3). En effet, plusieurs résultats proposent que le craving soit un facteur prédictif de la rechute (Goudriaan et al., 2010; Hartz et al., 2001; Paliwal et al., 2008), cependant cette relation n'est pas encore complètement établie étant donné le manque d'uniformité dans la mesure du craving entre les différentes études (Perkins, 2012). Par ailleurs, certains auteurs proposent que de cibler la diminution du craving pourrait faciliter l'abstinence de consommation et promouvoir l'abstinence complète (Ferguson & Shiffman, 2009; Volkow et al., 2010). Malgré l'avancée des travaux dans le domaine des neurosciences des dépendances, il n'en demeure pas moins que les traitements disponibles actuellement (incluant la pharmacothérapie et diverses formes de thérapie comportementale) ont une efficacité limitée dans l'atteinte de l'abstinence totale de consommation (Anton et al., 2006).

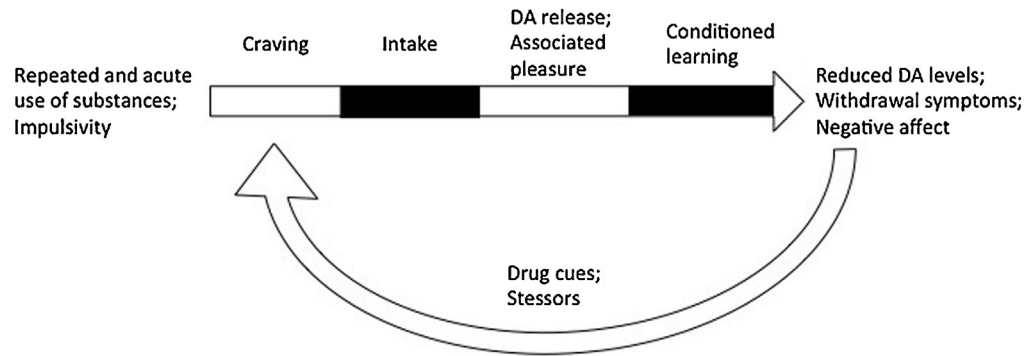


Figure 3. Schéma du développement du trouble lié à une substance. Le craving cause la rechute et la consommation, et peut être principalement provoqué par l'abstinence et les stimuli reliés à la substance (DA, dopamine)(tiré de Hone-Blanchet et al., 2015).

Malgré une composante dopaminergique importante dans le craving, plusieurs études avancent qu'une forte influence glutamatergique serait davantage à son origine. En effet, le circuit reliant le cortex préfrontal, le pallidum ventral et le noyau accumbens est majoritairement glutamatergique et semble particulièrement critique dans la rechute (McFarland et al., 2003; McFarland & Kalivas, 2001). De plus, les projections glutamatergiques de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal vers le noyau accumbens sont principalement responsables de l'intégration de stimuli et de la régularisation du comportement orienté vers un but. Ainsi, selon l'hypothèse glutamatergique, une homéostasie glutamatergique défectueuse faciliterait la perte du contrôle des régions préfrontales sur la circuiterie striatale (Kalivas, 2009). Ceci aurait pour effet de diminuer le contrôle sur les comportements compulsifs de consommation, en plus d'expliquer les déficits cognitifs fréquemment rapportés chez les patients (Goldstein et al., 2004; Robbins et al., 2008; Simon et al., 2000). En effet, des études effectuées en imagerie chez ces derniers démontrent des lacunes dans la transmission glutamatergique au niveau du cortex préfrontal, expliquant des difficultés de performance lors de tâches de mémoire, d'attention et d'exécution (Goldstein et al., 2009; Volkow, 2002).

Finalement, il est également important de mentionner l'influence des peptides opiacés et des facteurs de stress, tels que l'hormone CRF

(*corticotropin releasing factor*), dans le phénomène du craving (Koob, 2008; Koob & Volkow, 2009). En effet, le craving peut être induit classiquement par l'abstinence, mais également par le stress et l'exposition à des stimuli saillants reliés aux substances. Ce dernier point est particulièrement important dans l'étude du craving et des dépendances. Dans des manipulations expérimentales, il est possible d'induire le craving grâce à l'abstinence de consommation pendant une période donnée, ou par l'exposition à des stimuli reliés à la consommation de substance. Malgré que ceci puisse sembler contre-intuitif en regard des principes pharmacologiques de métabolisation d'une substance psychoactive, plusieurs études ont suggéré que le craving peut être induit par des indices environnementaux, et ce, indépendamment de l'état d'abstinence (Franklin et al., 2007). Cette relation n'est toutefois pas complètement acceptée, étant donné que les déficits cognitifs (p. ex. mémoire, attention) associés à l'état d'abstinence pourraient dépendre principalement d'un manque au niveau neurophysiologique (McClernon et al., 2015). Cela dit, l'aptitude à résister au craving pourrait être un indicateur de la capacité à atteindre l'abstinence complète, et ainsi représenter un résultat clinique majeur. Dans les études sur le craving, celui-ci est donc induit soit par l'abstinence ou par la présentation de stimuli saillants. Les mesures sont généralement effectuées à l'aide de questionnaires standardisés. Certains travaux utilisent également des mesures physiologiques (p. ex. conductance de la peau, rythme cardiaque), or ces dernières ne sont pas considérées comme des corrélats fiables du craving. À l'inverse, les mesures effectuées en imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent donner des informations beaucoup plus importantes sur le craving.

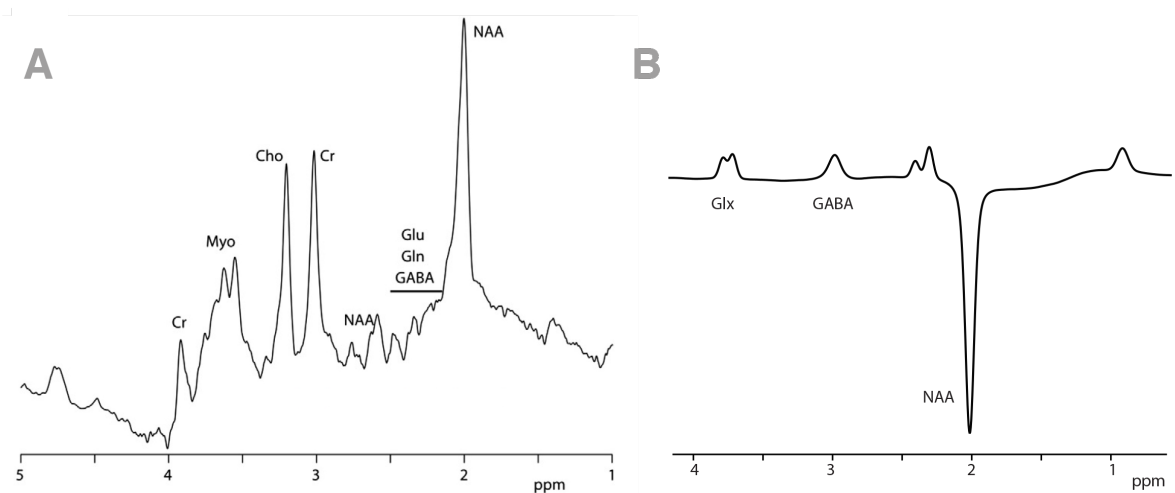
1.1.3 Dépendances et imagerie par résonance magnétique

Les techniques d'imagerie par résonance magnétique telles que l'IRM fonctionnelle (*functional magnetic resonance imaging*; fMRI; IRMf) et la spectroscopie par résonance magnétique (*proton magnetic resonance spectroscopy*; ^1H -MRS ou MRS) ont permis d'illustrer certaines

caractéristiques des dépendances sur le cerveau humain. Avant d'aborder les résultats obtenus avec ces techniques d'imagerie plus sophistiquées, il est intéressant de constater que l'IRM anatomique permet d'identifier certaines différences neurologiques dans le cerveau de patients dépendants. En effet, des diminutions dans l'épaisseur corticale et le volume des régions corticales frontales et préfrontales ont été observées chez les patients dépendants à l'alcool (Durazzo et al., 2011), aux psychostimulants (cocaïne, Kaag et al., 2014; amphétamines, Koester et al., 2012), à l'héroïne (Li et al., 2014) et à la nicotine (Li et al., 2015). Chez les patients dépendants à plusieurs substances, ces différences sont encore plus marquées avec une réduction bilatérale du volume cortical orbitofrontal, en comparaison avec des patients dépendants à l'alcool et sujets sains (Pennington et al., 2015). Certains de ces résultats suggèrent une corrélation entre la diminution de volume cortical et la sévérité de la dépendance, comme Li et collègues (2015) avec la diminution du volume du DLPFC et la sévérité du tabagisme à l'échelle de tabagisme de Fagërstrom. L'étude d'autres structures révèle un plus grand volume du noyau caudé (Li et al., 2015) et de l'insula (Kaag et al., 2014) chez les patients dépendants, suggérant un déséquilibre anatomique entre les structures sous-corticales associées aux voies dopaminergiques et diverses régions corticales.

En second lieu, la MRS est une technique qui permet de quantifier divers métabolites cérébraux localisés à l'intérieur d'un volume d'intérêt (Mescher et al., 1998). Ces métabolites peuvent être des composés fondamentaux du métabolisme neuronal, tels que le N-acétyl-aspartate (NAA), le glutathione (GSH) et le myo-inositol (mI), ou même des composés impliqués dans la neurotransmission, tels que le Glx, un indice combiné du glutamate et de la glutamine, et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le neurotransmetteur inhibiteur le plus important du cerveau humain. La fréquence de résonance de ces métabolites est quantifiée par rapport à la

fréquence de résonance d'un autre indice métabolique, généralement celui des molécules d'eau ou de la créatine (Cr) (voir Figure 4).



Quelques études se sont penchées sur les différences au niveau métabolique entre les cerveaux de patients souffrant de dépendances comparativement à ceux de sujets sains. Un premier constat intéressant révèle que, hormis les différences anatomiques causées par le degré différent de neurotoxicité des différentes substances, il n'y a que très peu de différences au niveau neurochimique entre les cerveaux dépendants, toutes substances confondues (pour revue, Moeller et al., 2016). Ainsi, un niveau plus faible de Glx (indice composé du glutamate et de la glutamine) a été observé dans le cortex cingulaire antérieur et dorsal, dans le DLPFC et dans les ganglions de la base comparativement au cerveau sain (opiacés, Yücel et al., 2007; cocaïne, Yang et al., 2009; Schmaal et al., 2012; nicotine, Durazzo et al., 2016). Les résultats sont cependant moins univoques dans le cas de patients dépendants à l'alcool et au cannabis (Umhau et al., 2010). Une diminution similairement généralisée a été observée dans la concentration de

GABA, et ce, dans les mêmes régions cérébrales (cocaïne, Ke et al., 2004; nicotine, Janes et al., 2013). Finalement, une diminution de NAA a aussi été remarquée dans les régions frontales et préfrontales, suggérant une insulte à l'intégrité neuronale de ces régions (pour revue, Magalhaes, 2005). Quelques études soulignent la normalisation des niveaux de NAA après une certaine période d'abstinence, suggérant que ce processus métabolique est réversible (méthamphétamine, Salo et al., 2011; alcool, Mon et al., 2012). Certains travaux soulignent aussi le fait que le craving semble favoriser une augmentation de la concentration de Glx dans le noyau accumbens et le cortex cingulaire, ce qui supporte l'idée de l'importance de l'activité glutamatergique dans le phénomène de craving (alcool, Bauer et al., 2013; Hermann et al., 2012).

En troisième lieu, l'IRMf est une technique permettant de mesurer les fluctuations temporelles du signal BOLD (*blood oxygen level-dependent*), un indice du rythme d'oxygénation du sang dans le cerveau, représentant le métabolisme cérébral (Bohning et al., 2000). Ceci permet d'indiquer les corrélations temporelles d'activité de diverses populations de neurones en niveau de base (*resting state*) ou en réaction à un stimulus lors d'une tâche (*task-based*). Cette technique offre l'avantage d'une meilleure résolution temporelle que la spectroscopie, en plus d'offrir une haute résolution spatiale de tout le cerveau. Étant donné les nombreuses applications de l'IRMf en neurosciences, nous nous attarderons principalement aux résultats sur le cerveau en niveau de base (*resting state*), c'est-à-dire lorsque le sujet n'effectue pas de tâche pendant l'examen. Une particularité de l'observation du signal BOLD en niveau de base est l'activité accrue du circuit par défaut (*default mode network*, DMN), un circuit connectant antérieurement le cortex préfrontal médian et, postérieurement, le cortex cingulaire postérieur et précunéus (Fox et al., 2005). Une caractéristique importante de cette activation est qu'elle est corrélée négativement avec l'activation du circuit exécutif central (*central executive network*, CEN). Ainsi, lors de la réalisation

d'une tâche requérant un certain niveau d'attention, le signal BOLD du DMN est minimal alors que celui du CEN est plus élevé. Un dernier circuit important du cerveau en niveau de base est le circuit de la saillance (*salience network*, SN) qui relie les régions antérieures du cortex préfrontal à plusieurs structures limbiques sous-corticales, dont l'insula et l'amygdale (Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007). Ce circuit est activé lorsqu'un stimulus pertinent captive l'attention, et recrute le CEN et le cortex frontal. Ainsi, l'observation des patrons d'activation en niveau de base représente un bon indice de l'effet d'un traitement expérimental en IRMf.

Quelques travaux ont analysé les différences en niveau de base entre les cerveaux de patients souffrant de dépendances comparativement à ceux de sujets sains (pour revue, Lu & Stein, 2014; Moeller et al., 2016). Un constat général révèle que les différences de connectivité fonctionnelle chez les patients dépendants sont majoritairement présentes au sein des ganglions de la base et des régions préfrontales et cingulaires du cortex. Encore une fois, ceci a été observé dans les dépendances à plusieurs substances. Ainsi, la connectivité fonctionnelle était plus élevée entre l'ACC et le striatum chez les fumeurs en craving (David et al., 2005; Huang et al., 2014) et cette différence était normalisée après consommation de nicotine (Wang et al., 2014). Chez les patients dépendants aux psychostimulants, la connectivité fonctionnelle entre l'ACC et les régions sous-corticales était généralement plus faible que chez les sujets contrôles (cocaïne, Hu et al., 2015; Verdejo-Garcia et al., 2012). Par contre, la connectivité entre l'ACC et d'autres régions préfrontales (DLPFC, VMPFC et OFC) était plus élevée que chez les contrôles (cocaïne, Camchong et al., 2011; méthamphétamine, Kohno et al., 2014). Ces résultats relativement inconstants et bidirectionnels pourraient dépendre de l'état de craving ou d'abstinence dans lequel se trouvaient les patients. En somme, ces résultats en MRS et IRMf démontrent l'importance de changements neurophysiologiques dans les circuiteries corticocorticales et cortico-sous-corticales, opérés par les dépendances à diverses substances.

1.1.4 Comorbidités et traitements actuels

Le trouble lié à une substance est une condition particulièrement complexe à étudier en raison de sa cooccurrence avec divers troubles psychiatriques. En effet, cette condition est significativement plus présente chez les patients de troubles mentaux que dans la population générale (RachBeisel et al., 1999). Ainsi, les patients souffrant de dépression majeure (Pettinati et al., 2013), de schizophrénie (Chambers et al., 2001), d'anxiété et du trouble de stress posttraumatique (Jacobsen et al., 2001; Logrip et al., 2012) sont particulièrement vulnérables à développer un trouble lié à une substance. L'interaction entre cette condition et les autres troubles mentionnés ci-haut varie également. Ainsi, les troubles anxieux et dépressifs sont associés à une plus grande prévalence de consommation compulsive suivant un historique de consommation modérée, alors que la schizophrénie est davantage associée à un passage rapide de l'abstinence vers la consommation compulsive (Martins & Gorelick, 2011). Il est également suggéré dans la littérature que la théorie de l'automédication, selon laquelle les patients consommeraient des substances pour diminuer l'intensité de leurs symptômes, n'est pas unanime et varie selon les conditions psychiatriques et le type de substance consommée (Awad & Voruganti, 2015; Darke, 2013; Lembke, 2012; Markou et al., 1998).

Avant de situer les techniques de stimulation cérébrale non-invasive dans le portrait clinique des dépendances aux substances, il est important de décrire les méthodes d'intervention traditionnelles. Celles-ci comprennent des interventions pharmacothérapeutiques et comportementales, et ont toujours une efficacité relativement limitée. Au niveau pharmacologique, les thérapies visent le blocage de récepteurs sensibles à la substance, ou le remplacement de la substance par un autre composé. Ainsi, dans le tabagisme, le bupropion, un antidépresseur atypique, et la varenicline, un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, sont des médicaments fréquemment employés pour diminuer les cravings de nicotine. D'un autre côté, la thérapie par

remplacement de la nicotine vise à remplacer la nicotine de la cigarette par un autre moyen moins nocif pour la santé générale (p. ex. gomme à mâcher, cigarette électronique). Dans l'alcoolisme, les composés fréquemment utilisés sont les anticonvulsivants, antipsychotiques et anxiolytiques et visent particulièrement à diminuer l'importance des symptômes de retrait, avec un taux de succès limité (Amato et al., 2011). Au niveau de la dépendance aux psychostimulants, les traitements impliquent généralement l'administration d'agonistes dopaminergiques indirects afin de faciliter l'abstinence, en diminuant le dosage de façon graduelle (Pérez-Mañá et al., 2013). Pour la dépendance aux opiacés, l'usage de la méthadone est une thérapie de remplacement efficace, mais vise surtout la rétention des patients en traitement, étant donné le taux de mortalité élevé chez les usagers d'héroïne (Mattick et al., 2014). En somme, les thérapies pharmacologiques actuelles sont efficaces chez certains patients, mais sont généralement insuffisantes pour répondre aux besoins cliniques de cette condition (Castells et al., 2016). L'addition de thérapies comportementales à la pharmacothérapie permet d'améliorer l'efficacité clinique, mais celles-ci ne parviennent toujours pas à cibler toutes les facettes neurocognitives de la condition (Knapp et al., 2015). Cela dit, plusieurs métaanalyses suggèrent qu'en général, toutes substances confondues, la combinaison de pharmaco- et psychothérapie (ou suivi psychologique) peut améliorer la rétention au traitement de patients et l'efficacité clinique (Amato et al., 2011; Knapp et al., 2015; Stead et al., 2015). Le consensus dans la littérature à ce sujet est simple ; nous sommes toujours à la recherche de thérapies alternatives permettant de réduire le craving efficacement et de promouvoir l'abstinence à long terme chez ces patients. Dans cette perspective, l'utilisation de la stimulation cérébrale non invasive pourrait s'avérer particulièrement intéressante.

1.2 La stimulation cérébrale non invasive

La stimulation cérébrale non invasive fait référence à un regroupement de plusieurs techniques permettant la stimulation d'une ou d'un ensemble de

régions du cerveau. Cette stimulation, qu'elle soit d'origine magnétique ou électrique, est qualifiée de non invasive, car elle peut moduler l'activité et les propriétés intrinsèques des tissus cérébraux sans toutefois entrer en interférence physique avec ceux-ci. Principalement, nous pouvons décerner quelques techniques, dont la stimulation magnétique transcrânienne (*transcranial magnetic stimulation*, TMS; *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS), la stimulation transcrânienne par courant direct (*transcranial direct current stimulation*, tDCS), la stimulation transcrânienne par courant alternatif (*transcranial alternative current stimulation*, tACS), la stimulation transcrânienne par courant randomisé (*transcranial random noise stimulation*, tRNS) et la thérapie électro-convulsive (*electroconvulsive therapy*, ECT). Ces techniques comportent toutes des paramètres techniques distincts et des applications cliniques ou expérimentales différentes. Ainsi, brièvement, la TMS utilise le principe d'induction électromagnétique à l'aide d'un solénoïde appliqué sur la tête, ce qui permet d'induire un courant électrique en surface du cortex. Ces courants peuvent être de forte intensité et induire des potentiels d'action, ce qui provoque une réponse observable, au niveau moteur par exemple. La tDCS et la tACS utilisent respectivement un courant direct et alternatif administré grâce à des électrodes disposées sur la tête. Ces techniques ont un effet immédiat beaucoup plus faible sur le cerveau que la TMS, mais permettent de moduler le potentiel membranaire d'une population de neurones. Ceci permet ainsi de moduler le seuil d'atteinte du potentiel d'action, vers le haut ou vers le bas, mais non pas de déclencher un potentiel d'action proprement dit. Finalement, l'ECT, malgré qu'elle se rapproche techniquement de la tDCS, sert principalement à induire un état épileptique et non pas à moduler l'activité cérébrale en soi. Il sera principalement question de tDCS et de rTMS dans les travaux présentés dans cette thèse (voir Figure 5).

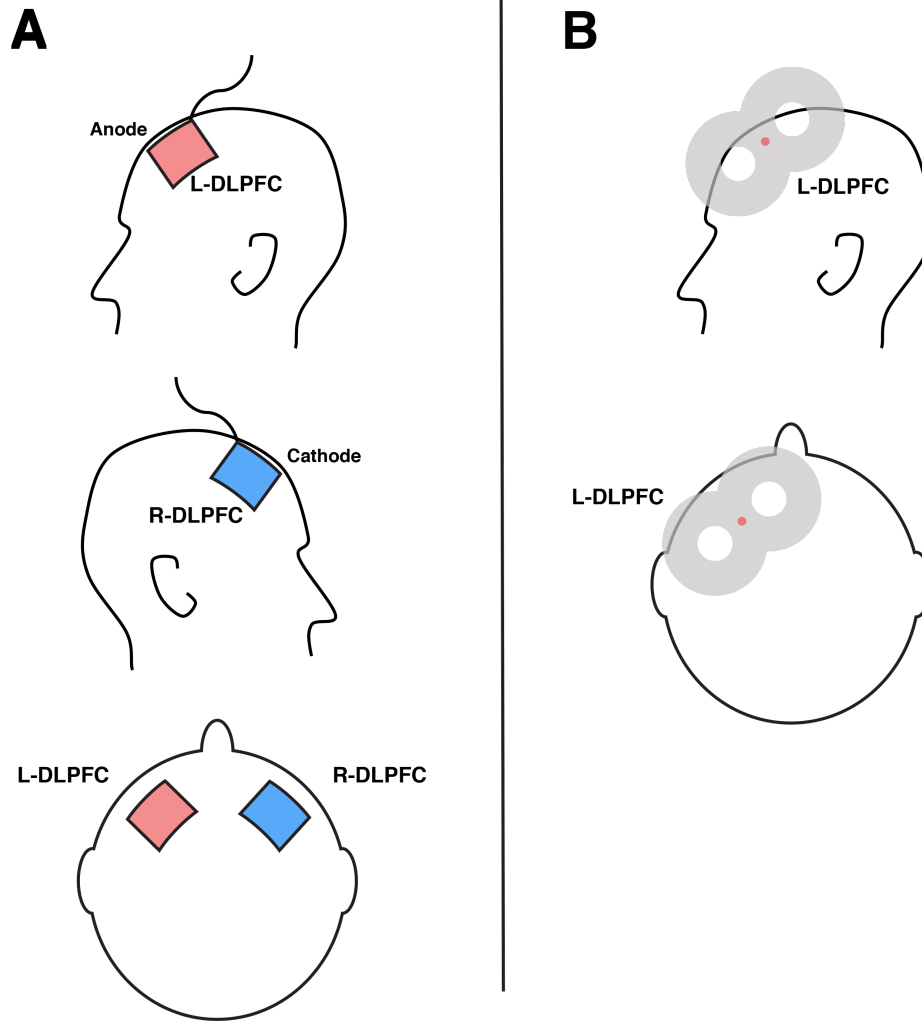


Figure 5. Schéma de la localisation des électrodes en tDCS (A) et du stimulateur magnétique en TMS et rTMS (B).

La tDCS consiste principalement en l'application d'un courant continu à l'aide d'un minimum de deux électrodes appliquées sur le scalp ; une anode (électrode positive) et une cathode (négative). Suivant la convention de circulation des charges électriques, le courant circule de l'anode vers la cathode à une intensité variant entre 0.5 et 2 milliampères (mA). Les effets de ce courant permettent de moduler la polarité de certaines populations de neurones, engendrant des effets neurophysiologiques et comportementaux potentiellement thérapeutiques. Il est souvent question de tDCS anodique ou cathodique ; les deux types de stimulation ayant des effets opposés sur le

cerveau. En effet, la stimulation anodique est excitatrice alors que la stimulation cathodique est inhibitrice lorsque les effets sont mesurés avec les potentiels évoqués moteurs (MEP); ceux-ci sont facilités par la stimulation anodique et inhibés par la stimulation cathodique (Bindman & Lippold, 1964; Nitsche & Paulus, 2000). Cela dit, dans chaque cas, la présence de l'autre électrode est nécessaire afin de permettre la circulation du courant, mais l'électrode « active » (anode ou cathode, selon l'objectif de stimuler ou d'inhiber une population de neurones) est généralement utilisée comme point de référence. L'autre électrode est conventionnellement appelée électrode « de référence ».

La rTMS consiste en l'application répétée de trains de pulsations émis par un stimulateur à certaines fréquences et intensité. Ce stimulateur comprend un solénoïde à travers lequel passe un puissant courant alternatif. Ceci permet d'induire un champ magnétique, lequel induit un courant électrique dans une région cérébrale ciblée du cerveau du sujet. Le stimulateur est généralement rond ou en « forme de huit », ce dernier permettant de produire un champ plus focal et plus puissant. La force de ce champ est habituellement de l'ordre de 2T et permet de stimuler les neurones à 1.5-2cm sous le scalp. La rTMS peut être excitatrice ou inhibitrice ; par convention, la stimulation à basse fréquence (<1 Hz) est qualifiée d'inhibitrice alors que la stimulation à haute fréquence (>5 Hz) est excitatrice, malgré que ces effets puissent varier selon plusieurs facteurs, dont la région cérébrale ciblée et la puissance délivrée par le stimulateur. Tout comme avec la tDCS, cette dichotomie excitatrice ou inhibitrice est basée sur les travaux effectués en excitabilité corticale à l'aide des MEP et ne doit pas être généralisée à tous ses effets neurophysiologiques. Ainsi, la rTMS à haute fréquence facilite l'apparition des MEP alors que la rTMS à basse fréquence l'inhibe. Au cours des prochaines sections, nous effectuerons la description technique de la tDCS et de la rTMS ainsi que des résultats de plusieurs études portant sur leur utilisation dans divers cadres expérimentaux et cliniques.

1.3 Perspective historique sur l'évolution de la tDCS

Afin de bien comprendre la motivation à utiliser les courants continus dans certaines applications cliniques en psychiatrie, il est intéressant de jeter un coup d'œil sur ses origines dans l'histoire. L'utilisation de l'électricité animale est définitivement à l'origine de son utilisation en médecine expérimentale moderne. Ainsi, le poisson-chat du Nil (*Malapterurus electricus*) est représenté sur de nombreux tombeaux égyptiens datant de 2750 av. J.-C.. Certains écrits grecs datant de 45 ap. J.-C. rapportent l'application d'une raie électrique (*Torpedo marmorata*) pouvant délivrer de fortes décharges électriques sur la tête d'un sujet. Ceci pouvait supposément induire un état de stupeur ou une perte de conscience permettant de réduire certaines douleurs. Scribonus Largus (46 ap. J.-C.) parlait alors des mérites de l'électrothérapie en piscine. Similairement, Pline (77 ap. J.-C.) et Plutarque (environ 100 ap. J.-C.) ont également fait référence à ces effets de la raie électrique. Des résultats similaires furent décrits par le médecin grec et théoricien de la physique médicale Claude Galien (Claudius Galenus, 129-216 ap. J.-C.), qui proposa que l'effet thérapeutique fût dû à un état anesthésique induit par la décharge électrique de l'animal (pour revue, Geselowitz, 1999; Sances et al., 1980).

Au cours du 17^e siècle, l'étude approfondie de la raie électrique permit les débuts de l'électrophysiologie expérimentale, à travers les travaux de Redi, Borrelli et Lorenzini (Kane & Taub, 1975; Priori, 2003). Parallèlement à ces découvertes, les travaux d'Otto von Guericke (sphère électrostatique, 1660) et de Benjamin Franklin (traitement de convulsions par électrochocs, 1742) témoignaient déjà d'un intérêt scientifique grandissant pour l'électrostatique en général et ses diverses applications. Subséquemment, les travaux de Luigi Galvani (1737-1798) et d'Alessandro Volta (1745-1827) dévoilaient le rôle conducteur des tissus nerveux chez les animaux et marquaient le début de l'électrophysiologie. Les physiologistes italiens C.L. Nobili (1784-1835) et Carlo Matteucci (1811-1865) ont également collaboré à ce domaine. Ainsi, le courant électrique pouvait permettre la contraction

musculaire et, dépendamment de sa durée et de son intensité, pouvait engendrer différentes réponses physiologiques. Il s'agissait de la première manifestation physiologique observée de la circulation d'un courant électrique dans un corps conducteur. Dès lors, les courants directs dits « galvaniques » furent utilisés fréquemment en médecine et, parallèlement, en psychiatrie. Ainsi, Giovanni Aldani (1804), le neveu de Galvani, traitait certains cas cliniques de « mélancolie » en appliquant lesdits courants directement sur la tête des patients. Similairement, ce même type de stimulation provoquant l'effet d'un sédatif était utilisé pour traiter des cas de dépression et de tinnitus par Grapengiesser (1801), un médecin allemand utilisant les colonnes d'argent et plaques de zinc telles que développées par Volta.

Au cours du même siècle, les travaux en neurophysiologie d'Émile DuBois-Reymond (1818-1896), Hermann Ludwig Ferdinand Von Helmholtz (1821-1894) et Julius Bernstein (1839-1917) permettaient respectivement de démontrer le potentiel d'action, la mesure de la vitesse de la transmission nerveuse et la forme sinusoïdale du potentiel d'action chez l'homme. Ces découvertes ont culminé en 1870, alors que Fritsch et Hitzig démontraient le recrutement de diverses unités musculaires par la stimulation du cortex moteur humain à l'aide de courants directs ; la stimulation cérébrale était née. Cela dit, graduellement, les courants directs furent abandonnés à cette fin, alors que les résultats obtenus divergeaient de façon importante.

Plus tard, en 1930, Bini et Cerletti perfectionnèrent l'ECT, qui fût utilisée pendant une longue période en psychiatrie. Ces travaux permirent la redécouverte de l'utilisation des courants directs en psychiatrie. L'utilisation de courants directs refit son apparition au cours des années 1960, avec certains travaux précurseurs portant sur l'excitabilité corticale chez les animaux. En effet, Bindman (1964), Landau (1964), Purpura et McMurtry (1965; voir Figure 6) démontrèrent les effets différentiels sur la polarité des neurones de la stimulation anodique (provoquant l'excitation) et cathodique (provoquant l'inhibition). De plus, ces changements observés dans l'excitabilité des neurones corticaux pouvaient être soutenus dans le temps

suivant la période de stimulation (Bindman & Lippold, 1964; Priori, 2003). L'étude de Landau (1964) démontra la réversibilité de l'excitabilité corticale à l'aide des deux types de stimulation. Dans un modèle de stimulation intracrânienne chez le chat, Creutzfeldt (1962) démontra que l'effet de la stimulation variait selon l'orientation des neurones corticaux, avec des effets différents observés selon la profondeur de la couche neuronale ciblée. Déjà, il était bien compris que les effets de la stimulation cérébrale par courant électrique étaient dépendants de plusieurs paramètres techniques et anatomiques (Landau et al., 1964; Wagner et al., 2007).

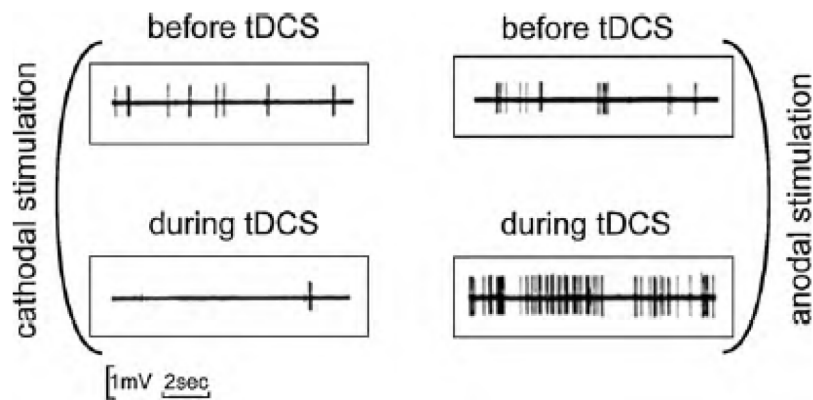


Figure 6. Les effets de la stimulation cathodique (à gauche) et anodique (à droite) sur l'activité spontanée des neurones stimulés. La stimulation cathodique diminue l'activité des neurones alors que la stimulation anodique l'augmente (tiré de Purpura & McMurtry, 1965).

Par après, des essais furent conduits chez l'humain sain avec les travaux de Lippold et Redfearn (1964), qui démontrèrent qu'un courant direct de faible amplitude (50 μ A) appliqué au scalp permettait de moduler le niveau de vigilance et l'humeur. Par la suite, Sheffield et Mowbray (1968) et Hall (1970) répliquèrent le même paradigme, mais sans résultats concluants, laissant planer le doute sur l'efficacité réelle de la tDCS chez l'humain. Parallèlement, certains essais cliniques furent tentés, avec des travaux chez les patients souffrant de dépression majeure (Redfearn, 1964, Ramsay & Schlagenhauf, 1966; Carney et al., 1970; Baker, 1970; Herjanic & Moss-Herjanic, 1967) et de schizophrénie (Lifshitz & Harper, 1968; Dawson &

Montagu, 1965; Arfai et al., 1970), avec des résultats mitigés (pour revue, voir Nitsche et al., 2008; Priori, 2003). Les limitations, tant théoriques que techniques, sont nombreuses pour expliquer le manque de cohérence dans ces résultats précurseurs. En effet, les critères diagnostiques des conditions psychiatriques manquaient de précision et variaient d'une étude à l'autre. De plus, la localisation des électrodes anodiques et cathodiques ainsi que la densité du courant électrique délivré étaient également très variables selon les études (Priori, 2003).

Depuis maintenant une vingtaine d'années, la tDCS est de plus en plus utilisée, tant en neurophysiologie expérimentale qu'au niveau clinique. De plus, le perfectionnement de plusieurs techniques d'enregistrement électrophysiologique et d'imagerie cérébrale a permis un regain d'intérêt envers la tDCS et l'investigation de ses mécanismes d'action sur le cerveau humain, comme en témoigne le nombre de publications portant sur cette technique (voir Figure 7).

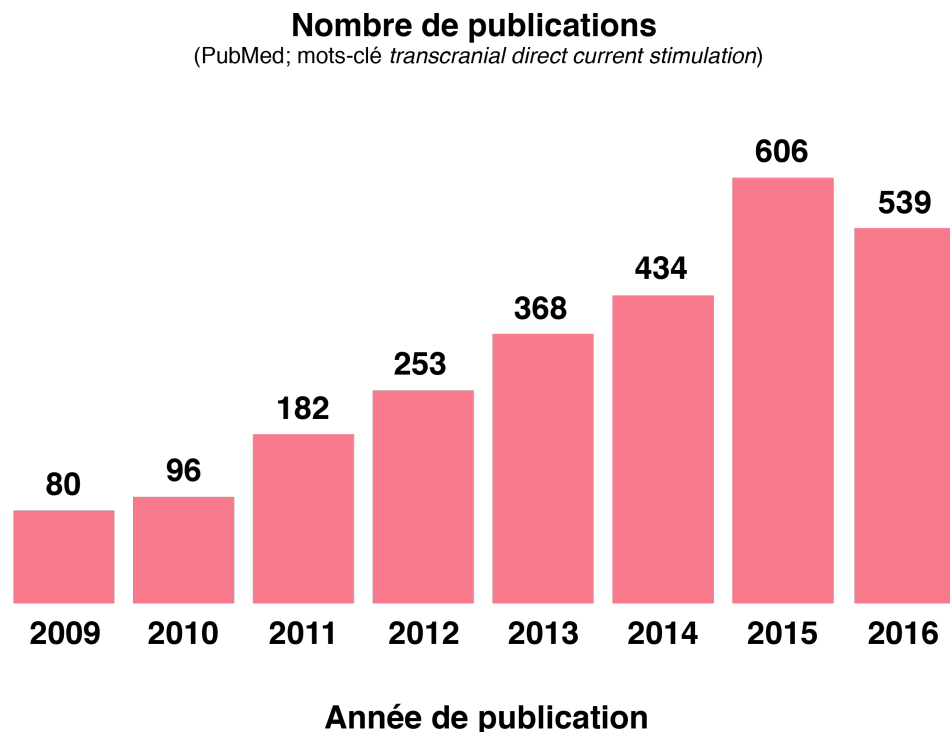


Figure 7. Le nombre de publications par rapport à la tDCS lors des dernières années.

1.4 Matériel nécessaire et paramètres de stimulation

1.4.1 Matériel nécessaire

Le matériel de tDCS est principalement composé d'un module de stimulation (voir Figure 8; 1, neuroConn DC-Stimulator MR; celui-ci est compatible avec l'IRM et permet la stimulation dans la salle d'examen par IRM), de deux boîtiers de relais pour usage dans l'IRM (2), de câbles à électrodes (3) et d'électrodes (4). Le module de stimulation comprend une batterie 9V, permettant de délivrer un courant d'une intensité de 0-2mA. Le module est programmable et comprend une fonctionnalité de condition aveugle, permettant à l'expérimentateur d'être aveugle au type de stimulation (p. ex. active ou placebo). Les deux boîtiers de relais sont disposés de part et d'autre du blindage de la salle d'examen IRM et reliés par un câble blindé (5) passant par la fenêtre d'ouverture (*wave guide*). Les câbles à électrodes sont alors connectés aux boîtiers situés à l'intérieur de la salle d'examen ; ceux-ci sont également protégés par une gaine en caoutchouc afin de ne pas interférer avec le champ magnétique et créer d'artéfacts. Par convention, le câble de la cathode est bleu et celui de l'anode est rouge. Les électrodes peuvent varier en taille ; celles illustrées ici et utilisées dans les études présentées dans cette thèse sont de 35 cm². Elles sont insérées dans des éponges en tissu (6), lesquelles sont imbibées de solution saline (chlorure de sodium NaCl 0.9%) pour favoriser la conduction du courant. Les électrodes sont fixées à la tête du sujet à l'aide de ruban en caoutchouc (7) et localisées à des endroits prédisposés selon le système international 10-20 de placement des électrodes EEG (8). Avant le placement des électrodes sur la tête du sujet, les cibles déterminées pour le placement des électrodes sont enduites de pâte conductrice (9) ou de gel conducteur, lesquels sont utilisés en EEG (voir Figures 8 et 9).

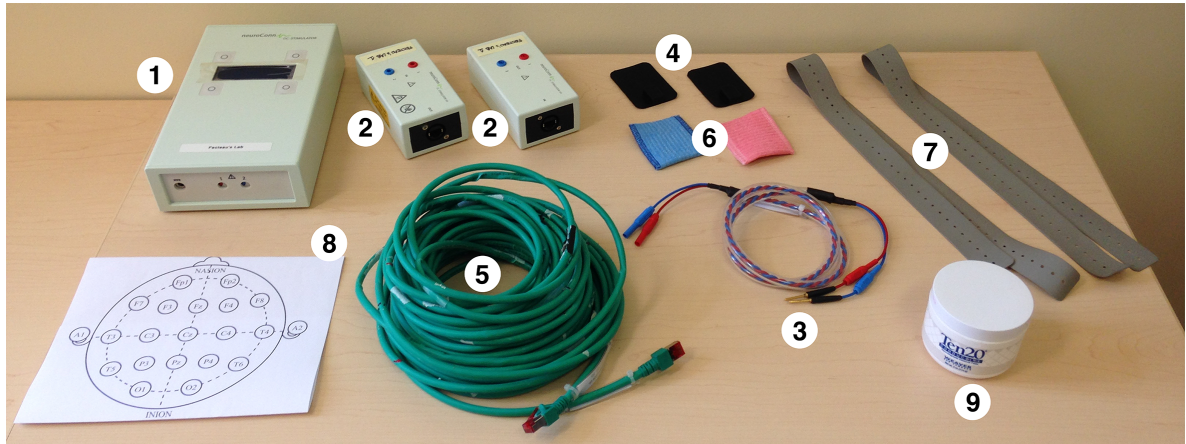


Figure 8. Le matériel nécessaire afin d'utiliser la tDCS, compatible avec l'IRM. Voir le texte pour description des différents items.

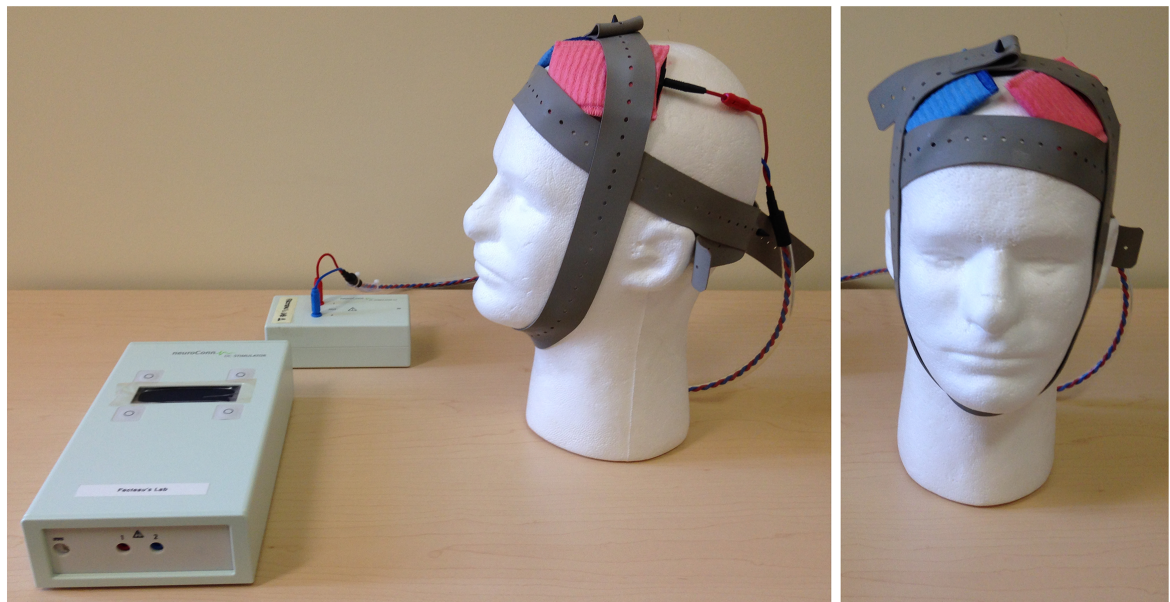


Figure 9. Image du positionnement des électrodes sur le DLPFC. Les électrodes sont maintenues en place par des élastiques en caoutchouc.

1.4.2 Intensité du courant

L'intensité du courant délivré par les électrodes varie traditionnellement entre 0.5 et 2.0 mA (Wagner et al., 2007). Ainsi, avec la taille des électrodes variant entre 25 et 35 cm², la densité du courant électrique délivré sur le scalp est d'environ 0.05 mA/cm² dans la majorité des études en tDCS chez l'humain (entre 0.029 et 0.08 mA/cm², selon Nitsche et al., 2008). Ceci est largement moins que la densité du courant pouvant

causer une lésion cérébrale, laquelle a été évaluée à 1429 mA/cm² dans une étude chez le rat (Liebetanz et al., 2009). Ainsi, la densité du courant peut être plus élevée dans les études chez l'animal ; à titre indicatif, dans une autre étude chez le rongeur, la tDCS a été administrée à une densité de 3.2 mA/cm² (Tanaka et al., 2013). Les parallèles possibles entre les études effectuées chez l'humain et l'animal doivent donc être mis en perspective quant à la densité du courant délivré lors de la stimulation.

L'intensité du courant est l'un des facteurs les plus susceptibles d'influencer les effets de la tDCS chez l'humain. Ainsi, Nitsche et Paulus (2000) ont démontré que la tDCS anodique appliquée au cortex moteur primaire a un effet dépendant de l'intensité du courant sur l'excitabilité corticale. En effet, la facilitation des MEP était directement liée à l'intensité du courant ; une stimulation de 0.6 mA était requise pour obtenir une modulation de l'excitabilité corticale. L'effet maximal était atteint à 1 mA et les stimulations à 0.2 et 0.4 mA ne provoquaient pas d'effet significatif (Nitsche & Paulus, 2000). Dans une autre étude, Iyer et collègues (2005) ont comparé la tDCS administrée à 1 mA et 2 mA (anode sur le DLPFC gauche et cathode sur la région supraorbitale) chez des sujets sains performant une tâche de fluence verbale. Ils ont observé une modulation de la fluence verbale lorsque la tDCS était délivrée à 2mA et non à 1mA (Iyer et al., 2005). Ceci suggère un effet de dose du courant, permettant de franchir un certain seuil d'excitabilité pour obtenir une réponse comportementale mesurable.

1.4.3 Modélisation du courant induit

Lors de la stimulation, une large portion du courant électrique est déviée par la peau du scalp, le crâne et le liquide céphalorachidien (voir Figure 10; Opitz et al., 2015; Wagner et al., 2007). En effet, la densité du courant variant selon la conductivité du milieu, la proportion du courant atteignant la matière blanche et la matière grise est relativement faible. Ainsi, l'intensité du champ électrique délivré lors d'une période de tDCS à la localisation de l'électrode est d'environ 0.3 V/m pour une intensité de 1 mA (à

titre comparatif, la TMS produit un champ électrique local de 100 V/m). Ce courant résultant agissant sur les tissus nerveux se situe sous le seuil d'activation du potentiel d'action, ne permettant pas de provoquer ceux-ci. Plutôt, l'effet de la tDCS est une modulation de l'activité spontanée et endogène d'une population de neurones qui peut entraîner des changements d'excitabilité corticale suivant une période de stimulation prolongée (Bikson et al., 2004; Miranda et al., 2013).

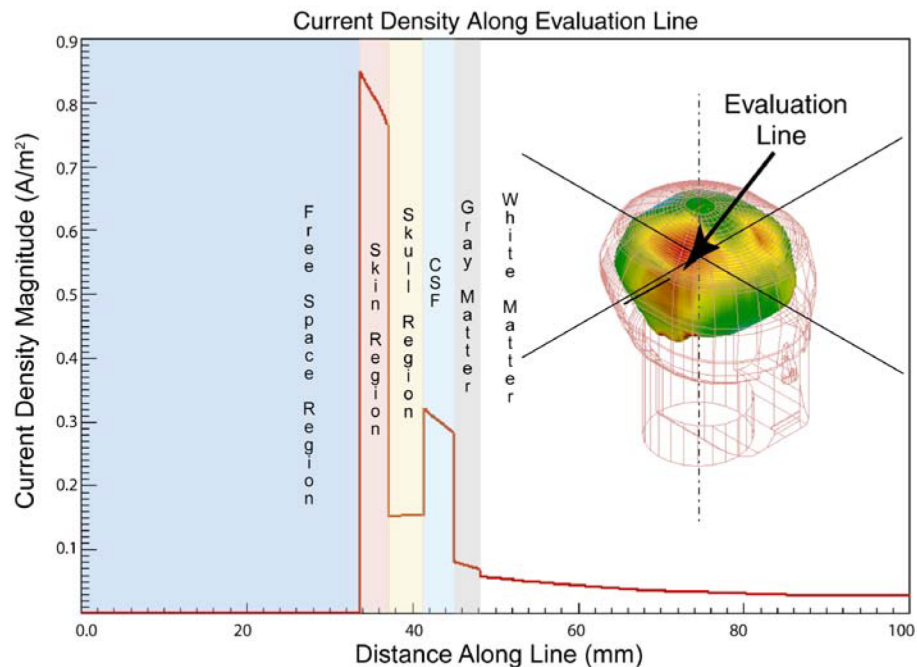


Figure 10. Schéma de la densité du courant en fonction de la distance entre l'électrode et les tissus cérébraux. Les auteurs suggèrent que la plus grande portion du courant est déviée par la peau du scalp, le crâne et le liquide céphalorachidien (adapté de Wagner et al., 2007).

Certains groupes ont étudié l'évolution du courant électrique induit par la tDCS à l'aide de modèles synthétiques de tête humaine, dont les propriétés anatomiques sont recréées par ordinateur en IRM (Datta et al., 2009; Kuo et al., 2013; Miranda et al., 2006). De même, Parazzini et collègues (2011) ont démontré que les électrodes standard de stimulation (35 cm^2) produisaient une distribution du champ électrique au-delà de la structure ciblée. Ainsi, le champ induit maximal était bien situé sous

l'électrode, mais pouvait également toucher des structures sous-corticales du mésencéphale à une amplitude plus faible. Leur étude a également permis de déterminer que la densité maximale du courant observée dans le cortex était de 0.043 A/m^2 , soit significativement plus faible que le seuil d'activation du potentiel d'action évalué entre 22 et $275 \text{ }\mu\text{A/mm}^2$ (Parazzini et al., 2011). Dans une étude similaire, Miranda et collègues (2013) ont démontré que la distribution du champ électrique dépend également de la disposition géométrique corticale complexe des gyri et sulci. Les variations interindividuelles et entre les diverses structures ciblées peuvent mener à une distribution du courant différente, et ce, pour une même intensité du courant (Miranda et al., 2013). Opitz et collègues (2015) en sont venus aux mêmes conclusions et suggèrent que le volume de liquide céphalorachidien, l'épaisseur du crâne, l'épaisseur du gyrus ciblé et la distance entre l'anode et la cathode sont des facteurs qui déterminent 50 % des variations dans la distribution résultante du champ électrique (voir Figure 11). Malgré l'importance évidente de tels travaux dans la caractérisation du courant électrique, il est nécessaire de rappeler que ceux-ci ont été effectués à l'aide d'un modèle synthétique, moyennant plusieurs cerveaux humains en IRM, et sans les éléments couramment utilisés sur les sujets humains afin de faciliter la conduction (éponges, gel conducteur, solution saline). Les auteurs suggèrent qu'une perte de courant induite par le contact entre l'éponge et le scalp est probable et doit être considérée comme un facteur limitant additionnel.

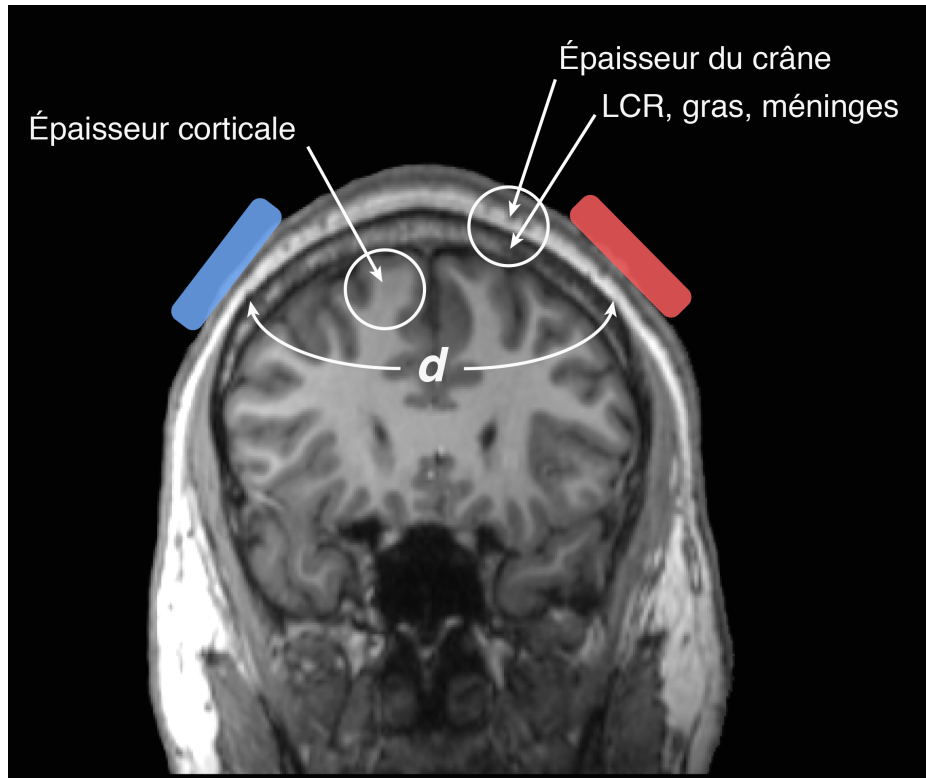


Figure 11. Schéma des principales caractéristiques physiologiques pouvant moduler les effets de la tDCS chez l'humain. L'épaisseur corticale, du crâne et la quantité de liquide céphalorachidien sous l'électrode peuvent varier d'un individu à l'autre.

Finalement, des travaux récents ont comparé l'usage d'électrodes plus petites, favorisant une densité du courant plus élevée. Ainsi, l'utilisation d'électrodes circulaires de 1cm^2 (le montage *High Definition* tDCS; HD-tDCS, comprend 1 anode et 4 cathodes localisées autour de l'anode) permet de moduler l'excitabilité corticale comme les électrodes traditionnelles, or les effets pourraient perdurer plus longtemps (Datta et al., 2009; Kuo et al., 2013). Les auteurs suggèrent que ce montage permet d'obtenir un champ électrique plus focalisé sous l'électrode active (Edwards et al., 2013). Un changement de la taille de l'électrode et de l'intensité du courant afin de conserver une densité identique implique nécessairement une distribution du courant différente et, techniquement, un effet différent sur le cerveau (Parazzini et al., 2011). Par exemple, dans une récente étude comparative, Ho et collègues (2016) ont démontré que les petites électrodes (16cm^2) ont

des effets moins importants sur l'excitabilité corticale que les électrodes conventionnelles (35 cm²), pour une même intensité du courant (Ho et al., 2016). Ainsi, plusieurs travaux demeurent à être accomplis afin de caractériser les effets possibles de la tDCS sur la distribution du courant électrique selon le type d'électrode et les facteurs anatomiques interindividuels.

1.4.4 Disposition des électrodes

La disposition des électrodes influence la distribution du courant et, ultimement, les effets de la tDCS sur le cerveau. Tel que décrit par Moliadze et collègues (2010), la distance entre les électrodes est cruciale dans la distribution du courant. Étant donné la conductance de la peau du scalp, les électrodes doivent être minimalement distancées de 5 cm afin de ne pas créer un court-circuit (Miranda et al., 2006). Ceci limiterait drastiquement le champ électrique induit dans le cortex. Une distance plus grande entre les électrodes permet d'augmenter la quantité de courant atteignant le cortex. Par contre, si l'électrode de retour est localisée sur une cible extracéphalique (p. ex. l'épaule), alors la magnitude et la durée des effets de la tDCS sont corrélées négativement avec la distance interélectrodes (Moliadze et al., 2010). Moliadze et collègues proposent aussi qu'en augmentant la distance entre les électrodes, il est nécessaire d'augmenter l'intensité du courant pour obtenir des effets de même magnitude. Finalement, la localisation de l'électrode de retour module également la distribution résultante (Bikson et al., 2010).

Ainsi, la disposition des électrodes varie énormément selon les études en tDCS (voir Figure 12). Dans la majorité de travaux en neurophysiologie expérimentale mesurant l'excitabilité corticale, l'électrode active est localisée sur le cortex moteur primaire (M1 ; positions C3 et C4 sur le système EEG 10-20 ; Aire de Brodmann 4) et l'électrode de retour sur la région supraorbitale. Dans les études en psychiatrie, la disposition de l'électrode active varie beaucoup plus. Une cible particulièrement utilisée est le

DLPFC (positions F3 et F4 sur le système EEG 10-20 ; Aire de Brodmann 9/46), une région du cortex préfrontal cruciale dans plusieurs fonctions neurologiques et facilement atteignable par voie de neurostimulation. Comme illustré sur la figure 12, le positionnement de l'électrode de retour lorsque l'anode est située sur le DLPFC varie beaucoup, selon les hypothèses de recherche.

Système International EEG 10-20

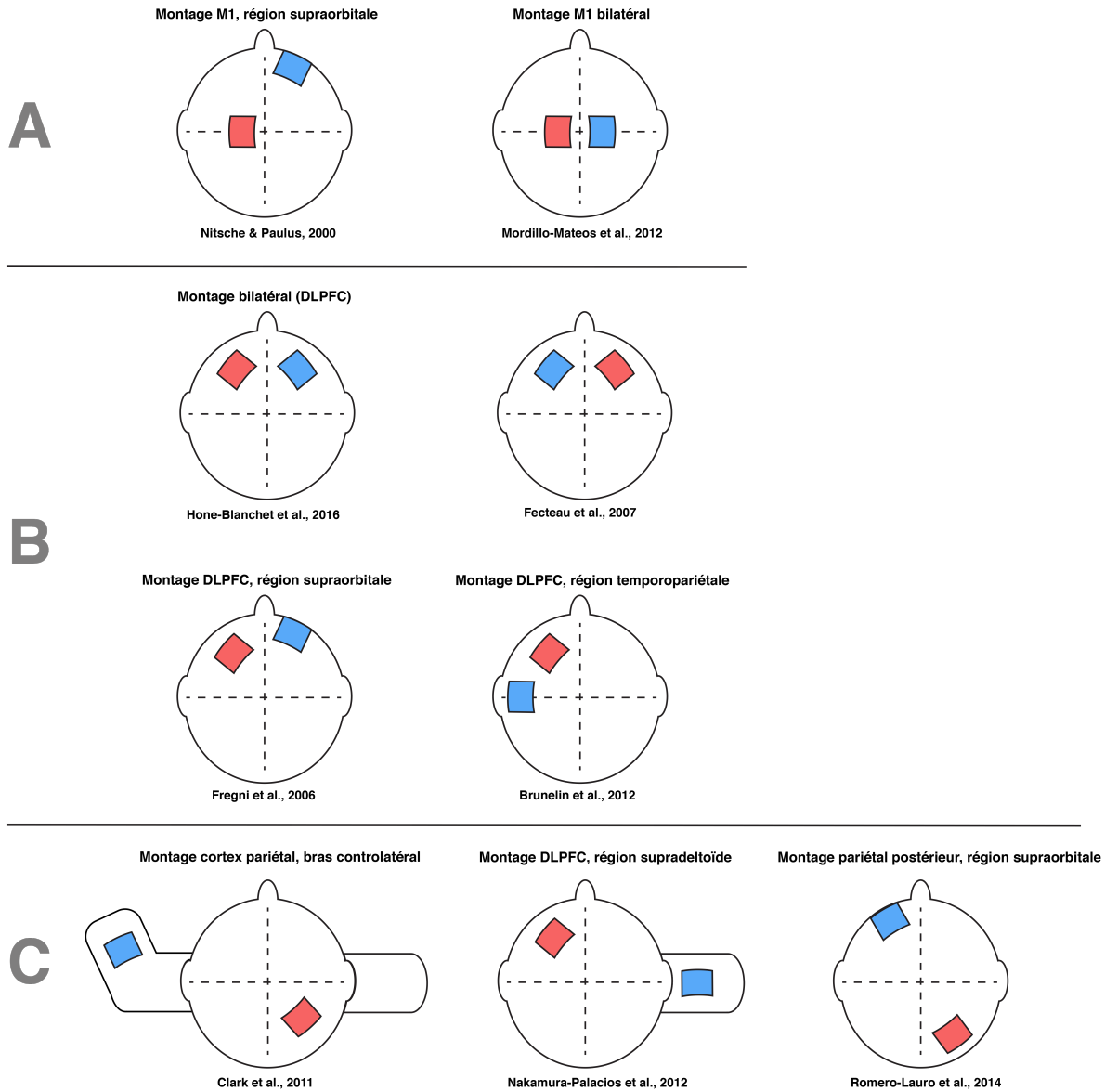
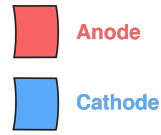
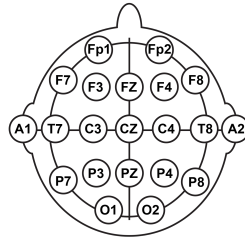


Figure 12. Schéma des principaux montages d'électrodes dans les études en tDCS. La majorité des études portant sur l'excitabilité motrice utilisent les montages illustrés en A. Les montages illustrés en B ont au moins une électrode localisée sur le DLPFC et sont utilisés dans des études en psychiatrie. D'autres types de montages sont illustrés en C.

1.4.5 Durée de stimulation et latence des effets

Un autre facteur critique dans l'effet de la tDCS est la durée de la période de stimulation. Dans leur article précurseur, Nitsche et Paulus (2000) ont démontré que l'effet de la tDCS anodique appliquée au cortex moteur primaire (M1) variait selon la durée de la période de stimulation. En effet, afin d'obtenir une modulation significative de l'excitabilité corticale, la période de stimulation devait excéder 3 min. De plus, cet effet de modulation perdurait après la période de stimulation selon la durée de cette dernière (Nitsche & Paulus, 2000)(voir Figure 13). Dans un article subséquent, Nitsche et Paulus (2001) ont démontré que les effets d'une session de 13 min de tDCS à 1 mA sur les MEP perduraient jusqu'à 90 minutes après la fin de la session (Nitsche & Paulus, 2001). Ainsi, la stimulation par courant direct engendrerait des effets attribuables à la plasticité synaptique et non seulement à une modulation temporaire de la polarité des neurones touchés. Ces effets seraient dépendants de la modulation de la transmission glutamatergique et des récepteurs M-méthyl-D-aspartique (NMDA), lesquels sont cruciaux dans la potentialisation à long terme (LTP)(Volianskis et al., 2015). Similairement, Monte-Silva et collègues ont observé les effets sur l'excitabilité de M1 de sessions de tDCS cathodique (1 mA) de durées de 9 min et 18 min. Les effets de la session de 18 min ont perduré plus de 30 min de plus que ceux de la session plus courte. De plus, dans une autre condition expérimentale, lorsque la période de stimulation de 18 min était séparée par une pause de 3 min, les effets sur l'excitabilité de M1 étaient prolongés jusqu'à 120 min après la fin de la stimulation (Monte-Silva et al., 2010).

La relation entre la durée de la stimulation et la latence des effets poststimulation n'est pas encore parfaitement définie, mais certains résultats semblent proposer qu'elle ne soit pas linéaire. Ainsi, Monte-Silva et collègues (2013) ont démontré que de doubler le temps de stimulation (13 min vs 26 min, 1 mA, tDCS anodique) ou de séparer deux périodes de stimulation de 13 min par un court entracte (p. ex. 3 min), favorisait une plus longue latence des effets poststimulation sur l'excitabilité de M1, mais que ces effets

semblaient initialement réduits lorsque mesurés dès la fin de la période de stimulation. Si l'on séparait deux périodes de stimulation de 13 min par une période de temps plus longue (3h ou 24h), ces effets latents disparaissaient (Monte-Silva et al., 2013).

À ce jour, dans la grande majorité des études chez l'humain, la période de stimulation varie entre 10 et 30 min, selon les objectifs du protocole. Ceci a été grandement influencé par les travaux expérimentaux et cliniques effectués préalablement en rTMS (Wagner et al., 2007).

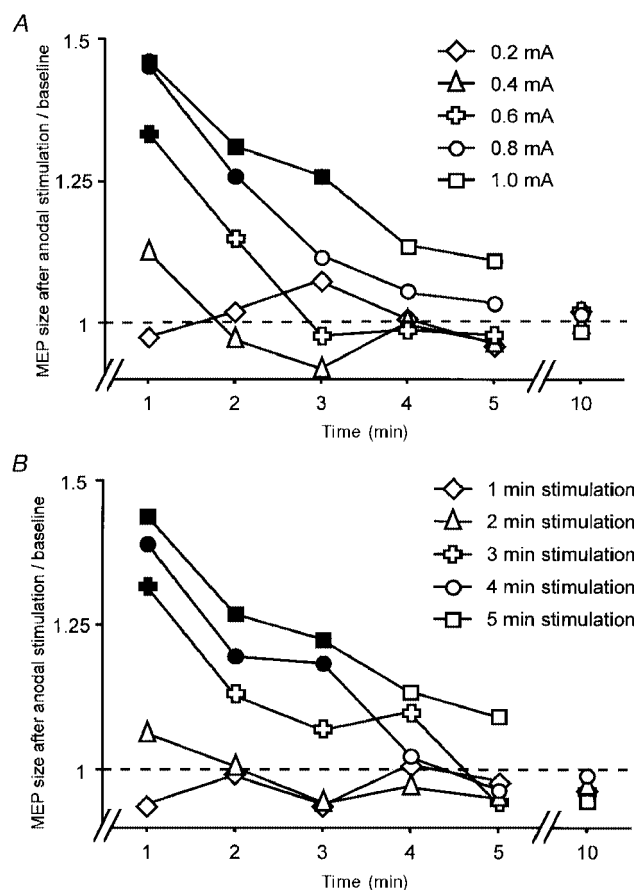


Figure 13. Effet de l'intensité de la stimulation sur les MEP après 5min de stimulation anodique de M1 (A). Plus l'intensité est élevée, plus les effets sont importants après 5min. Effet de la durée de stimulation sur les MEP lors de la stimulation de M1 (B). Les effets sont plus importants dès que la stimulation anodique dure plus de 3min (adapté de Nitsche et Paulus, 2000).

1.4.5.1 *La potentialisation à long terme*

La LTP (ou son opposé, la dépression à long terme, LTD) est un mécanisme de modulation de la puissance synaptique. Décrit pour la première fois par Bliss et Lomo (1973) puis par l'équipe de Kandel (1973), ce mécanisme suggère que le métabolisme d'une synapse s'ajuste selon la fréquence des potentiels d'action par plusieurs mécanismes cellulaires postsynaptiques et présynaptiques (Bliss & Lømo, 1973; Pinsker et al., 1973). Ainsi, plusieurs travaux suggèrent que la LTP dépend de l'activation des récepteurs postsynaptiques glutamatergiques NMDA. Ceci induit une cascade de signalisation calcique (Ca^{2+}) intracellulaire permettant d'activer ou de désactiver des seconds messagers, lesquels permettront d'adapter la réponse cellulaire au changement de rythme de stimulation. Ces adaptations comprennent une modulation de l'activité des récepteurs AMPA et l'ajout de récepteurs AMPA supplémentaires au niveau de la membrane du neurone postsynaptique (Kauer & Malenka, 2006). Ainsi, tout comme l'apprentissage d'une nouvelle fonction motrice ou l'administration répétée d'agents pharmacologiques (drogues ou médicaments), les techniques de stimulation cérébrales pourraient faciliter des changements cellulaires, lesquels pourraient permettre des changements structuraux puis comportementaux (Kauer & Malenka, 2007; Nestler, 2001).

1.4.6 Nombre de sessions

Le nombre de sessions de tDCS influence évidemment les effets obtenus et doit être déterminé selon les objectifs de l'étude. Comme décrit précédemment, deux sessions de tDCS séparées par une période de repos de courte ou longue durée peuvent avoir un effet plus ou moins long sur l'excitabilité corticale (Monte-Silva et al., 2010). Certains travaux suggèrent que des sessions répétées quotidiennement pourraient entraîner un effet cumulatif (p. ex. Boggio et al., 2009a).

Dans la littérature, le nombre de sessions est également très variable ; ceci est particulièrement vrai dans les études cliniques en tDCS, où le

nombre de sessions quotidiennes varie entre une seule et trente sessions pendant trente jours consécutifs (pour revue, Kuo et al., 2014). Par contre, il est nécessaire de souligner le fait qu'aucune étude jusqu'à maintenant n'a comparé l'effet d'une seule session à plusieurs sessions répétées, tant chez le sujet sain que dans des populations cliniques. Ainsi, l'effet cumulatif présagé par plusieurs auteurs demeure encore à être démontré de façon explicite.

1.5 Sécurité, effets secondaires et condition aveugle

Comme décrit précédemment au paragraphe 1.4.2, le courant délivré par la tDCS est très faible et ne peut induire de lésion neurologique lorsqu'appliqué à une intensité de 2 mA. Une étude de Nitsche et collègues (2004) a démontré à l'aide de l'IRM anatomique que la tDCS n'induit pas d'œdèmes, de perturbations de la barrière hématoencéphalique ou de dommages aux tissus nerveux (Nitsche et al., 2004). Similairement, l'étude de Iyer et collègues (2005), qui a comparé l'administration de tDCS à 1 mA et 2 mA, ne dénote aucun effet indésirable sur la cognition et mesures psychomotrices, ni de changements suspects dans l'enregistrement EEG (Iyer et al., 2005). Ainsi, la tDCS est considérée comme une technique généralement sécuritaire. En regard des normes de la *Food and Drug Administration* sur la sécurité des appareils médicaux, la tDCS ne cause pas d'effets secondaires sérieux. En effet, une étude publiée en 2014 rapporte qu'aucun effet secondaire pouvant causer la mort, une lésion grave ou un dommage irréparable n'a été recensé entre 1998 et 2014, suivant l'administration de tDCS à plus de 10 000 participants avec les paramètres standards (Fregni et al., 2014). Ces paramètres impliquent une intensité maximale du courant de 2.5 mA, une durée de stimulation maximale entre 20 et 60 min, et un maximum de deux sessions de stimulation par jour. Dans une revue similaire, Bikson et collaborateurs (2016) suggèrent une intensité maximale de 4mA et une durée de stimulation maximale de 40min (Bikson et al., 2016).

Dans un article révisant toutes les études effectuées en tDCS dans leur laboratoire de Göttingen entre 2000 et 2007, Poreisz et collègues (2007) ont cumulé tous les effets secondaires recensés chez des sujets sains et patients (567 sessions chez 102 participants). Ainsi, les effets secondaires les plus fréquents étaient : une sensation de fourmillement modérée sur le scalp pendant et après la stimulation active (*tingling*) (70 % des participants), une sensation de fatigue modérée après la stimulation active (35 %), une sensation de démangeaison légère sous les électrodes (30 %), une légère sensation de brûlure ou de douleur cutanée sous les électrodes (15 %). De plus, aucun participant n'a demandé l'arrêt de la stimulation lors des procédures. Après la période de stimulation active, les effets secondaires incluaient de légers maux de tête (11 %) et légères diminutions de concentration (10 %). Ces effets secondaires étaient d'une durée maximale de 2 h après la période de stimulation (Poreisz et al., 2007). Il est à noter que les effets indésirables de la tDCS pendant la stimulation (p. ex. fourmillement, démangeaison au niveau du scalp) étaient surtout présents lors de la montée (*ramp-up*) et descente (*ramp-down*) du courant, c'est à dire lors des 30 premières et dernières secondes de la période de stimulation. Dans une autre revue sur les effets secondaires de la tDCS, Brunoni et collègues (2011) rapportent que les taux d'apparition d'effets secondaires ne varient pas significativement entre les conditions active et placebo. Le seul effet secondaire apparaissant significativement plus à cause de la stimulation active est l'érythème, un rougissement superficiel et bénin de la peau à la localisation des électrodes. Ce rougissement peut être évité par l'application prétraitement de ketoprofène, ce qui permet d'éviter un biais possible de la condition aveugle (Brunoni et al., 2011; Fregni et al., 2014). Cela dit, malgré la faible sévérité de ces effets secondaires, il demeure essentiel de surveiller ceux-ci à l'aide d'échelles administrées avant et après la période de stimulation (voir échelle d'effets secondaires, ci-bas).

-Échelle d'effets secondaire-PRÉ TEST

Symptômes	Sévérité	Lien	Notes
Mal de tête			
Douleur au cou			
Convulsions			
Brûlures au scalp			
Audition altérée			
Cognition altérée			
Difficultés de concentration			
Changement aigu de l'humeur			
Autre (spécifier)			

Cotation de la sévérité: 1- absent, 2- léger, 3- modéré, 4- sévère
 Cotation du lien: 1- aucun, 2- éloigné, 3- possible, 4- probable, 5- certain

Une autre procédure essentielle dans l'exécution d'un protocole de neurostimulation est la condition aveugle. En effet, dans la perspective de caractériser les mécanismes d'action de la tDCS et, éventuellement, ses effets cliniques, il est essentiel que les sujets et expérimentateurs demeurent aveugles à la condition de stimulation (active et placebo). Le mode placebo utilisé avec la tDCS permet de simuler la condition active, alors que les périodes de montée (*ramp-up*) et descente (*ramp-down*) du courant sont simulées. Ainsi, le sujet ressent la sensation de fourmillement au début et à la fin de la période de stimulation comme s'il s'agissait de la stimulation active, mais aucun courant n'est délivré pendant cette période.

Quelques études ont évalué l'intégrité de la condition aveugle avec la tDCS. Ainsi, Gandiga et collègues (2006) ont démontré que les sensations associées à la tDCS active et placebo appliquées à M1 (20 min, 1mA) ne différaient pas significativement et que les sujets ne pouvaient différencier les deux types de stimulation (Gandiga et al., 2006). Dans l'étude de Poreisz et collègues (2007), seulement 16 % des participants ont été capables de déterminer la différence entre la tDCS anodique, cathodique et placebo. Finalement, dans l'étude de Palm et collègues (2013), les sujets n'étaient pas

capables de différencier la tDCS active ou placebo lorsqu'appliquées au DLPFC gauche (20 min, 2mA). Fait intéressant, les expérimentateurs ont été capables de différencier les deux types de stimulation uniquement selon le rougissement (érythème) de la peau poststimulation à la localisation des électrodes (Palm et al., 2013). À titre informatif, le module de tDCS utilisé dans les études présentées ultérieurement dans cette thèse permet de régler un mode placebo à l'aide de codes numériques ; ainsi, il est aisé de garder l'expérimentateur aveugle à la condition de stimulation. Au niveau des sensations ressenties par le sujet, le mode placebo crée la sensation de montée et descente du courant ressentie lors de la tDCS active.

Finalement, malgré la surveillance des effets secondaires et le respect de la condition aveugle, il demeure absolument essentiel de préserver la sécurité des sujets avant même l'exécution du protocole. Ainsi, la sélection des participants à l'aide de stricts critères d'inclusion et d'exclusion est nécessaire dans chaque protocole impliquant sujets sains et patients. Les critères d'exclusion les plus importants, peu importe la population de sujets, sont la présence d'un implant ou d'un objet métallique dans la tête, un historique de maux de tête ou de migraine, un historique d'épilepsie, de pertes de conscience inexplicables, de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral. De plus, la grossesse ou la possibilité d'être enceinte est un critère d'exclusion chez les femmes (voir critères ci-bas). Il est important de mentionner qu'alors que l'épilepsie est un critère d'exclusion pour les protocoles de tDCS, il n'a jamais été démontré que la tDCS puisse induire une crise épileptique (Brunoni et al., 2012).

Initiales du sujet:	Protocole: Session : 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	Date: ____/____/____ Mois Jour Année
---------------------	---	---

Veillez cocher OUI ou NON pour chaque question; Si vous cochez OUI, veuillez expliquer pourquoi ci-bas.	OUI	NON
Faites-vous de l'épilepsie ou avez-vous déjà fait des convulsions ou une crise d'épilepsie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu une perte de conscience inexplicée ou une syncope?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu un traumatisme à la tête diagnostiqué comme commotion cérébrale ou associé à une perte de conscience?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous un problème d'écoute ou des acouphènes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous un implant cochléaire?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Êtes-vous enceinte ou avez-vous une chance de l'être présentement?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous un/une morceau/pièce de métal dans le cerveau, le crâne ou ailleurs dans le corps? (ex. écharde, fragment, clip, etc...). Si OUI, veuillez spécifier le type de métal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous présentement un neurostimulateur dans votre corps? (ex. stimulateur du nerf vague, stimulateur épidural, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous présentement un <i>pacemaker</i> ou un appareil intra-cardiaque?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous présentement un appareil d'infusion de médicament?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà fait partie d'une session de tDCS? Si OUI, est-ce que certains problèmes se sont présentés? (Veillez décrire ci-bas)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà fait un examen d'IRM? Si OUI, est-ce que certains problèmes se sont présentés? (Veillez décrire ci-bas)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisez-vous présentement un médicament (incluant les médicaments en vente libre)? SI OUI, veuillez s'il vous plait l'indiquer ci-bas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pour toute réponse OUI, veuillez indiquer les détails ci-bas. Veuillez aussi décrire TOUS les médicaments utilisés ainsi que l'historique neurologique (cerveau et moelle épinière), médical ou chirurgical.

Signature de l'expérimentateur:	Date: ____/____/____ Mois Jour Année
Signature du sujet:	Date: ____/____/____ Mois Jour Année

1.6 Les effets neurophysiologiques de la tDCS

1.6.1 Excitabilité corticale

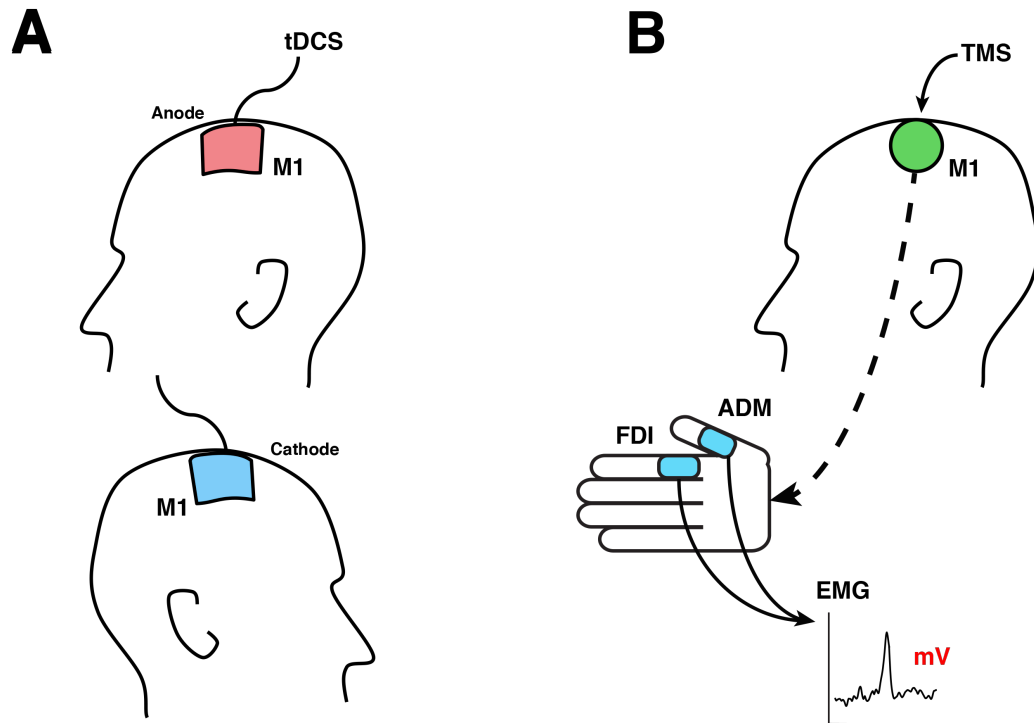
Les travaux en TMS à pulsation unique ont permis d'améliorer la compréhension des effets de la tDCS. Cette technique, lorsqu'appliquée au cortex moteur primaire, permet de provoquer une réponse motrice localisée qui peut être enregistrée en électromyographie. Ainsi, il est possible de déterminer l'amplitude d'une réponse nerveuse suivant une stimulation, ce qui reflète le niveau d'excitabilité corticale (Merton & Morton, 1980; Pascual-Leone et al., 1995)(voir Figure 14). Des études effectuées avec la tDCS appliquée au niveau du cortex moteur ont permis de démontrer que la tDCS

anodique facilite l'obtention des MEP induits par la TMS. Au contraire, la tDCS cathodique appliquée au cortex moteur primaire diminue l'occurrence des MEP (Nitsche & Paulus, 2000; 2001; Nitsche et al., 2007; Priori et al., 1998). Dans une autre modalité, l'étude des phosphènes visuels induits par la TMS appliquée au cortex visuel primaire a permis de démontrer le même effet de la tDCS sur l'excitabilité corticale, c'est-à-dire une facilitation du seuil d'apparition de phosphènes avec la tDCS anodique et l'inverse avec la tDCS cathodique (Antal et al., 2003).

Les travaux suivants se sont centrés sur la combinaison de la tDCS avec divers agents pharmacologiques afin de déterminer les mécanismes d'action de la tDCS au niveau cellulaire. Ainsi, Liebetanz et al. (2002) ont démontré une réduction des effets de facilitation sur l'excitabilité corticale de la tDCS anodique suivant l'administration de carbamazépine, un bloqueur des canaux sodiques (Na⁺), lesquels sont cruciaux dans la transmission nerveuse. De plus, l'administration de dextrométhorphan, un antagoniste des récepteurs glutamatergiques ionotropiques NMDA, a permis la réduction des effets de la tDCS anodique et cathodique (Liebetanz et al., 2002). Ceci laisse présager que les effets de la tDCS seraient médiés par les récepteurs NMDA, lesquels sont particulièrement impliqués dans le phénomène de plasticité neuronale et de LTP.

Nitsche et collègues (2004) ont démontré l'importance de ces récepteurs dans les effets de la tDCS anodique. Dans cette étude, ils ont administré un agoniste partiel des récepteurs NMDA, la D-Cyclosérine, qui a permis d'augmenter significativement la durée de la potentialisation de l'excitabilité corticale procurée par la tDCS anodique sur les MEP (Nitsche et al., 2004b). Dans une étude successive, les mêmes auteurs se sont intéressés à la modulation des effets de la tDCS par la signalisation GABAergique. Ainsi, suivant l'administration de lorazepam, un composé de la classe des benzodiazépines et modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A, l'effet de la tDCS anodique sur l'excitabilité corticale était différé (Nitsche et al., 2004). Ainsi, la potentialisation des voies GABAergiques

pourrait possiblement inhiber, ou du moins retarder, les effets facilitateurs de la tDCS anodique sur l'excitabilité corticale.



Certains travaux ultérieurs se sont également penchés sur l'importance d'autres voies de transmission dans les effets médiés de la tDCS que les voies glutamatergiques et GABAergiques. Ainsi, Nitsche et collaborateurs (2006) ont démontré que l'administration de sulpiride, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, bloque les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale en MEP. De plus, l'administration conjointe du même antagoniste D2 et d'un agoniste des récepteurs D1/D2, le pergolide, ne permettait pas de rétablir les effets de la tDCS anodique. Les auteurs

suggèrent qu'alors que la transmission dopaminergique est nécessaire dans la neuroplasticité dépendante des récepteurs NMDA, la contribution de la voie D2 est prépondérante (Nitsche et al., 2006). Dans une étude suivante, les mêmes auteurs ont démontré que l'administration de citalopram, un inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine (5-HT), permettait de faciliter et de prolonger les effets de la tDCS anodique sur les MEP (Nitsche et al., 2009b).

Finalement, une étude récente a démontré que l'administration de reboxétine, un inhibiteur sélectif de recapture de noradrénaline (NA), augmente et prolonge les effets de la tDCS anodique appliquée à M1 (Kuo et al., 2016). De plus, l'administration chronique de reboxétine a permis de conserver cette augmentation d'excitabilité pendant plus de 24h après les procédures. Plusieurs années auparavant, Nitsche et collègues (2004c) avaient démontré l'inverse, alors que l'administration de propranolol, un antagoniste des récepteurs noradrénergiques β , diminuait la magnitude des effets de la tDCS anodique (Nitsche et al., 2004c). Ainsi, ces résultats suggèrent l'importance des voies noradrénergiques dans les effets de la tDCS, sans toutefois démontrer explicitement leur rôle.

En résumé, il semble que les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale sont dépendants de plusieurs voies de transmission, lesquelles sont toutes des modulateurs des voies glutamatergiques et GABAergiques (voir Figure 15 pour résumé). La majorité des auteurs proposent que les effets excitateurs de la tDCS anodique soient médiés par la potentialisation des voies glutamatergiques, favorisant le recrutement des récepteurs NMDA.

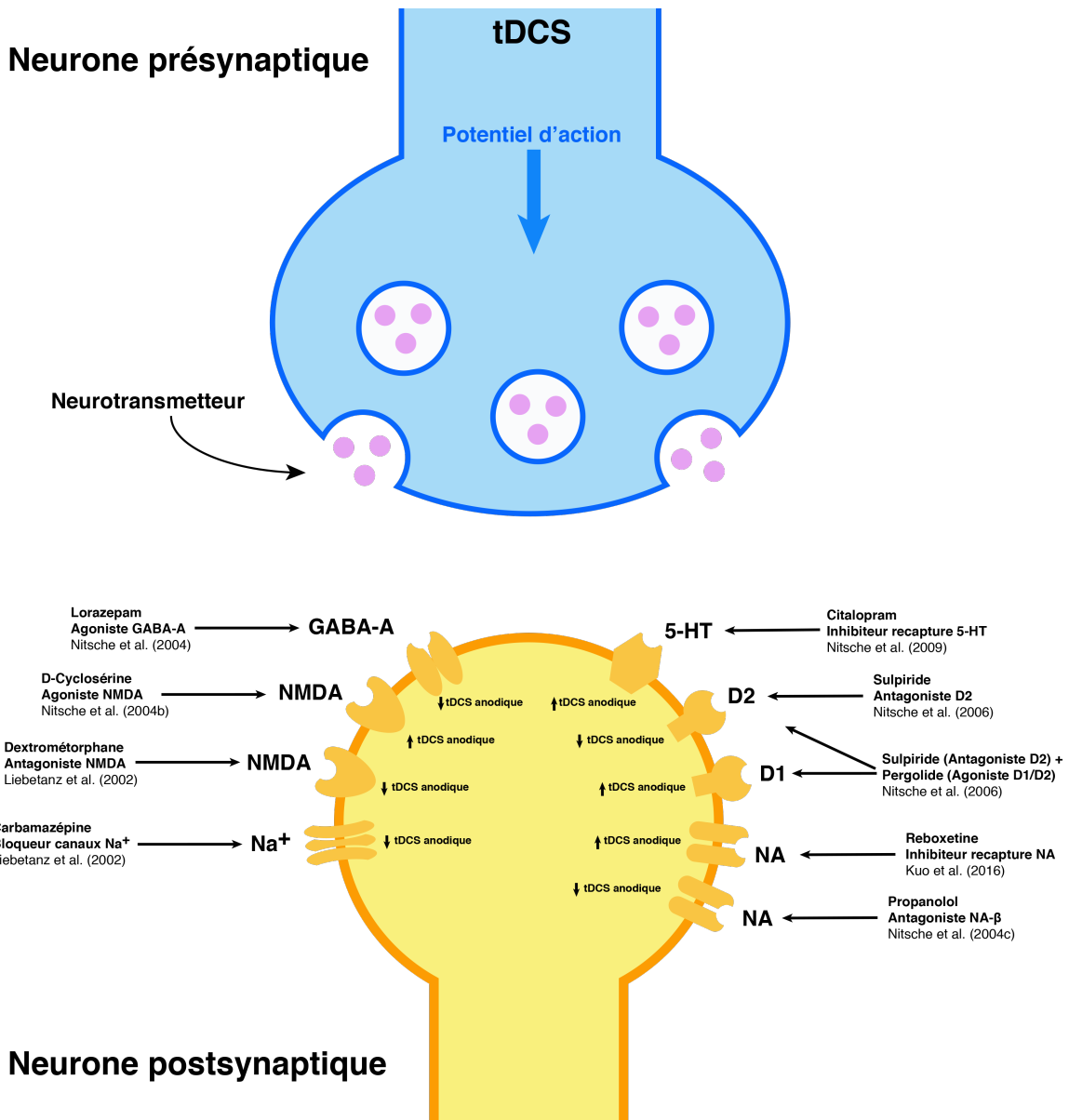


Figure 15. Résumé des résultats sur la modulation de l'excitabilité corticale induite par la tDCS, suivant l'administration de composés pharmacologiques. Les effets décrits par une flèche vers le haut suggèrent une augmentation de l'excitabilité corticale, et une diminution lorsque la flèche est vers le bas.

1.6.2 Imagerie par résonance magnétique

L'utilisation de diverses techniques d'imagerie cérébrale a également permis la caractérisation des effets de la tDCS, en particulier les techniques d'IRM telles que la MRS et l'IRMf. Ainsi, plusieurs études ont effectué des

observations en MRS ou IRMf avant puis après une session de tDCS afin d'en déterminer les effets neurophysiologiques.

1.6.2.1 Résultats en spectroscopie

Dans une première étude utilisant la MRS et la tDCS, Rango et collègues (2008) ont démontré qu'une session de tDCS active (15 min, 1.5mA) avec l'anode sur M1 à droite et la cathode sur l'épaule controlatérale augmente significativement la concentration de ml directement sous l'anode comparativement à la tDCS placebo. Ce résultat est difficilement explicable selon les auteurs, mais suggère que cette modulation du ml soit liée à la modulation du potentiel membranaire par la tDCS (Rango et al., 2008). En effet, le ml est particulièrement impliqué dans le métabolisme des phospholipides des membranes neuronales. Cette première étude démontre que la MRS est un outil intéressant dans l'étude des effets locaux de la tDCS.

Dans une autre étude, Stagg et collègues (2009) ont observé une diminution de la concentration de GABA après une session de tDCS anodique ou cathodique appliquée sur M1, avec l'autre électrode localisée sur la région supraorbitale controlatérale (10 min, 1mA). Les auteurs rapportent une diminution significative de la concentration de Glx (l'indice combiné du glutamate et de la glutamine) après la tDCS cathodique active comparativement à la tDCS placebo, et une diminution significative de la concentration de GABA après la tDCS anodique active (Stagg et al., 2009). Les auteurs proposent que les effets des deux types de tDCS dépendent de deux circuits différents, l'un glutamatergique et l'autre GABAergique. L'effet excitateur de la tDCS anodique serait expliqué par une réduction dans la transmission GABAergique alors que l'effet inhibiteur de la tDCS cathodique serait dû à une réduction dans la transmission glutamatergique (Stagg et al., 2009). Dans une étude subséquente portant sur l'apprentissage moteur, Stagg et collègues (2011) ont répliqué ce résultat, soit une réduction dans la concentration de GABA dans M1 suite à l'application de tDCS anodique pendant 10 min à 1 mA sur cette aire cérébrale (Stagg et al., 2011).

D'autres travaux ont démontré une augmentation de Glx dans un voxel localisé dans le lobe pariétal après une session de tDCS anodique de 30 min (2mA) appliquée au cortex pariétal droit, avec la cathode située sur le bras controlatéral. Les auteurs suggèrent que cette augmentation de Glx témoigne de l'effet excitateur de la tDCS anodique sur la transmission glutamatergique (Clark et al., 2011; Hunter et al., 2015). Finalement, Kim et collègues (2014) ont observé une diminution significative du GABA après une session de tDCS (15 min, 1.5mA) anodique appliquée à M1 comparativement à la tDCS cathodique et placebo, ce qui réplique en partie les résultats de Stagg (2009)(Kim et al., 2014).

En résumé, ces résultats d'études ayant utilisé la tDCS et la MRS démontrent que la stimulation provoque un effet mesurable sur les niveaux de divers métabolites cérébraux, certains impliqués dans le métabolisme neuronal basal et d'autres dans la neurotransmission. Par contre, il est important de noter que ces résultats nous renseignent sur l'effet d'une période complète de stimulation et non pas sur les effets *pendant* la stimulation. En d'autres termes, l'évolution de l'effet observé avant puis après la tDCS n'est pas connue.

1.6.2.2 Résultats en IRM fonctionnelle

De façon intéressante, la modulation du signal BOLD dans les aires motrices par un type de stimulation électrique transcrânienne de M1 a été observée pour la première fois en 1996, par Brandt et collègues, soit bien avant les protocoles de tDCS actuellement utilisés. Cela dit, l'intensité du courant était alors bien supérieure à celle des études décrites ici-bas (Brandt et al., 1996). L'une des premières études à avoir mesuré le signal BOLD après une session de tDCS (5 min, 1mA), celle de Baudewig et collègues (2001), décrit une réduction de ce signal dans M1 et l'aire motrice supplémentaire après la stimulation cathodique de M1, qui dura jusqu'à 20 min après la fin de la stimulation. La stimulation anodique n'eut pas d'effet significatif. Ainsi, le signal BOLD pouvait confirmer l'effet neurophysiologique

de la tDCS, c'est-à-dire que les altérations de polarité membranaire se traduisent significativement en changements hémodynamiques (Baudewig et al., 2001). Dans une étude similaire, Polania et collègues (2012) ont observé une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre M1 et le noyau caudé du striatum et le thalamus après la tDCS anodique de M1 (Polania et al., 2012). Ainsi, les effets de la tDCS pourraient également être observables dans des structures sous-corticales fonctionnellement reliées à la région sous l'électrode active; le striatum et le thalamus étant des relais cruciaux dans l'exécution d'un mouvement.

Les effets de la tDCS appliquée au cortex préfrontal ont également été investigués à l'aide de l'IRMf. Deux études en particulier ont observé les changements dans le signal BOLD après la stimulation anodique du DLPFC gauche (20 min, 2mA). Dans le cas de Keeser et collègues (2011), ils ont observé une augmentation de la connectivité dans les aires fronto-pariétales, ce qu'ils interprètent comme une augmentation de l'état d'alerte (Keeser et al., 2011). Peña-Gomez et collègues (2012) ont observé une augmentation de la connectivité entre les régions préfrontales et pariétales au sein d'un circuit corrélé négativement avec le DMN (Peña-Gómez et al., 2012). Ces études semblent ainsi démontrer que la stimulation anodique excitatrice du DLPFC augmente la connectivité de régions préfrontales sous l'anode et désengage le DMN. Ces résultats, entre autres, pourraient expliquer les effets observés sur les tâches comportementales décrits dans la prochaine section.

En somme, ces deux techniques d'imagerie, la MRS et l'IRMf, ont permis d'accumuler des indices pertinents quant à l'effet de la tDCS sur le cerveau humain. Cela dit, il n'en demeure pas moins qu'aucune étude jusqu'à présent ne s'est intéressée à l'évolution de cet effet dans le temps, pendant la stimulation. De plus, peu de travaux se sont intéressés à ces effets lors de la stimulation bilatérale du DLPFC (particulièrement en MRS), le montage permettant jusqu'à présent les meilleurs bénéfices comportementaux et cliniques. Cependant, les modules de tDCS plus récents utilisés pour les

travaux présentés dans cette thèse permettent la stimulation dans la salle d'examen en IRM, ce qui permet d'effectuer des mesures en MRS et IRMf pendant la période de stimulation.

1.7 Les effets comportementaux de la tDCS

Plusieurs études dans les dernières années ont été effectuées avec la tDCS chez les sujets sains dans le cadre de tâches comportementales. Ces dernières permettent de cibler divers types de comportements (ex. acceptation ou refus d'une offre) et de processus cognitifs (ex. attention, impulsivité, prise de décision) spécifiques, et peuvent témoigner de l'effet d'un traitement expérimental comme l'administration de tDCS, en comparaison pré-post. La prise de décision, la mémoire, l'attention et les capacités langagières, entre autres, ont fait l'objet de plusieurs travaux. L'intérêt principal de ceux-ci était l'amélioration de ces processus par la tDCS. De plus, dans une perspective clinique, ces processus sont tous atteints chez les patients dépendants aux substances. En guise d'exemple, la promotion d'un comportement (ex. refuser une cigarette) et d'une fonction cognitive (ex. diminution de l'impulsivité) saines avec la stimulation cérébrale afin de promouvoir un effet clinique (ex. cessation tabagique). Ainsi, les effets de la tDCS sur ces processus pourraient également fournir des hypothèses quant à son potentiel thérapeutique dans cette condition.

Au niveau de la prise de décision, les études menées ont cherché à déterminer si la tDCS permet de moduler la prise de risque dans divers contextes expérimentaux. Ainsi, Fecteau et collègues (2007a,b) ont démontré que la tDCS anodique du DLPFC gauche ou droit avec la cathode située sur le DLPFC controlatéral (20 min, 2mA) favorisait une prise de décision moins risquée, telle que mesurée avec la *Balloon Analog Risk Task* (BART)(Fecteau et al 2007b) et sur la *Risk Task* (Fecteau et al., 2007a), deux tâches mesurant la prise de risque dans un contexte de probabilités de gains. Plus récemment, Pripfl et collègues (2013) ont démontré que le même montage d'électrodes (tDCS anodique du DLPFC gauche et cathodique du DLPFC

droit ;15 min, 0.45mA) diminuait la prise de risque au *Columbia Card Task* (Pripfl et al., 2013). Cela dit, les auteurs suggèrent que plusieurs facteurs pourraient influencer ces résultats, incluant le sexe, le type de sujet et des paramètres de stimulation différents. Dans une autre étude, Hecht et collègues (2013) ont démontré que la tDCS anodique du DLPFC gauche (20 min, 1.6mA) favorisait, à l'inverse des résultats précédents, une prise de décision plus impulsive au *Delay Discounting Task* (Hecht et al., 2013). Cette tâche demande de choisir entre deux options de valeur monétaire et de délais différents. Ces résultats sur la modulation de la prise de décision avec la tDCS démontrent, malgré leur discordance, l'importance prédominante du cortex préfrontal dans ce processus. Il est intéressant de noter la grande variabilité dans les tâches utilisées ; celles-ci sont fort différentes et il demeure possible qu'elles recrutent des processus plus spécifiques que la *prise de décision en général*, ce qui expliquerait les divergences dans les résultats obtenus.

Plusieurs études se sont également penchées sur l'amélioration de la mémoire de travail à l'aide de la stimulation cérébrale. Ainsi, Fregni et collègues (2005) ont été parmi les premiers à démontrer une diminution du nombre d'erreurs dans le rappel pendant une tâche de mémoire à court terme en administrant une session de tDCS anodique au DLPFC gauche en montage bilatéral (10 min, 1mA)(Fregni et al., 2005b). Ce résultat suggérait un possible potentiel clinique de la tDCS dans les dysfonctionnements cognitifs associés à plusieurs pathologies neuropsychiatriques. Dans une étude ultérieure, Boggio et collègues (2006) ont administré une session de tDCS anodique appliquée au DLPFC gauche en montage bilatéral chez des patients parkinsoniens. La performance dans une tâche de rappel s'est vue significativement améliorée après une session de tDCS à 2 mA, mais non à 1mA (Boggio et al., 2006). Les auteurs suggèrent que la différence dans l'excitabilité corticale entre patients parkinsoniens et sujets sains expliquerait les effets obtenus à 1 mA chez ces derniers et non pas chez les patients. Cette étude a été l'une des premières à démontrer le potentiel clinique de la

tDCS dans la remédiation cognitive. Dans une étude combinant tDCS et électroencéphalographie, Zaehle et collègues (2011) ont démontré que la tDCS anodique appliquée au DLPFC gauche avec la cathode située sur la mastoïde droite (15 min, 1mA) augmentait la performance de rappel ainsi que la puissance oscillatoire dans les bandes de fréquence thêta et alpha. De plus, l'effet inverse a été observé avec la tDCS cathodique, soit une diminution de la performance et de la puissance oscillatoire (Zaehle et al., 2011). Les auteurs suggèrent que les effets neurocognitifs de la tDCS seraient médiés par la modulation des rythmes oscillatoires des circuits préfrontaux. Il est à noter que plusieurs autres études ont porté sur d'autres types de mémoire, tels que la mémoire procédurale, déclarative et l'apprentissage moteur (pour revue, voir Coffman et al., 2014).

Finalement, d'autres travaux se sont penchés sur l'utilisation de la tDCS afin de moduler les processus attentionnels. Comme pour la mémoire et la prise de décision, l'attention est un processus complexe au sein duquel se trouvent divers processus spécifiques, tels que la vigilance et l'attention sélective. Dans une tâche de vigilance (p. ex. attention soutenue), Nelson et collègues (2014) ont mesuré l'effet d'une session de tDCS anodique appliquée au DLPFC gauche en montage bilatéral (10 min, 1mA) comparé à une session de tDCS placebo. Dans la condition placebo, une diminution de la vigilance a été observée après 30min, ce qui est un effet conventionnel dans ce type de tâche. Par contre, dans la condition tDCS active, les auteurs rapportent une amélioration du nombre d'erreurs de détection et du temps de réaction (Nelson et al., 2014). Dans une autre étude, Coffman et collègues (2012) ont démontré qu'une session de tDCS anodique appliquée au cortex frontal inférieur droit (30 min, 2mA) améliorerait la mesure de vigilance dans le *Attention Networks Test* (Coffman et al., 2012). Les auteurs proposent que ces résultats concordent avec ceux obtenus en tâches de mémoire ; la modulation de l'attention sélective permettrait une modulation de l'apprentissage et de la mémoire, et ainsi, de la performance au test. Ainsi, dans une autre étude, Gladwin et collègues (2012) ont mesuré l'attention

sélective et la mémoire de travail à l'aide de la tâche de Sternberg, et l'effet d'une session de tDCS anodique appliquée au DLPFC gauche (10 min, 1mA) avec la cathode sur la région supraorbitale droite. Les résultats démontrent que la tDCS a amélioré le temps de réaction, mais seulement en présence d'un distracteur, ce qui suggère que la modulation de l'attention sélective a permis un meilleur rappel et une meilleure performance comparativement à la condition placebo (Gladwin et al., 2012).

En conclusion, la tDCS démontre des effets intéressants dans une vaste gamme de tâches cognitives, lesquelles reflètent divers processus complexes. Bien que de nombreuses limitations méthodologiques et différences interétudes limitent la portée de ces résultats, ceux-ci démontrent tous un effet potentiel de la tDCS. De plus, d'un point de vue neurophysiologique, la modulation de l'excitabilité des régions frontales et préfrontales peut entraîner des changements au niveau neurocognitif, lesquels sont reflétés dans ces tâches validées. Évidemment, des travaux supplémentaires seront nécessaires afin de déterminer les effets de la tDCS pouvant entraîner ce type de changement et si ces changements potentiels seraient profitables à long terme, particulièrement chez les patients de dépendances aux substances, chez qui ces processus sont particulièrement altérés. Dans cette optique, la combinaison de ces tâches avec la neuroimagerie permettrait d'obtenir de meilleurs indices sur son fonctionnement et son potentiel thérapeutique.

1.8 Les effets cliniques de la tDCS

La tDCS a été étudiée, et continue de l'être, comme un outil thérapeutique potentiel dans plusieurs troubles neuropsychiatriques. Dans la majorité de ces conditions, des altérations du fonctionnement neuronal et de connectivité entre structures cérébrales sont à l'origine des symptômes moteurs, cognitifs et comportementaux. Ces altérations neuroplastiques peuvent, à l'inverse, être modifiées à nouveau selon les principes de LTP et

LTD. Ceci constitue brièvement le rationnel d'utilisation des techniques de stimulation cérébrale non invasive dans les pathologies neuropsychiatriques.

1.8.1 La tDCS dans le trouble lié à une substance

Le trouble lié à une substance résulte de la modulation des circuits de la récompense, de la mémoire et de la motivation (Koob & Volkow, 2009). La majorité des agents pharmacologiques pouvant causer une dépendance agissent directement ou indirectement sur la transmission dopaminergique. La stimulation chronique des voies dopaminergiques induit, à long terme, plusieurs symptômes et comportements indésirables dont le craving, c'est-à-dire l'envie irrésistible et compulsive de consommer. L'utilisation de la tDCS a démontré plusieurs résultats encourageants dans la réduction du craving chez les patients atteints du trouble lié à une substance (pour revue, Hone-Blanchet et al., 2015a; Annexe 1). En effet, une métaanalyse récente démontre que les techniques de stimulation cérébrale non invasive, dont la tDCS, permettent de diminuer significativement le craving et pourraient éventuellement être admises comme thérapie alternative à cet effet (Jansen et al., 2013). De plus, ces études ont été réalisées chez des populations de patients dépendants à différentes substances. Plusieurs revues de littérature ayant été effectuées sur ce sujet (Feil & Zangen, 2010; Hone-Blanchet et al., 2015a; tabagisme, Wing et al., 2013), nous décrivons certains des résultats les plus importants dans les prochaines sections.

1.8.1.1 *Nicotine*

Plusieurs études sur l'utilisation de la tDCS pour réduire le craving en nicotine chez les fumeurs ont été publiées. La première étude a été réalisée par Fregni et collègues (2008). Le craving a été induit chez les fumeurs par le visionnement d'une vidéo présentant des images reliées à la consommation de cigarettes et la présence d'une odeur de tabac. Les sujets devaient alors évaluer leur niveau subjectif de craving avant et après le visionnement à l'aide d'une échelle visuelle analogue. Une seule session de tDCS a été

administrée (20 min, 2mA) avec deux montages bilatéraux (anode sur le DLPFC gauche avec cathode sur le DLPFC droit et vice versa). La tDCS active a permis de diminuer significativement le craving pour la cigarette, sans différence significative entre les deux montages d'électrodes, alors que les deux montages ont significativement diminué le craving en comparaison à la tDCS placebo (Fregni et al., 2008a). Dans une étude similaire, Boggio et collègues (2009), ont administré plusieurs sessions de tDCS (une par jour pendant 5 jours consécutifs) en comparant avec un groupe recevant la stimulation placebo. Leurs résultats démontrent que la tDCS active a permis une diminution significative du craving et de la consommation de cigarettes comparativement à la stimulation placebo (Boggio et al., 2009a). De plus, les auteurs indiquent que cette diminution de consommation était dépendante de la dose, alors que les effets ont augmenté graduellement selon l'évolution de l'intervention. Finalement, Fecteau et collègues (2014; voir Annexe 5) ont étudié l'effet de cinq sessions de tDCS active sur le craving, la consommation de cigarette et la prise de décision. Ils ont utilisé la stimulation anodique du DLPFC gauche avec un montage bilatéral (30 min, 2mA), comparativement à la stimulation placebo. Les auteurs ont observé une diminution significative du craving dans une seule sous-échelle de leur questionnaire évaluant ce construit, ainsi qu'une diminution significative de la consommation de cigarette jusqu'à quatre jours suivant la fin de l'intervention (Fecteau et al., 2014). À noter que d'autres travaux ont également démontré une réduction de facteurs comportementaux associés à la consommation de cigarettes avec la tDCS, sans toutefois diminuer le craving (Falcone et al., 2016; Meng et al., 2014; Xu et al., 2013).

1.8.1.2 Alcool

Boggio et collègues (2008) ont administré une session de tDCS active et placebo au niveau du DLPFC droit et gauche (anodique gauche/cathodique droite ou cathodique gauche/anodique droite ; 20min 2mA) chez des patients dépendants à l'alcool. Le niveau de craving des

sujets était évalué avant et après l'exposition à un vidéo, à l'aide de l'*Alcohol Urge Questionnaire* (AUQ). Après la session de stimulation, les participants étaient à nouveau exposés aux vidéos appétitives d'alcool, et l'AUQ administré, encore une fois, avant et après exposition. Les résultats démontrent que les deux montages de stimulation active ont permis de diminuer le craving, comparativement à la stimulation placebo (Boggio et al., 2008). Par ailleurs, les résultats montrèrent qu'après stimulation active, le niveau de craving n'était pas augmenté par l'exposition aux stimuli appétitifs. À travers cette étude, Boggio et collègues (2008) présentent la première évidence de l'efficacité de la tDCS pour diminuer le craving chez des personnes dépendantes à l'alcool.

Nakamura-Palacios et collaborateurs (2012) ont mesuré l'effet d'une stimulation anodique appliquée au DLPFC gauche avec la cathode placée sur la région supradeltaïde controlatérale, chez 49 patients dépendants à l'alcool. Les participants, abstinents depuis une semaine, étaient soumis à deux sessions expérimentales durant lesquelles ils recevaient une stimulation placebo ou une stimulation active (10 min, 1mA). Les résultats de cette étude n'ont montré aucune différence entre les stimulations active et placebo (Nakamura-Palacios et al., 2012). Les auteurs suggèrent que la différence des résultats comparés à ceux obtenus par Boggio (2008) pourrait être attribuable à une différence de design expérimental. En effet, dans l'étude de Boggio (2008) le craving était provoqué par une exposition des sujets à des stimuli visuels plutôt qu'auditifs. Ce design serait plus efficace et sensible pour mesurer des changements de craving induits par la tDCS.

Da Silva et collègues (2013) ont mesuré l'effet de la tDCS appliquée une fois par semaine, pendant 5 semaines consécutives. Les patients étaient aléatoirement assignés dans un groupe recevant, soit une stimulation active du DLPFC (anodique à gauche/cathodique au niveau région supraorbitale droite ; 20 min, 2mA), soit une stimulation placebo. Les résultats démontrent une réduction significative du craving chez les sujets recevant la tDCS active. La stimulation active était également associée à une diminution des

symptômes dépressifs, par rapport au groupe contrôle recevant la tDCS placebo. Cependant, les résultats révélèrent que le taux de rechute tendait à être plus élevé chez les sujets du groupe ayant reçu la tDCS active. Selon les auteurs, cette différence s'expliquerait premièrement par le faible échantillon de sujets inclus dans cette étude (≤ 7 sujets par groupe), et deuxièmement par le fait que le niveau de consommation d'alcool était presque deux fois plus élevé dans le groupe recevant la tDCS active que dans le groupe recevant la tDCS placebo. Ceci pourrait expliquer la plus forte susceptibilité du premier groupe à la rechute (da Silva et al., 2013).

Une autre étude (Klauss et al., 2014) a également cherché à évaluer l'effet de l'application répétée de la tDCS sur le craving et sur le taux de rechute de sujets présentant un alcoolisme sévère. Les auteurs utilisaient, cette fois, une stimulation bilatérale du DLPFC (cathodique gauche/anodique droite), appliquée deux fois par jour (13 min, 2mA ; 20 min d'intervalle), pendant cinq jours consécutifs. Les résultats principaux, montrèrent significativement moins de rechutes chez les sujets du groupe tDCS-active comparé à ceux du groupe placebo. Après six mois, 50 % des sujets du groupe tDCS-active restaient abstinents contre 11 % du groupe placebo. Concernant le taux de rechute, l'étude de Klauss et collègues (2014) reste à ce jour, la première à montrer l'effet bénéfique à long terme de la tDCS répétée.

1.8.1.3 *Psychostimulants (cocaïne et méthamphétamine)*

Conti et collègues (2014) ont mesuré l'effet de la tDCS bilatérale du DLPFC (cathodique gauche/anodique droit) sur le niveau de craving chez 13 sujets dépendants au crack en état d'abstinence. Les sujets étaient assignés dans un groupe recevant soit la tDCS active, soit la tDCS placebo, chaque jour pendant cinq jours consécutifs (20 min, 2mA). Le niveau de craving était mesuré à l'aide d'une version du *Brief Cocaine Craving Questionnaire*, adaptée pour les consommateurs de crack. Les résultats ne démontrent

aucun changement significatif en ce qui concerne le niveau de craving (Conti & Nakamura-Palacios, 2014).

Dans une autre étude, Shahbabaie et collègues (2014) ont évalué l'effet d'une stimulation anodique du DLPFC droit (cathode sur la région supraorbitale; 20 min, 2mA) sur le craving, chez 30 sujets dépendants aux méthamphétamines en état d'abstinence. Les résultats démontrent qu'après 10 minutes de stimulation, le niveau de craving avait significativement diminué pour le groupe tDCS-active comparé au groupe tDCS-placébo. Par ailleurs, le niveau de craving mesuré durant l'exposition aux stimuli appétitifs était significativement plus élevé dans la condition tDCS-active que dans la condition placebo. Les auteurs suggèrent que cette augmentation pourrait s'expliquer par une augmentation du niveau d'attention soutenue induite par la stimulation anodique du DLPFC (Shahbabaie et al., 2014).

Les résultats discutés précédemment semblent démontrer que la tDCS permet de significativement et transitoirement réduire le craving pour diverses substances. Ceci s'avère particulièrement intéressant dans la perspective du manque d'efficacité des thérapies actuellement utilisées dans les troubles liés aux substances. Cela dit, malgré ces résultats encourageants, il n'en demeure pas moins que ces études sont préliminaires et que davantage de travaux seront requis pour déterminer le potentiel thérapeutique de la tDCS dans cette condition clinique.

1.8.2 La tDCS dans le trouble dépressif majeur

Les aires corticales préfrontales sont particulièrement impliquées dans la symptomatologie d'autres troubles neuropsychiatriques tels que la dépression majeure, l'anxiété généralisée et la schizophrénie (Perlstein et al., 2001; Shirayama et al., 2017). Ainsi, certains travaux ont démontré une hypoactivité en IRMf dans le DLPFC chez des patients souffrant de dépression majeure (Fitzgerald et al., 2006b), constituant une cible de choix pour la tDCS. Dans une étude contrôlée par placebo chez des patients dépressifs, Fregni et collègues (2006) ont administré une session de tDCS

anodique appliquée au DLPFC gauche avec la cathode sur la région supraorbitale droite (20 min, 1mA) chaque jour pendant 5 jours consécutifs. Ceci a mené à une amélioration significative des symptômes (Fregni et al., 2006b). Dans une étude successive, Boggio et collègues (2007) ont obtenu un résultat similaire mesuré sur la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) avec 5 sessions par semaine pendant 2 semaines (20 min, 2mA). De plus, ils ont observé un maintien de cette amélioration clinique un mois après l'intervention, laissant supposer qu'un programme plus long avec une intensité du courant plus élevée peut permettre d'obtenir des bénéfices cliniques plus importants (Boggio et al., 2007). Finalement, Brunoni et collègues (2013) ont mené une ambitieuse étude clinique en recrutant 120 patients afin de comparer l'efficacité de la tDCS à la sertraline, un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (SSRI) fréquemment utilisé dans le traitement de la dépression majeure, et à la combinaison des deux traitements, tDCS et sertraline. Ainsi, la tDCS fut administrée pendant 10 jours (30 min, 2mA) avec l'anode sur le DLPFC gauche et la cathode sur le DLPFC controlatéral. Les résultats démontrent une amélioration significative optimale des symptômes dépressifs sur l'échelle *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* dans la condition tDCS combinée au traitement pharmacologique vis-à-vis les autres conditions. De plus, les effets de la sertraline seule étaient de même magnitude que ceux dans la condition tDCS seule, suggérant une efficacité comparable des deux traitements et une optimisation de l'efficacité en combinant les deux (Brunoni et al., 2013). Les auteurs soulèvent le fait que l'occurrence de manies et hypomanies, symptômes fréquents dans la dépression et autres troubles de l'humeur, doit être considérée avec grandes précautions et justifie l'idée d'administrer la tDCS selon un dosage personnalisé. Ainsi, la tDCS semble avoir un potentiel clinique intéressant dans les troubles de l'humeur, mais les paramètres optimaux restent à être déterminés (pour revue, Nitsche et al., 2009a).

1.8.3 La tDCS dans la schizophrénie

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique caractérisé par un dysfonctionnement de la cognition, des émotions et de la perception de la réalité. Classiquement, les manifestations cliniques de la schizophrénie incluent les symptômes positifs (p. ex. hallucinations, délires, comportements désorganisés, etc.) et négatifs (p. ex. perte de l'affect, retrait émotionnel, anhédonie, etc.). Ces manifestations font de la schizophrénie un trouble complexe, qui dépend d'une multitude de structures cérébrales et de systèmes de neurotransmission (Stahl & Muntner, 2013). Quelques études en tDCS ont ciblé certains symptômes de la maladie, dont les hallucinations auditives qui seraient dépendantes d'une hyperactivation de la jonction temporopariétale (TPJ) gauche. Ainsi, Brunelin et collègues (2012) ont administré 10 sessions de tDCS avec l'anode appliquée au DLPFC gauche et la cathode appliquée à la TPJ gauche (20 min, 2mA) pendant 5 jours consécutifs. Ceci a permis une diminution significative des hallucinations qui a perduré jusqu'à 3 mois suivant l'intervention (Brunelin et al., 2012). Dans une autre étude portant également sur les hallucinations auditives chez un patient schizophrène, Homan et collègues (2011) ont observé une réduction durable de ces hallucinations après administration de tDCS cathodique appliquée sur le cortex temporopariétal gauche (15 min, 1mA) pendant 10 jours consécutifs (Homan et al., 2011). Malgré ces résultats encourageants, d'autres travaux n'ont pas obtenu d'effets significatifs en utilisant la tDCS dans cette condition (Fitzgerald et al., 2014; Fröhlich et al., 2016). De plus, des travaux supplémentaires demeurent à être effectués afin de déterminer si la tDCS peut être efficace dans d'autres aspects de la symptomatologie de la maladie.

1.8.4 La tDCS dans d'autres troubles psychiatriques et neurologiques

Finalement, il est important de constater que la tDCS est à l'étude dans plusieurs autres conditions cliniques. Par exemple, plusieurs travaux ont évalué son potentiel thérapeutique pour diminuer la douleur, et ce, dans

divers contextes cliniques. Les résultats les plus probants sont dans la diminution de la douleur suivant une lésion de la moelle épinière (Fregni et al., 2006a), la douleur neuropathique issue de scléroses multiples (Mori et al., 2010), la douleur chronique (Antal et al., 2010) et les migraines (DaSilva et al., 2012). Dans ces cas, la stimulation du cortex moteur primaire et du DLPFC mènent aux résultats les plus optimistes, via l'interférence des processus de perception de la douleur et de l'interprétation douloureuse d'un stimulus, respectivement (pour revue, Marlow et al., 2013). Il est à noter que la tDCS est approuvée par le gouvernement du Canada dans le cadre de traitements de la douleur chronique.

D'autres travaux se sont également penchés sur la diminution du tinnitus à l'aide de la tDCS. Malgré que ce phénomène pathophysiologique soit toujours mal compris, certains résultats ont démontré que la stimulation des aires temporo-pariétales pourrait significativement diminuer son intensité (Fregni et al., 2006c; Garin et al., 2011), alors que la stimulation des aires préfrontales pourrait diminuer l'attention portée à celui-ci (Vanneste et al., 2010). Il est important de mentionner que ces résultats demandent à être répliqués et contrôlés par placebo.

Enfin, la tDCS est aussi à l'étude dans la réhabilitation suivant les accidents vasculaires cérébraux (Fregni et al., 2005a). Ainsi, la tDCS pourrait faciliter un rééquilibrage interhémisphérique suivant la lésion cérébrale, en stimulant l'hémisphère lésé et en inhibant l'hémisphère intact. De plus, la tDCS est étudiée dans le cadre de l'optimisation de multiples exercices de réhabilitation motrice et cognitive (pour revue, Schlaug et al., 2008).

1.9 Perspective historique sur la rTMS

Les découvertes effectuées sur la bioélectricité ont également suscité la curiosité envers le développement de la stimulation magnétique du cerveau. Précurseurs de la TMS, les premiers essais de stimulation électromagnétique du cerveau datent de la fin du 19e siècle avec les travaux de Jaques-Arsène d'Arsonval (1896) et Sylvanus Thompson (1910). Ces

derniers démontrèrent que de générer un champ magnétique avec un solénoïde dans lequel circulait un courant alternatif permettait d'induire des vertiges et des phosphènes chez un sujet à proximité du dispositif.

Les tentatives modernes de stimulation magnétique du cortex humain ayant permis une réponse motrice ont été rapportées par Merton et Morton (1980), qui ont initié l'étude de l'excitabilité corticale à l'aide des MEP, puis par Barker (1985) et Hess (1987). Ces résultats démontraient la possibilité technique d'influencer ponctuellement la transmission nerveuse à l'aide de la TMS. Peu après, Branston et Tofts (1990) façonnaient le premier modèle de distribution du courant par la TMS. Ce dernier suggérait que la densité du courant induit dépend principalement de la profondeur de la couche corticale ciblée et de l'orientation des neurones. Ainsi, l'impédance de la matière blanche étant plus faible que celle de la matière grise, les neurones sous-corticaux seront nécessairement plus difficiles à stimuler. De plus, selon ce modèle, les neurones orientés parallèlement à la surface du crâne seront plus faciles à stimuler que ceux orientés perpendiculairement ou en oblique. Ces principes sont toujours actuels dans les récents modèles biophysiques de la TMS (Lefaucheur et al., 2014). Suivant ces découvertes, les premières études de neurophysiologie en rTMS appliquée au cortex moteur ont fait leur apparition (Pascual-Leone et al., 1994). Ces travaux ont démontré que plusieurs sessions de rTMS à une fréquence d'au moins 2 Hz permettaient d'augmenter l'amplitude des MEP. À présent, la rTMS est une technique considérée sécuritaire (S. Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998) et largement utilisée, autant en neurophysiologie expérimentale qu'en psychiatrie et neurologie cliniques (voir Figure 16).

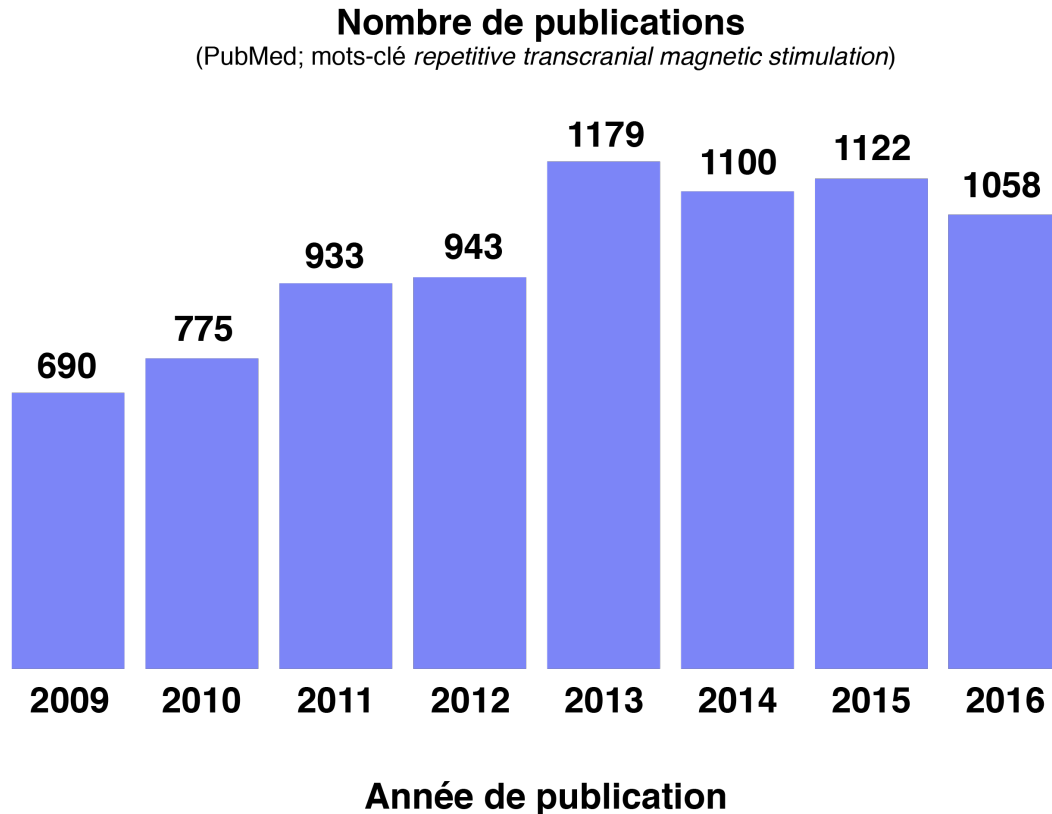


Figure 16. Le nombre de publications relatives à la rTMS lors des dernières années.

1.10 Aperçu technique de la rTMS

La TMS est un appareil relativement simple, comprenant une unité principale et un stimulateur. L'unité se compose d'un système de charge à haute capacitance, un modulateur de décharge et divers circuits permettant de réguler la fréquence et la forme des pulsations émises. La caractéristique essentielle requise de cette unité est de pouvoir produire un champ magnétique à une vitesse rapide (50-60Hz), permettant de transférer une énergie d'environ 500-1000J en moins de 100 μ s au stimulateur. Ainsi, la décharge maximale pouvant être induite dans le cerveau est d'environ 10mA/cm², atteignant une magnitude suffisante pour dépolariser une population de neurones.

Le stimulateur est habituellement de forme ronde ou en « forme de huit » (voir Figure 5 B). Le stimulateur en « forme de huit » permet d'émettre

un champ plus focal et plus puissant au point de jonction des deux cercles formant le « huit ». Cette puissance de champ magnétique permet de stimuler à une profondeur d'environ 2 cm dans le cerveau humain, ce qui permet d'atteindre les couches superficielles du cortex, mais ne permet pas la stimulation directe de structures sous-corticales (p. ex. ganglions de la base) (voir Figure 17). Il est possible d'améliorer la profondeur de la stimulation par l'augmentation du courant électrique de l'unité, mais cela réduit drastiquement la précision du champ et ne permet pas de stimuler une structure en particulier (Merabet & Pascual-Leone, 2009).

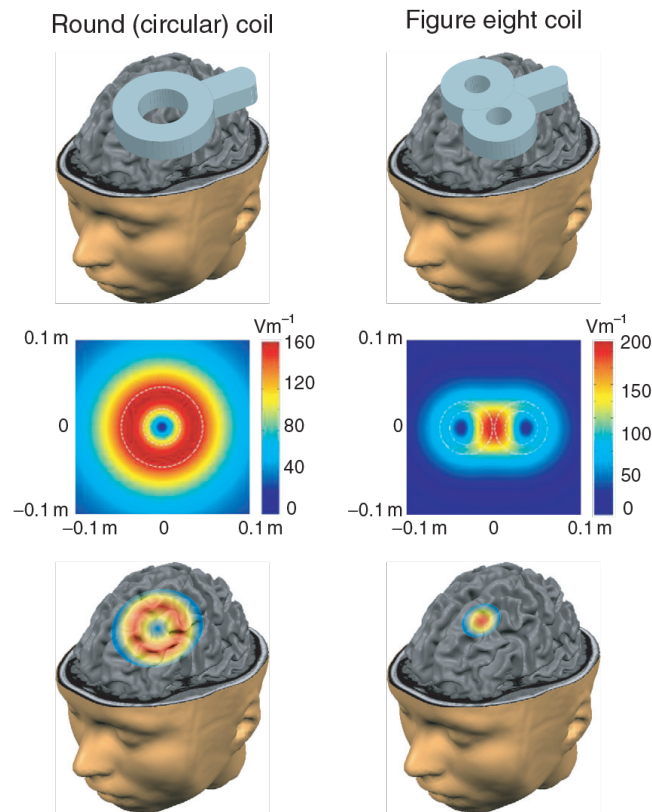


Figure 17. Représentation de la densité du courant induit en rTMS à l'aide d'un stimulateur magnétique circulaire ou de celui en « forme de huit ». Le stimulateur en « forme de huit » permet une stimulation beaucoup plus focale (adapté de Merabet & Pascual-Leone, 2009).

Contrairement à la TMS régulière, la rTMS permet de moduler l'activité corticale et cet effet peut perdurer bien après la période de stimulation. Ainsi, elle est considérée comme une technique potentielle pour le traitement de

plusieurs troubles psychiatriques et neurologiques ; elle est en effet approuvée pour le traitement de la dépression majeure réfractaire aux médicaments. Malgré le fait que ces effets thérapeutiques ne soient pas encore entièrement compris, plusieurs suggèrent qu'ils pourraient dépendre de mécanismes cellulaires de modulation de puissance synaptique, comme la LTP et LTD (Hallett, 2007).

Les effets de la rTMS dépendent principalement de deux facteurs, soit la fréquence de stimulation et la durée de la période de stimulation. De plus, l'intensité de la stimulation, mesurée en pourcentage du seuil moteur, le nombre de pulsations par train de stimulation et la durée de l'intervalle intertrains peuvent contribuer également à ses effets (Pell et al., 2011). La stimulation à basse fréquence (< 1 Hz) comporte des effets inhibiteurs, alors que la stimulation à haute fréquence (> 5 Hz) est excitatrice, or cette dichotomie est toujours discutée (Houdayer et al., 2008). En effet, si la durée de la période de stimulation dépasse un certain seuil, la rTMS à basse fréquence peut provoquer des effets excitateurs et la rTMS à haute fréquence peut être inhibitrice (Gamboa et al., 2010; Maeda et al., 2000). De plus, les effets excitateurs ou inhibiteurs varient nécessairement selon le circuit ciblé ; l'excitation d'un circuit inhibiteur augmentera son inhibition, par exemple. Finalement, la durée des effets poststimulation en excitabilité corticale semble varier principalement selon la durée de la période de stimulation, et le nombre de celles-ci. Ces effets peuvent perdurer plusieurs heures et même quelques jours après une période de stimulation (Lefaucheur et al., 2014).

1.11 Effets neurophysiologiques de la rTMS

1.11.1 Excitabilité corticale

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de la rTMS sur l'excitabilité corticale, mesurée avec l'amplitude des MEP obtenus par la stimulation du cortex moteur en TMS à pulsation unique. De nombreux travaux effectués chez les sujets sains ont démontré une augmentation de l'excitabilité corticale après une session de rTMS à haute fréquence (Gilio et

al., 2007; Pascual-Leone et al., 1994) et l'inverse après rTMS à basse fréquence (Fitzgerald et al., 2002; Gilio et al., 2007) (pour revue, Fitzgerald et al., 2006a).

D'autres travaux ont considéré l'utilisation de divers agents pharmacologiques afin de cerner les mécanismes cellulaires de la rTMS. Ainsi, Inghilleri et collègues (2004, 2006) ont démontré que l'administration de divers composés antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, topiramate) empêche l'augmentation des MEP par la rTMS à haute fréquence. Ces résultats suggèrent que le blocage des canaux sodiques (carbamazépine) et calciques (gabapentine) peut bloquer l'effet de la rTMS. En plus de bloquer les canaux sodiques, le topiramate est un antagoniste des récepteurs AMPA glutamatergiques et augmente l'activité GABAergique aux récepteurs GABA-A, ce qui suggère que les effets excitateurs de la rTMS dépendent d'un équilibre de l'activité des transmissions glutamatergique et GABAergique (Inghilleri et al., 2004; 2006). Fitzgerald et collègues (2005) se sont intéressés à cette question et ont démontré que l'administration de lorazepam (agoniste des récepteurs GABA-A) ou de dextrométhorphan (antagoniste des récepteurs NMDA) empêche la diminution des MEPs attribuables à la rTMS à basse fréquence. Malgré que ces résultats semblent contreintuitifs de prime abord, les auteurs soulignent le fait que les transmissions GABAergique et glutamatergique sont tout aussi importantes dans l'expression de la LTP que de la LTD. Ainsi, les altérations dans les réseaux corticaux locaux inhibiteurs par ces agents pharmacologiques affecteraient la réponse corticale à la rTMS à basse fréquence et limiteraient son effet (Fitzgerald et al., 2005).

En résumé, les effets excitateurs et inhibiteurs de la rTMS semblent principalement dépendants de la signalisation sodique et calcique ainsi que des voies de transmission du GABA et du glutamate (voir Figure 18). Quelques travaux effectués avec des modèles animaux suggèrent aussi l'importance d'autres voies de transmission (dopamine, Kanno et al., 2004 ;

sérotonine, Kanno et al., 2003 ; noradrénaline, Shaul et al., 2003), mais ne sont présentement pas validés chez l'humain.

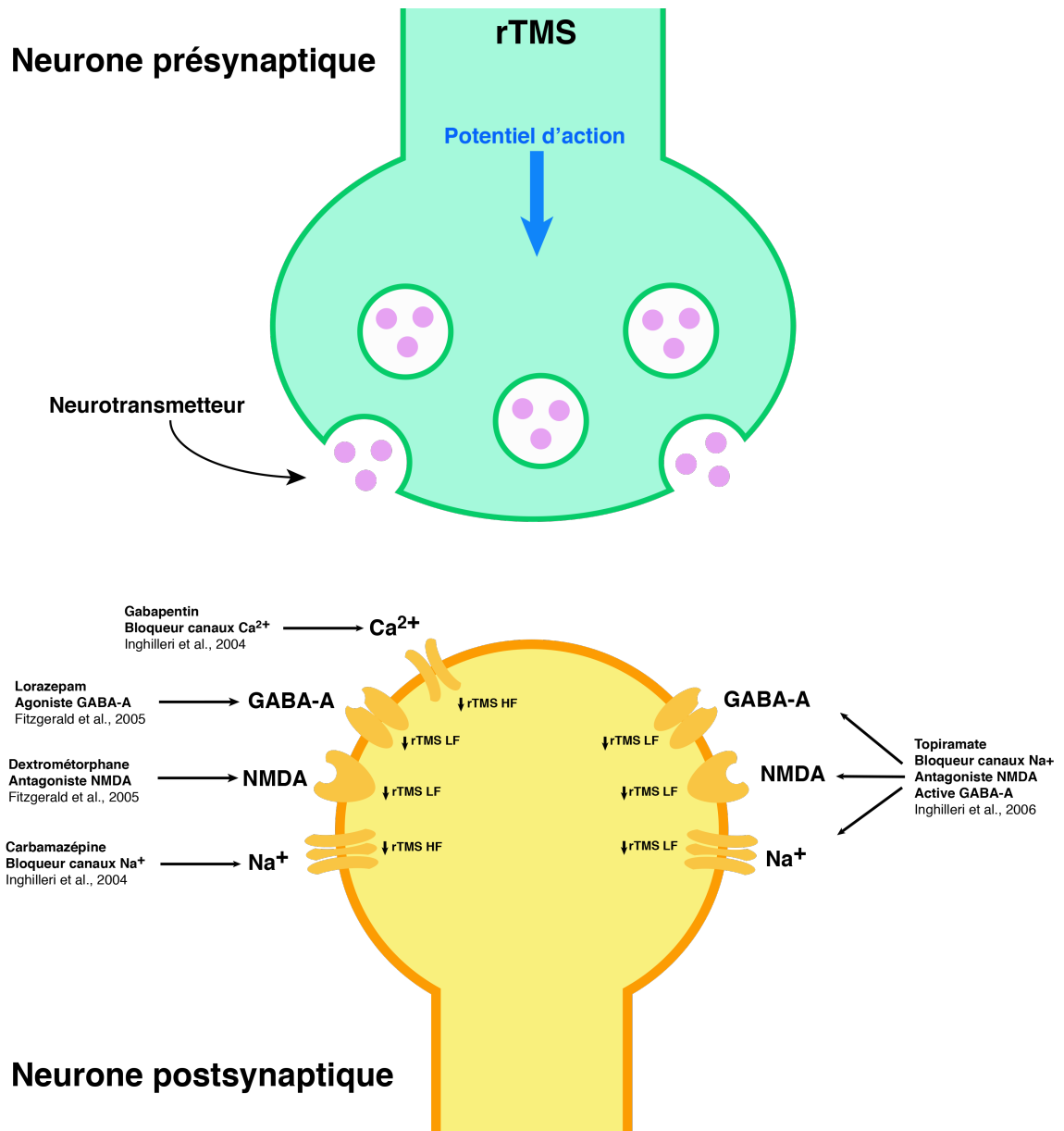


Figure 18. Résumé des résultats sur la modulation de l'excitabilité corticale induite par la rTMS, suivant l'administration de composés pharmacologiques. Les effets décrits par une flèche vers le haut suggèrent une augmentation de l'excitabilité corticale, et une diminution lorsque la flèche est vers le bas (HF, haute fréquence; LF, basse fréquence).

1.11.2 Résultats en spectroscopie

Jusqu'à présent, seulement quelques études se sont intéressées aux effets neurophysiologiques de la rTMS sur les métabolites mesurés en ¹H-MRS. Ainsi, Michael et collègues (2003) ont démontré que cinq sessions de rTMS à haute fréquence administrées au DLPFC gauche augmentaient la concentration de Glx dans le cortex cingulaire. Dans une autre étude, Zheng et collègues (2010) ont démontré, en utilisant des paramètres semblables, que la rTMS permettait l'augmentation de ml dans le DLPFC sous le stimulateur. Ces résultats suggèrent que la rTMS à haute fréquence aurait un effet excitateur sur le métabolisme neuronal et glial (Zheng et al., 2010), et possiblement sur la transmission glutamatergique (Michael et al., 2003). Ce dernier résultat concorde avec la récente étude de Lange et collègues (2016), qui ont observé que la rTMS bilatérale (administrée alternativement à F3 et F4 lors de 30 sessions quotidiennes) à haute fréquence augmentait la concentration de Glx dans le DLPFC gauche (sous F3)(Lange et al., 2016).

Finalement, Stagg et collègues (2009) ont administré une session de cTBS (*continuous theta burst stimulation*), un type de rTMS à basse fréquence, au niveau de M1 chez des volontaires sains. Ils ont observé une augmentation significative de GABA, mais pas de Glx, ce qui suggère encore une fois l'effet inhibiteur de la stimulation à basse fréquence. Les auteurs suggèrent que ce résultat concorde avec le phénomène de LTD au niveau du cortex. Ceci pourrait possiblement être dû au recrutement des interneurons GABAergiques-A, mais le mécanisme exact n'est pas connu (Stagg et al., 2009b). En résumé, ces résultats démontrent que la rTMS a des effets neurophysiologiques certains et que ces effets dépendent de plusieurs paramètres de stimulation. Ceci démontre son potentiel thérapeutique dans une gamme importante de conditions neuropsychiatriques.

1.12 Les effets cliniques de la rTMS

1.12.1 La rTMS dans le trouble lié à une substance

L'une de ces conditions neuropsychiatriques est le trouble lié à une substance. Tel que mentionné précédemment, une métaanalyse a démontré une réduction significative du craving à l'aide de la rTMS et de la tDCS (Jansen et al., 2013). Tout comme avec la tDCS, la majorité des études ayant évalué l'effet de la rTMS chez les patients souffrant de dépendance à une substance ont ciblé le DLPFC, dans l'optique d'agir sur la circuiterie frontostriatale. Encore une fois, les résultats sont nombreux et ont été obtenus chez des patients de dépendances à diverses substances. Plusieurs revues de littérature ayant été effectuées sur ce sujet (Barr et al., 2011; Feil & Zangen, 2010; Gorelick et al., 2014; Hone-Blanchet et al., 2015a), nous décrivons certains des résultats les plus importants dans les prochaines sections.

1.12.1.1 Nicotine

Dans le cas de la dépendance à la nicotine, les premiers travaux ont démontré une réduction du craving après une seule session de rTMS à haute fréquence (Johann et al., 2003) et une réduction de la consommation de cigarettes après deux sessions (Eichhammer et al., 2003). Cela dit, ces travaux n'ont mesuré le craving que directement après la période de stimulation. Dans des études contrôlées par placebo avec échantillons plus grands, deux études ont tâché de combiner la présentation de stimuli à plusieurs sessions de rTMS à haute fréquence appliquée au DLPFC gauche. Ainsi, Amiaz et collègues (2009) ont démontré une réduction du craving et de la consommation de cigarettes significativement plus élevée comparativement à la rTMS placebo. Toutefois, cette réduction n'était plus significative six mois après les procédures (Amiaz et al., 2009). Dans une autre étude, Dinur-Klein (2014) ont administré 13 sessions de rTMS chez 115 patients, ce qui a permis d'atteindre un taux d'abstinence de 33 % six mois après les procédures. Dans ce cas, les auteurs expliquent ce succès par la

possibilité de moduler l'activité de l'insula en stimulant la région préfrontale latérale à l'aide d'un stimulateur différent (*H-coil*). Selon les auteurs, la stimulation de couches plus profondes du cortex pourrait permettre une réponse d'un plus grand nombre de neurones corticaux, ce qui permettrait de moduler des structures limbiques sous-corticales (Dinur-Klein et al., 2014). D'autres travaux ont également démontré des effets intéressants de la rTMS dans la diminution du craving pour la nicotine ou de comportements compulsifs dans cette condition (Hayashi et al., 2013; Li et al., 2013a; Pripfl et al., 2014; Rose et al., 2011; Trojak et al., 2015).

1.12.1.2 *Alcool*

Sur le plan de la dépendance à l'alcool, les résultats en rTMS sont beaucoup plus mitigés. En effet, seulement deux études ont obtenu des résultats cliniquement encourageants (De Ridder et al., 2011; Mishra et al., 2010) alors que trois études n'ont pas trouvé de différence significative entre la rTMS active et placebo sur le craving et la consommation d'alcool (Herremans et al., 2012; Herremans et al., 2013; Höppner et al., 2011). Il est intéressant de constater que ces trois études ont utilisé une stimulation à haute fréquence (20Hz) appliquée au DLPFC gauche ou droit, alors que les études de Mishra (2010) et De Ridder (2011) ont utilisé la rTMS à 10Hz et 1Hz, respectivement.

Dans l'étude de Mishra et collaborateurs (2010), 10 sessions quotidiennes de rTMS appliquée au DLPFC droit ont permis une réduction du craving chez 30 patients, et cette réduction était toujours significative un mois après les procédures. Dans le cas de De Ridder et collaborateurs (2011), bien qu'il s'agisse d'un cas clinique avec un seul patient, il illustre bien l'importance de surveiller la durée des effets de la rTMS ainsi que la nécessité d'un suivi à long terme, même dans un cas où les effets seraient cliniquement significatifs. Une autre singularité dans cet article est le site de stimulation, alors que la rTMS a été administrée au niveau du cortex préfrontal antérieur, dans l'optique de stimuler directement l'ACC dorsal.

1.12.1.3 *Psychostimulants (cocaïne et méthamphétamine)*

Chez les patients dépendants aux psychostimulants, les études en rTMS sont plus rares. La première a été réalisée par Camprodon et collègues (2007), qui ont démontré qu'une session à 10 Hz appliquée au DLPFC droit diminuait le craving pour la cocaïne jusqu'à 4h suivant les procédures, comparativement à la rTMS du DLPFC gauche. Les auteurs suggèrent que leur échantillon était trop limité (N=6) pour conclure que le DLPFC droit serait une cible plus efficace que le gauche. De plus, il importe de mentionner que cette étude n'était pas contrôlée par placebo (Camprodon et al., 2007). Dans une autre étude, Politi et collègues (2008) ont administré 10 sessions de rTMS à 15 Hz sur le DLPFC gauche chez 36 patients dépendants à la cocaïne. Les auteurs démontrent une réduction graduelle du craving au cours des 10 journées, avec une diminution marquée à la septième journée. Il n'est cependant pas indiqué si le traitement a été efficace à long terme après les procédures, et cette étude n'était pas contrôlée par placebo non plus (Politi et al., 2008). Une étude plus récente a démontré que la rTMS administrée au DLPFC gauche chez 16 patients dépendants (8 sessions quotidiennes, 15 Hz) diminue le craving pour la cocaïne comparativement à un groupe contrôle recevant divers médicaments (antidépresseurs, anxiolytiques et somnifères) (Terraneo et al., 2016). Finalement, Li et collègues (2013) ont administré une seule séance de rTMS 1Hz chez des patients dépendants aux méthamphétamines. La séance de rTMS active au niveau du DLPFC droit a augmenté le niveau de craving comparativement à la rTMS placebo. Les auteurs proposent que l'effet inhibiteur de la rTMS à basse fréquence au niveau de la région préfrontale ait pu favoriser une diminution du contrôle sur les régions limbiques sous-corticales (Li et al., 2013b). Encore une fois, ceci suppose que l'effet thérapeutique de la rTMS administrée au DLPFC serait de moduler l'activité de la circuiterie corticostriatale.

Toutes ces études démontrent que la rTMS peut avoir un effet positif sur le niveau de craving, et même de consommation de substance, chez les

sujets dépendants à diverses substances. Par contre, les paramètres utilisés varient énormément selon les études et peu d'entre elles n'ont effectué de mesures lors de suivis ultérieurs (pour revue, voir Hone-Blanchet et al., 2015a, Annexe 1).

1.12.2 La rTMS dans le trouble dépressif majeur

La rTMS est un traitement approuvé par la FDA dans la dépression majeure réfractaire aux médicaments. Effectivement, plusieurs études cliniques de grande envergure ont démontré son efficacité dans cette condition dans les vingt dernières années (George et al., 1997; Loo et al., 1999; Pascual-Leone et al., 1996). Ces études ont également établi le DLPFC comme cible de choix dans les protocoles cliniques de stimulation cérébrale ; cette structure étant directement accessible par voie de stimulation en plus d'être connectée à diverses structures limbiques impliquées dans la régulation de l'humeur (p. ex. striatum ventral, thalamus, cortex cingulaire). Les protocoles classiques pour réduire les symptômes dépressifs comprenaient la rTMS à haute fréquence du DLPFC gauche (supposé hypoactif en dépression), ou la rTMS à basse fréquence du DLPFC droit (supposé hyperactif), ou une combinaison des deux. Plusieurs métaanalyses ont confirmé un effet clinique significatif de ces protocoles dans la dépression majeure, avec une indication particulièrement établie pour la rTMS à haute fréquence du DLPFC gauche (Berlim et al., 2013; Gaynes et al., 2014; Slotema et al., 2010).

Dans ce contexte clinique, la rTMS a souvent été comparée qualitativement aux traitements pharmacologiques classiques. Dans plusieurs études en rTMS chez des patients recevant des antidépresseurs, la combinaison avec la rTMS à haute fréquence semble augmenter la réponse au traitement (Berlim et al., 2013). Ces travaux suggèrent que la rTMS, à défaut de remplir un rôle thérapeutique complet, pourrait être un puissant adjuvant à la pharmacothérapie. Les deux seules études qui ont directement comparé l'administration de rTMS à celle d'antidépresseurs (fluoxétine,

Fregni, 2004; venlafaxine, Bares et al., 2009) supposent une efficacité relativement similaire aux deux traitements pharmacologiques. Ces résultats sont prometteurs et soulèvent l'importance de prendre en considération les différents types de composés pharmacologiques et leurs dosages lors de futurs travaux cliniques avec la rTMS.

Ces travaux de rTMS en dépression sont d'une importance capitale dans le domaine, étant donné qu'ils ont façonné les protocoles d'application de cette technique. C'est ce champ précis d'application de la rTMS qui a ouvert la voie à l'étude de son efficacité dans une multitude d'autres domaines cliniques, tels que le trouble anxieux et le trouble du stress posttraumatique (Wassermann & Lisanby, 2001).

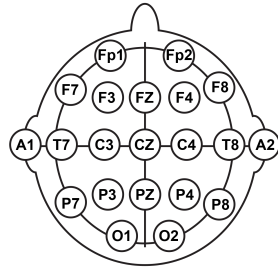
1.12.3 La rTMS dans les troubles anxieux

Étant donné la prévalence importante des troubles anxieux, plusieurs travaux se sont penchés sur l'utilisation de la rTMS pour en diminuer les symptômes. Il a été proposé que les manifestations des troubles anxieux seraient liées à l'hyperactivité du cortex préfrontal latéral droit ; ainsi, la plupart des travaux réalisés en rTMS ont utilisé la stimulation à basse fréquence du DLPFC droit (Boggio et al., 2009b; Cohen et al., 2004; Kang et al., 2009).

Récemment, une étude clinique randomisée et contrôlée par placebo a démontré une amélioration clinique significative chez 25 patients souffrant d'anxiété généralisée en administrant 30 sessions de rTMS (1Hz; DLPFC droit) sur une période de 6 semaines (Diefenbach et al., 2016). La stimulation active a également permis un plus haut taux de rémission, 6 mois après les procédures. Les auteurs proposent que la rTMS à basse fréquence du DLPFC pourrait permettre d'imiter les effets anxiolytiques retrouvés lors de tels protocoles pour le traitement de la dépression. De plus, la stimulation du DLPFC permettrait de moduler la réponse émotionnelle à certains stimuli anxiogènes via ses connexions avec l'ACC et le cortex préfrontal ventromédian.

Il importe de spécifier que les troubles anxieux regroupent plusieurs troubles aux caractéristiques spécifiques, tels que le trouble de stress posttraumatique, le trouble d'anxiété généralisée, le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble panique. Ainsi, dans certaines de ces conditions, des études ont obtenu des résultats intéressants (Sachdev et al., 2007, chez les patients de trouble obsessionnel-compulsif; Boggio et al., 2009, chez les patients de trouble de stress posttraumatique). Les corrélats neurobiologiques de ces conditions ne sont pas tous les mêmes et pourraient suggérer des différences dans les paramètres de stimulation optimaux à utiliser (pour revue, voir Machado et al., 2012). Ainsi, des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'efficacité de la rTMS. La figure 19 représente les paramètres de stimulation les plus fréquemment utilisés dans la littérature (voir Figure 19).

Système International EEG 10-20



Stimulateur rTMS

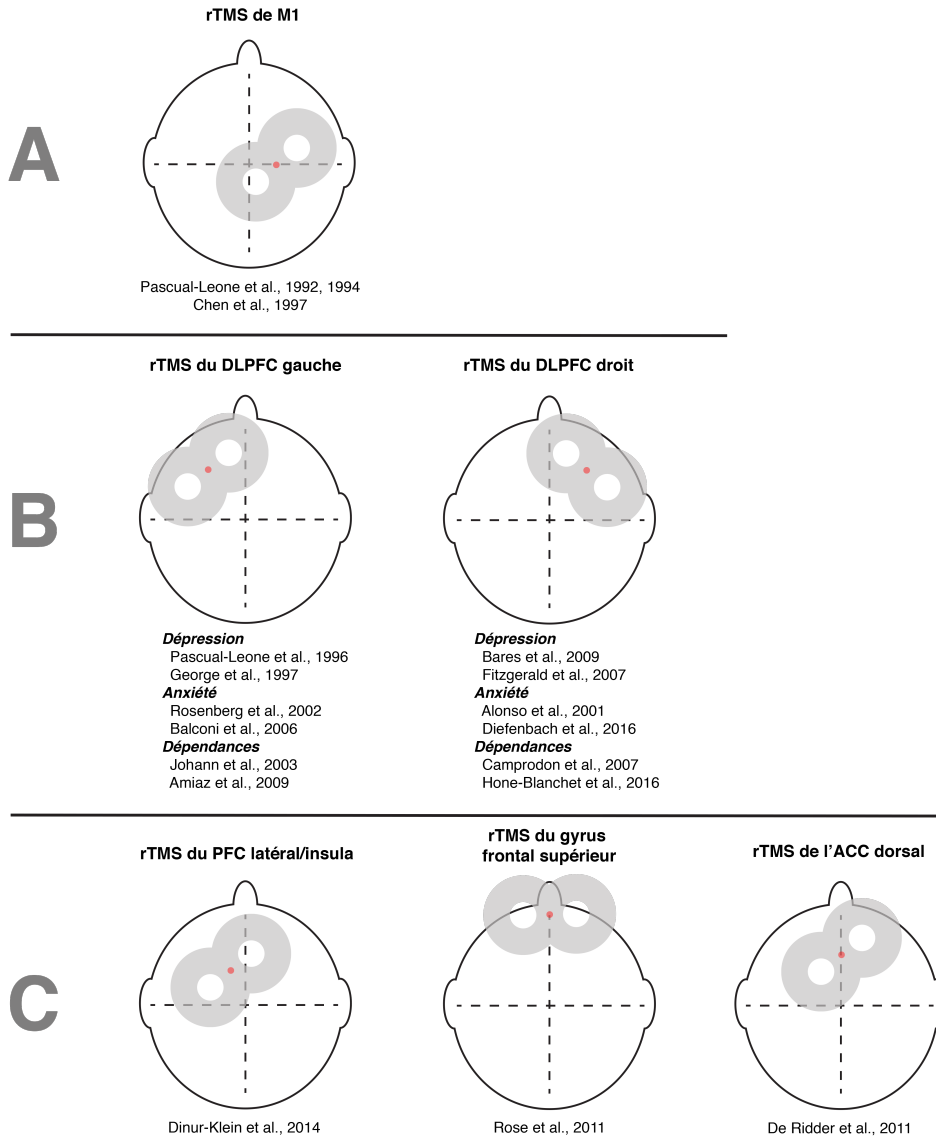
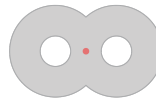


Figure 19. Schéma des principales positions du stimulateur dans les études en rTMS. La majorité des études portant sur l'excitabilité motrice positionnent le stimulateur sur M1 (A). En B, le stimulateur est positionné sur le DLPFC comme dans plusieurs études en psychiatrie. Il est possible de stimuler d'autres structures cérébrales, comme illustré en C.

1.13 Objectifs de la thèse

La tDCS est une technique non invasive de stimulation cérébrale de plus en plus étudiée en neurophysiologie expérimentale et en neuropsychiatrie clinique. Malgré des résultats prometteurs au niveau clinique et comportemental, les mécanismes d'action ponctuels en temps réel de la tDCS demeurent toujours relativement inconnus. De même, la rTMS est une technique avec un potentiel thérapeutique démontré dans certaines conditions neuropsychiatriques, or ses mécanismes d'actions sont également indéterminés. Ces deux techniques ont démontré un potentiel intéressant dans la réduction du craving chez les patients du trouble lié à une substance.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de déterminer les mécanismes d'action neurophysiologiques de la tDCS et de la rTMS lorsqu'appliquée sur le DLPFC, dans l'optique de décrire leurs effets cliniques dans le cadre du trouble lié à une substance. Nous avons étudié les effets d'une telle administration de la tDCS chez le sujet sain pendant l'examen en IRM, en temps réel. Nous avons aussi étudié les effets de l'administration répétée de la rTMS chez un patient du trouble lié à une substance.

Objectif 1 : Caractériser les mécanismes d'action en temps réel de la tDCS à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique (¹H-MRS).

Dans un premier temps, nous avons effectué une étude contrôlée randomisée chez le sujet sain afin de déterminer l'effet d'une session de tDCS sur différents métabolites cérébraux (Étude 1).

Objectif 2 : Caractériser les mécanismes d'action en temps réel de la tDCS à l'aide de l'imagerie par résonance fonctionnelle (IRMf) en niveau de base.

En second lieu, nous avons effectué une étude contrôlée randomisée chez le sujet sain afin de déterminer l'effet d'une session de tDCS sur la connectivité fonctionnelle du DLPFC (Étude 2).

Objectif 3 : Caractériser les mécanismes d'action thérapeutiques de la rTMS dans le trouble lié à une substance à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique (¹H-MRS).

Nous avons effectué une étude de cas clinique chez un patient souffrant de dépendance à plusieurs substances. Dans cette étude de cas, nous avons administré 5 sessions de rTMS et mesuré ses effets cliniques et neurophysiologiques (Étude 3).

Dans le prochain chapitre (Chapitre 2), nous présentons l'étude 1 de cette thèse. Le chapitre 3 présente l'étude 2 et le chapitre 4 présente l'étude 3. Finalement, le chapitre 5 présente une discussion des résultats obtenus dans les trois études réalisées dans le cadre de cette thèse, une explication des résultats dans la perspective du trouble lié aux substances et la conclusion de cette thèse.

2 Chapitre 2 : Étude 1

Étude 1

Online effects of transcranial direct current stimulation in real time on human prefrontal and striatal metabolites.

Hone-Blanchet, A., Edden, R.A., Fecteau, S. (2016) *Biological Psychiatry* 80, pp432-438.

Résumé : La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) peut moduler l'activité cérébrale et le comportement, mais ses mécanismes d'action pendant la stimulation demeurent inconnus. L'objectif de cette étude était de mesurer son effet neurophysiologique sur le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) pendant la période de stimulation. Nous avons effectué une étude combinant la tDCS et la spectroscopie par résonance magnétique en temps réel chez 17 sujets sains. Nous avons mesuré la concentration de métabolites dans le DLPFC et dans le striatum. Les résultats démontrent une augmentation de la concentration de N-acétylaspartate (NAA) dans le DLPFC et de Glx (Glutamate + Glutamine) dans le striatum pendant la tDCS active comparativement à la tDCS placebo. Immédiatement après la stimulation, il n'y avait pas de changements significatifs de concentration de NAA et Glx. Ces résultats suggèrent que la tDCS a des effets excitateurs rapides sur le métabolisme préfrontal et striatal.

Title: Online effects of transcranial direct current stimulation in real time on human prefrontal and striatal metabolites

Running title: Neural effects of transcranial current stimulation

Keywords: tDCS, MRS, DLPFC, striatum, NAA, Glx

Antoine Hone-Blanchet, M.Sc.

Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale,
Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec,
Faculté de médecine, Université Laval. 2325 rue de l'Université, Quebec City,
QC, Canada, G1V 0A6

Richard A Edden, Ph.D.

Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The
Johns Hopkins University School of Medicine. 601 Caroline St, Baltimore, MD,
US, 21287

F.M. Kirby Center for Functional Brain Imaging. 707 North Broadway, Room G-
25, Baltimore, MD, US, 21205

Shirley Fecteau, Ph.D.

Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale,
Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec,
Faculté de médecine, Université Laval. 2325 rue de l'Université, Quebec City,
QC, Canada, G1V 0A6

Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess
Medical Center, Harvard Medical School. 330 Brookline Ave, Boston, MA, US,
02215

Correspondence should be addressed to shirley.fecteau@fmed.ulaval.ca; 1-418-
656-2131

Abstract

Background Studies have reported that transcranial direct current stimulation (tDCS) can modulate human behaviours, symptoms and neural activity, however the neural effects during stimulation remain unknown. Indeed, most studies compared the effects of tDCS before and after stimulation. The objective of our study was to measure the neurobiological effect of a single tDCS dose during stimulation.

Methods and Materials We conducted an online and offline protocol combining tDCS and magnetic resonance spectroscopy (MRS) in seventeen healthy participants. We applied anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and cathodal over the right DLPFC for 30 minutes, one of the most common montages used with tDCS. We collected MRS measurements in the left DLPFC and left striatum during tDCS and an additional MRS measurement in the left DLPFC immediately after the end of stimulation.

Results During stimulation, active as compared to sham tDCS elevated prefrontal N-acetyl Aspartate (NAA) and striatal Glutamate + Glutamine (Glx), but did not induce significant differences in prefrontal or striatal gamma-aminobutyric acid (GABA) level. Immediately after stimulation, active as compared to sham tDCS did not significantly induce differences in Glx, NAA or GABA levels in the left DLPFC.

Conclusions These observations indicate that tDCS over the DLPFC has fast excitatory effects, acting on prefrontal and striatal transmissions, and these effects were short living. Ones may postulate that repeated sessions of tDCS might induce similar longer lasting effects of elevated prefrontal NAA and striatal Glx levels which may contribute to its behavioural and clinical effects.

Introduction

Studies have reported that tDCS can noninvasively modulate human behaviours *in vivo*. tDCS applied over the DLPFC can influence mood,

emotional perception and various cognitive processes including decision-making (1), problem solving (2) and working memory (3). Recent meta-analyses however questioned some of these effects of tDCS (4, 5). Some of these questions raised the issue that most studies have tested the effects of tDCS on behavioural and clinical outcomes. Indeed, the neurophysiological mechanisms of action of tDCS remain relatively unknown. The few studies that tested the effects of tDCS on neural outcomes used offline design, thus measuring and comparing neural substrates before and after stimulation (e.g., 6). Although these studies greatly contribute to elucidating the neural effects of tDCS, they are limited to report neural differences subsequent to tDCS delivery. There is still a need to demonstrate whether tDCS instantaneously changes neural substrates during stimulation. Such demonstration would provide evidence that tDCS directly modulates the brain.

Characterization of the neural effects of tDCS is also important to further investigate the clinical potentials of tDCS (7; 8). Indeed, the possibility of modulating the brain, and consequently inducing behavioural and cognitive changes, confers tDCS therapeutic promises. Most studies modulating behaviours and cognition in healthy volunteers have reported such effects with a single tDCS session, and therapeutic promises have mainly been reported when repetitive sessions of tDCS are applied over the DLPFC. Studies reported reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorders (9; 10), positive symptoms in schizophrenia (11), and craving in substance use disorders (12). Again, how the brain is modulated when tDCS induces such clinical benefits remains largely unknown. Better characterization of the neural effects of tDCS over the DLPFC will likely contribute at identifying optimal parameters to enhance clinical outcomes.

The goal of this study was to develop an online tDCS/MRS design in order to characterize the instantaneous and subsequent neurometabolism differences

induced by tDCS using ^1H MRS. Our hypotheses were that tDCS will (1) elevate Glx levels in the left DLPFC (under the anode electrode) and left ventral striatum, (2) elevate NAA levels in the left DLPFC, and (3) decrease GABA levels in the left DLPFC. Furthermore, these neurometabolic differences in the left DLPFC will be observed instantaneously and subsequently to the tDCS delivery. In order to test these hypotheses, we synchronously delivered anodal and cathodal tDCS over the left and right DLPFC, respectively, and measured total Glx, GABA and NAA concentrations in the left DLPFC and left striatum with MRS. We selected this electrode montage (anodal tDCS over the left DLPFC and cathodal tDCS over the right DLPFC) because these regions are the most targeted areas to modulate behaviours and cognition as well as to alleviate neuropsychiatric symptoms. We studied metabolites in the left DLPFC and left striatum because of the importance of corticostriatal fibers as connections within the forebrain, and to probe potential subcortical effects of tDCS. We studied Glx and GABA because the effects of tDCS are primarily thought to be ascribable to local differences in cortical excitability, thus implicating glutamate (13) and GABA transmissions (14). We also measured NAA, a metabolite implicated in neuronal regulatory processes such as protein synthesis and lipid production (15), as well as an indicator of neuronal viability and metabolism activity (16). Finally, we also focused on these neurotransmitters because they have been shown in numerous papers to be affected in the aforementioned pathological conditions (17) in which tDCS have shown some clinical potential.

Materials and Methods

This study was a randomized, crossover, sham-controlled, blind at three levels experiment (participant, MRS experimenter, data analysis conductor). Each participant took part to the two experimental sessions: one with active tDCS and one with sham tDCS. Order of the tDCS sessions was randomized with a Latin square (eight participants received active tDCS first and sham

tDCS second). Sessions were separated by seven days to minimize potential carry-over effects of tDCS.

Participants

We recruited seventeen healthy participants through the electronic mail distribution service of Université Laval. The local Institutional Review Board committee (*Institut de Réadaptation en Déficience Physique de Québec*) approved the study (2013-349). We obtained informed written consent from all participants and screened them for neurological, medical and psychiatric conditions. Of note, two participants presented moving artifacts during scanning and were omitted from further analysis. The remaining fifteen participants (eight men) had an average age of 27 years (range of 21-41 years) and were right-handed as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory. Please refer to Table 1 for participant characteristics.

Transcranial direct current stimulation parameters

We delivered stimulation using an MR-compatible DC-Stimulator (neuroConn, GER). We disposed the anode electrode over the left DLPFC (F3) and the cathode electrode over the right DLPFC (F4) using the EEG 10-20 system. We have used electrodes of 35 mm² and electrode positioning was verified on the individuals' T₁-weighted scan. Active stimulation was delivered for 30 minutes at a current intensity of 1 mA. Sham stimulation was delivered for 30 minutes following standard procedure with a ramp up and a ramp down of 30 seconds with the remaining time with no active current (18). Participants and the MRS experimenter filled a questionnaire on the stimulation conditions for each session to test the integrity of blinding at the end of the study. Eleven out of fifteen participants guessed which tDCS session (active or sham) were conducted with a confidence level of 55% determined on a visual analog scale. The MR experimenter (A. H-B) had minimum interaction with the participants and remained fully blind of the tDCS conditions (active, sham;

which was delivered by S. F.), with a confidence level of 100%, until the interpretation of results.

Transcranial direct current stimulation and magnetic resonance spectroscopy design

We delivered tDCS during MRS scanning (please refer to Figure 1 for the study design). Specifically, we started tDCS five minutes before acquiring the first spectroscopy scan. To our best knowledge, no studies have reported online neural effects of tDCS when targeting the DLPFC. There are however results reporting that tDCS over the primary motor cortex had to be delivered for five minutes in order to induce significant differences in the amplitude of motor evoked potentials as captured by electromyography (e.g., 19). We are aware that the effects of tDCS over the DLPFC or the primary motor cortex may have a different timeline, but we also made this choice of starting the MRS scan after five minutes of stimulation because the most likely side effect of tDCS is an itching sensation during ramp periods (the first and last 30 seconds of tDCS delivery), which might cause head movement and impact data quality.

Magnetic resonance spectroscopy measurements

Scanning was performed with a Philips 3T Achieva scanner. T₁-weighted structural MR images were acquired with an MPRAGE sequence (TR= 8.2 ms, TE= 3.7 ms, FoV= 250 mm, flip angle = 8°, 256×256 matrix, 180 slices/volume, slice thickness = 1 mm, no gap). Spectroscopy measurements were acquired during and after stimulation. We obtained each spectroscopy scan lasting 10 minutes 33 seconds in the same order for all participants: left DLPFC during stimulation; left striatum during stimulation; left DLPFC immediately after the end of stimulation. We obtained spectroscopy measurements using the MEGA PRESS acquisition sequence (20), an efficient and reliable sequence for detecting endogenous GABA (21, 22) and other brain metabolites. MEGA PRESS spectra were acquired from (3 cm)³

voxels (see Figure 2 for sample MEGA PRESS spectra). We positioned the left DLPFC voxel over the Brodmann's Area 46 and 9, located in the middle frontal gyrus, with one face parallel to the skull. Of note, the voxel might have encompassed more than this gyrus because of the large voxel volume. We positioned the striatum voxel over the head and tail parts of the caudate nucleus, encompassing the internal capsule and ventral striatum on the coronal plane. On the sagittal plane, the voxel was positioned under the lateral ventricle with one face of the voxel parallel to the ventricle (see Figure 1). We used the following spectroscopy parameters: TR/TE 2000/68 ms; spectral bandwidth= 2000 Hz; 2048 samples with 320 averages; 14 ms Gaussian editing pulses applied either to the GABA spins at 1.9 ppm or at 7.46 ppm in an interleaved manner. This typical acquisition protocol (22) results in a GABA signal that is contaminated by macromolecular signal, and often referred to as GABA+.

We analyzed Glx and NAA measurements with Tarquin 4.3.4 (23) and GABA measurements with Gannet 2.0 (24). Tarquin has comparable reliability in metabolite levels quantification to other softwares, such as LCModel (22). Metabolite levels were calculated relative to the unsuppressed water signal from the same voxel and the Tarquin fitted amplitudes were summed to give a total estimate of Glx. We compiled and entered data for all participants in SPSS 22.0 (SPSS Statistics, IBM) to compare mean differences between active and sham conditions for each metabolite (Glx, NAA and GABA) and measures (left DLPFC during stimulation, left striatum during stimulation, left DLPFC after the end of stimulation) within each participant. We used a multiple-related samples Wilcoxon test (Wilcoxon related samples t-test), which enables to test the difference between matched pairs when the population cannot be assumed to be distributed normally.

Results

During stimulation, tDCS induced a significant change in NAA level (active vs. sham, Wilcoxon related samples t-test; $P = 0.041$; see Figure 3A), but no change in Glx ($P = 0.906$) or GABA levels ($P = 0.850$) in the left DLPFC. tDCS also provoked a significant change in Glx level (active vs. sham, Wilcoxon related samples t-test; $P = 0.027$; see Figure 3B), but no differences in NAA ($P = 0.246$) and GABA levels ($P = 0.342$) in the left striatum. tDCS did not induce significant differences in NAA ($P = 0.820$), Glx ($P = 0.619$) or GABA levels ($P = 0.243$) when measured in the left DLPFC immediately after the end of stimulation.

When comparing online and offline metabolite concentrations within the DLPFC during active and sham tDCS, there was a difference in NAA levels (Wilcoxon related samples t-test; active, $P = 0.002$; sham, $P = 0.056$), but not in GABA (active, $P = 0.344$; sham $P = 0.943$) or Glx levels (active, $P = 0.407$; sham, $P = 0.136$). More specifically, NAA concentration within the left DLPFC was significantly elevated during tDCS as compared to after tDCS in the active condition.

We co-registered the active and sham MRS voxels for the DLPFC and striatum using the header information of native T1 images in Gannet 2.0 (25). Subsequently, we used SPM 12 to segment tissues within the voxel into gray matter, white matter and cerebrospinal fluid. Results from these supplementary analyses suggest there was no bias in voxel placement in relative gray matter proportion between sessions in the left DLPFC (active vs. sham, Wilcoxon related samples t-test; $P = 0.959$) and striatum ($P = 0.878$). Additionally, using the same analysis, there was no change in cerebrospinal fluid between the two sessions DLPFC ($P = 0.163$) and striatum voxel ($P = 0.233$), nor was there change in the white matter voxel compositions, DLPFC ($P = 0.332$) and striatum voxel ($P = 0.502$). This suggests there was no

significant bias in voxel placement between sessions. Furthermore this indicates water tissue content was not different between acquisitions.

We administered a standardized side effect form and a 16-item visual analog scale questionnaire on mood before and after each experimental session. All side effects reported are presented in Table 2. There were no significant differences in the number of reported side effects (paired samples t-test, $P = 0.332$) nor in mood (paired samples t-test, $P = 0.438$) between active and sham tDCS conditions.

Discussion

In this study, we have found that a mild (1 mA) dose of anodal tDCS over the left DLPFC coupled with cathodal tDCS over the right DLPFC induced a significant and rapid elevation in prefrontal NAA (within 15min) and striatal Glx (within 30min). This elevation was normalized directly after the end of stimulation. Overall, these results may suggest that tDCS has an excitatory effect on the prefrontal cortex and that this effect is primarily represented in the ipsilateral striatum, down the corticostriatal pathways, within the basal ganglia. Although they are not direct elevation of prefrontal glutamate, they support work that had proposed excitatory effects of anodal stimulation promoting synaptic plasticity, mediated through NMDA receptor activity. For instance, anodal stimulation can enhance motor cortical excitability and NMDA receptor partial agonist D-cycloserine can prolong the length of this augmented motor cortical plasticity (26).

The present findings demonstrated an elevation of NAA levels in the DLPFC during active compared to sham tDCS. This effect was no longer significant immediately after the end of stimulation delivery, suggesting that this effect is normalized directly after the end of stimulation. NAA is critical to cellular regulatory processes, protein synthesis, lipid production and is a marker of mitochondrial function (27). Decreases in NAA levels, reflecting cellular dysfunction or impaired functioning, have been correlated with neurological

lesions and psychopathology. Reduced NAA levels have been observed in major depressive disorders (28) and schizophrenia (29, 30).

Importantly, NAA levels are known to be elevated following psychostimulant medication (31, 32), antipsychotic medication (33), and repetitive TMS administration (34). NAA is also metabolically close to glutamate, with aspartate the intermediate in a two-step conversion, and NAA and glutamate may track in MRS studies, as both metabolites are found in neurons. Previous results have demonstrated that tDCS applied to the parietal cortices, with the anode over P4 and cathode over the contralateral arm, elevated NAA and Glutamatergic metabolites under the anode after stimulation (35). Our results concur with the results of Clark *et al.* (35) with a similar effect over NAA levels in the prefrontal cortex. However, we did not measure a significant elevation of Glx in the prefrontal cortex.

The present results also show a transient and rapid elevation of Glx levels in the striatal region. This indicates that excitatory stimulation of the DLPFC may provoke an ipsilaterally distal effect over the circuitry of the basal ganglia. We believe such elevation of Glx in the ipsilateral striatum may result of increased Glutamatergic transmission as a results of tDCS applied to the prefrontal cortex. Stimulation of neuronal metabolism in the prefrontal cortex could lead to Glu release in downstream structures. This may partly explain some behavioural effects of tDCS. Indeed, the corticostriatal glutamate pathways play a crucial neuromodulatory part within the striatum (36, 17). This is of particular interest, as corticostriatal and mesocorticolimbic circuitries are often found impaired in several neuropsychiatric conditions (37), including substance use disorders (38) and schizophrenia (39, 40). Although our results did not show a significant modulation of Glx within the prefrontal cortex, they suggest that tDCS may act through Glutamatergic transmission. Glu transmission is impaired in depression as seen with lower prefrontal Glx levels (41) and decreased Glu metabolism of individuals with depression (42). Repeated sessions of tDCS applied to the prefrontal cortex can reduce

depressive symptoms in patients with major depressive disorder (8, 10). These therapeutic effects may thus be imputable to stimulation of Glutamatergic transmission, supporting tDCS as a non-pharmacologic alternative treatment in major depression. In sum, a systemic explanation for possible therapeutic potential of tDCS would be that direct stimulation of cortical Glutamatergic neurons entails important modulation on a wide array of cerebral structures, as the prefrontal cortex has crucial Glutamatergic outputs to the nucleus accumbens and striatum.

We did not find significant differences in Glx under the anode during or after stimulation, whereas Clark *et al.* (35) observed differences in Glx levels under the anode after stimulation. This may be explained by methodological differences between these studies, such as the current intensity (1 vs. 2mA) and electrode montage (uni-, vs bi-lateral stimulation paradigm). Specifically, they delivered 2mA with the anode over P4 and cathode on the contralateral arm; we delivered 1mA with the anode over F3 and cathode over F4. They found differences by comparing Glx levels before and after tDCS at P4; we found no significant differences in Glx levels by comparing active and sham tDCS at F3 or during and after active tDCS. Our results also differ from those of Stagg *et al.* (6). They delivered 1mA for 10min with the anode over the primary motor cortex (M1) and cathode over the supraorbital area, alternatively. They compared Glx levels before and after tDCS. They report that tDCS with the cathode applied to M1 caused a local decrease in Glx compared to sham, whereas tDCS with the anode over M1 did not change Glx compared to sham. Again, methodological choices differ greatly between the work of Stagg *et al.* (6) and our study, which makes it difficult to compare results.

Findings from this work also show that the observed neurometabolism differences, elevated levels of prefrontal NAA and striatal Glx, during tDCS delivery were no longer significant immediately after the end of stimulation.

This may partially explain some discrepancies on the effects of tDCS in the literature, especially when comparing online and offline designs with single tDCS sessions. One might find behavioural and cognitive differences when tested during stimulation but these differences might disappear immediately after stimulation delivery. Longer lasting effects of tDCS might be observed with repeated tDCS sessions.

Finally, results from this work also show that anodal stimulation applied over the left DLPFC coupled with cathodal stimulation over the right DLPFC did not induce significant differences in prefrontal and striatal GABA levels. It has been shown that anodal tDCS-related excitatory effects are silenced by administration of NMDA antagonist Dextromorphan (13) and reduced by GABA receptors agonist Lorazepam (19), thus suggesting a paramount role for Glutamatergic transmission in tDCS effects. Stagg *et al.* (6) reported differences in GABA levels when comparing before and after 1mA for 10min with the anode over M1 and cathode over the supraorbital area, alternatively. They report that following tDCS with the anode over M1, GABA levels decreased compared to sham. The lack of significant differences in GABA levels in the present work may result from important technical discrepancies in current intensity, tDCS duration and MRS parameters.

Future studies are needed to characterize the neurophysiological effects of tDCS and, to a greater extent, the effect of repeated sessions of tDCS on Glx and GABA levels. Given that the vast majority of striatal medium spiny neurons contain GABA, prefrontal Glutamatergic activation of corticostriatal fibers may facilitate GABAergic transmission and thus GABA release from the striatum to nearby subcortical structure in the basal ganglia. Therefore, it is possible that modulation of GABA transmission may only be perceptible in other structures rather than the striatal region, such as the internal and external globus pallidus. Our methodology and timeline prevented us from taking such measurements. It is also possible that repeated sessions of tDCS

over the DLPFC at 2 mA, as mainly delivered in studies targeting clinical populations, may have greater and longer lasting effects on Glutamatergic facilitation. This in turn may modulate prefrontal and striatal GABA release. It should also be noted that we used a $(3\text{ cm})^3$ voxel in to order to obtain three MRS measurements within the 50-minute scan period. However, the large voxel volume is difficult to position in the studied regions, the DLPFC and basal ganglia, which consists of a limitation of our work. Future studies should investigate the effects of tDCS using smaller voxel volumes to test whether similar neurochemical differences would be observed. As an additional limitation to the interpretation of our results, it is worth mentioning that if applying a post-hoc Bonferonni-type correction, the corrected alpha level of significance would prevent our data of reaching significance.

In conclusion, we have shown prefrontal NAA and striatal Glx neurochemical differences during a single session of 1mA tDCS. To our best knowledge, this is the first study combining tDCS and MRS online demonstrating the direct modulation of metabolites with tDCS in real-time. An offline design would not be sensitive to transient differences such as those we observed. Future studies are needed to address the proper mechanistic effect of tDCS in the region most likely to be targeted in future clinical practice, the prefrontal cortex. Findings from this work thus indicate the importance to further evaluate the safe dosage and optimal stimulation target of tDCS in order to delimitate its full potential, for both clinical and healthy populations.

Financial Disclosures

The authors have declared that no conflict of interest exists. This work was supported by National Sciences and Engineering Research Council of Canada grant (402629-2011) and Canada Research Chair in Cognitive Neuroplasticity to S. Fecteau. A. Hone-Blanchet is supported by Fonds de Recherche en Santé du Québec and Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Insertion Sociale scholarships. This study applies tools developed under National Institutes Health grants R01 EB016089 and P41 EB015909; R.A. Edden also receives salary support from these grants.

Acknowledgements

We would like to thank S. Clément, S. Courcy, G. Gilbert and P.-E. Michon for their help with MR imaging and J. Leblond for his advice on statistical analysis.

References

1. Nihonsugi T, Ihara A, Haruno M (2015). Selective increase of intention-based economic decisions by noninvasive brain stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci* **35**: 3412-3419.
2. Metuki N, Sela T, Lavidor M (2012). Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* **5**: 110-115.
3. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci.* **12**: 2.
4. Horvath JC, Forte JD, Carter O (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia* **66**: 213-236.
5. Horvath JC, Forte JD, Carter O (2015). Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stim.* doi: 10.1016/j.brs.2015.01.400.
6. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT *et al.* (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* **29**: 5202-5206.
7. George MS, Aston-Jones G (2012). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* **35**: 301-316.
8. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L *et al.* (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul* **5**: 175-195.
9. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zaňao TA, de Oliveira JF, Goulart A *et al.* (2013). The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study. *JAMA Psychiatry* **70**: 383-391.
10. Loo C, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomized, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* **200**: 52-59.
11. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF *et al.* (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a

treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **169**: 719-724.

12. Jansen JM, Daams JG, Koeter MWJ, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **37**: 2472-2480.

13. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* **125**: 2238-2247.

14. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Fromman K *et al.* (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* **19**: 2720-2726.

15. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M (1993). Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neuroscience* **13**: 981-989.

16. Moffett JR1, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* **81**: 89-131.

17. Kelley AE (2004). Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* **44**: 161-179.

18. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen L (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* **117**: 845-850.

19. Nitsche M, Paulus W (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* **57**: 1899-1901.

20. Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M (1998). Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* **11**: 266-272.

21. Puts NAJ, Edden RAE (2012). In vivo magnetic resonance spectroscopy of GABA: A methodological review. *Prog Nucl Mag Reso Spect* **60**: 29-41.

22. Mullins PG, McGonigle DJ, O'Gorman RL, Puts NAJ, Vidyasagar R, Evans CJ, Cardiff Symposium on MRS of GABA, Edden RAE (2014) Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA. *NeuroImage* **86**: 43-52.

23. Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, Arvanatis TN, Peet AC (2011). A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy data. *Magn Reson Med* **65**: 1-12.

24. Edden RAE, Puts NAJ, Harris AD, Barker PB, Evans CJ (2013). Gannet: a batch-processing tool for the quantitative analysis of gamma-aminobutyric acid-edited MR spectroscopy spectra. *J Mag Reson Imaging* **40**: 1445-1452
25. Harris AJ, Puts NAJ, Edden RA (2015). Tissue correction for GABA-edited MRS: considerations of voxel composition, tissue segmentation and tissue relaxation. *J Magn Reson Imaging*. doi: 10.1002/jmri.24903.
26. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* **29**: 1573-1578.
27. Van der Graaf M (2010). In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J* **39**: 527-540.
28. Gruber S, Frey R, Mlyranick V, Stadlbauer A, Heiden A *et al.* (2003). Quantification of metabolic differences in the brain of depressive patients and controles obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* **38**: 403-410.
29. Mondino M, Brunelin J, Poulet E (2013). N-acetyl-aspartate level is decreased in the prefrontal cortex in subjects at-risk for schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* **4**:1-6.
30. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA (2005). Measurements of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* **30**: 1949-1962.
31. Kronenberg G, Ende G, Alm B, Deuschle M, Heuser I, Colla M (2008). Increased NAA and reduced choline levels in the anterior cingulum following chronic methylphenidate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **258**: 446-450.
32. Wiguna T, Guerrero A, Wibisono S, Sastroasmoro S (2012). Effect of 12-week administration of 20-mg long-acting methylphenidate on Glu/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr, and ml/Cr ratios in the prefrontal cortices on scholl-age children in Indonesia: a study using 1H resonance spectroscopy (MRS). *Clin Neuropharmacol* **35**: 81-85.
33. Ertugrul A, Volkan-Salanci B, Basar K, Oguz KK, Demir B, Ergun EL *et al.* (2009). The effect of clozapine on regional cerebral blood flow and brain metabolite ratios in schizophrenia: relationship with treatment response. *Psychiatry Res Neuroimaging* **174**: 121-129.
34. Fregni F, Potvin K, Dasilva D, Wang X, Lenkinski RE, Freedman SD, Pascual-Leone A (2011) Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur J Pain* **15**:53-60.

35. Clarke, VP, Coffman, BA, Trumbo MC, Gasparovic C (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a ¹H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters* **500**: 67-71.
36. Kalivas PW, Duffy P, Barry J (1989). Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* **251**: 378-387.
37. Shepherd GMG (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat Rev Neurosci* **14**: 278-291.
38. Koob G, Volkow ND (2009). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* **35**: 217-238.
39. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* **4**: 2296-2314.
40. Foerde K, Poldrack RA, Khan BJ, Bookheimer SY, Bilder RM, Guthrie D *et al.* (2008). Selective corticostriatal dysfunction in schizophrenia: examination of motor and cognitive skill learning. *Neuropsychol* **22** :100-109.
41. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* **64**: 193-200.
42. Abdallah CG, Jiang L, De Feyter HM, Fasula M, Krystal JH, Rothman DL *et al.* (2014). Glutamate metabolism in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* **171**: 1320-1327.

Table 1. Participants' characteristics

ID participant	Sex	Age	Handedness
1	M	31	80
2	F	27	50
3	M	29	100
4	M	22	80
5	F	41	100
6	F	27	100
7	M	23	90
8	M	23	100
9	F	24	50
10	F	23	100
11	F	28	60
12	F	21	88
13	M	28	78
14	M	26	100
15	M	33	100

Table 2. Side effects reported by participants at each tDCS/MRS session. Side effects were rated as absent, mild, moderate or severe

ID participant	Active tDCS	Sham tDCS
1	Headache (mild)	Trouble concentrating (mild)
4		Trouble concentrating (mild)
7	Neck pain (mild)	Neck pain (mild)
9	Light tingling (mild)	
11		Trouble concentrating (mild)
12		Headache (mild)
13	Trouble concentrating (mild)	Trouble concentrating (mild)
14	Neck pain (mild)	Neck pain (mild)

Figure legends

Figure 1: Experimental timeline

Following the acquisition of a T₁-weighted anatomical image, we delivered active or sham stimulation to the DLPFC with the anode electrode over the left DLPFC and the cathode electrode over the right DLPFC. Five minutes after the start of stimulation, we acquired Glx, NAA and GABA levels in the left DLPFC (ipsilateral to the anode) and left striatum, during stimulation. Immediately after stimulation, we acquired the same metabolites in the left DLPFC.

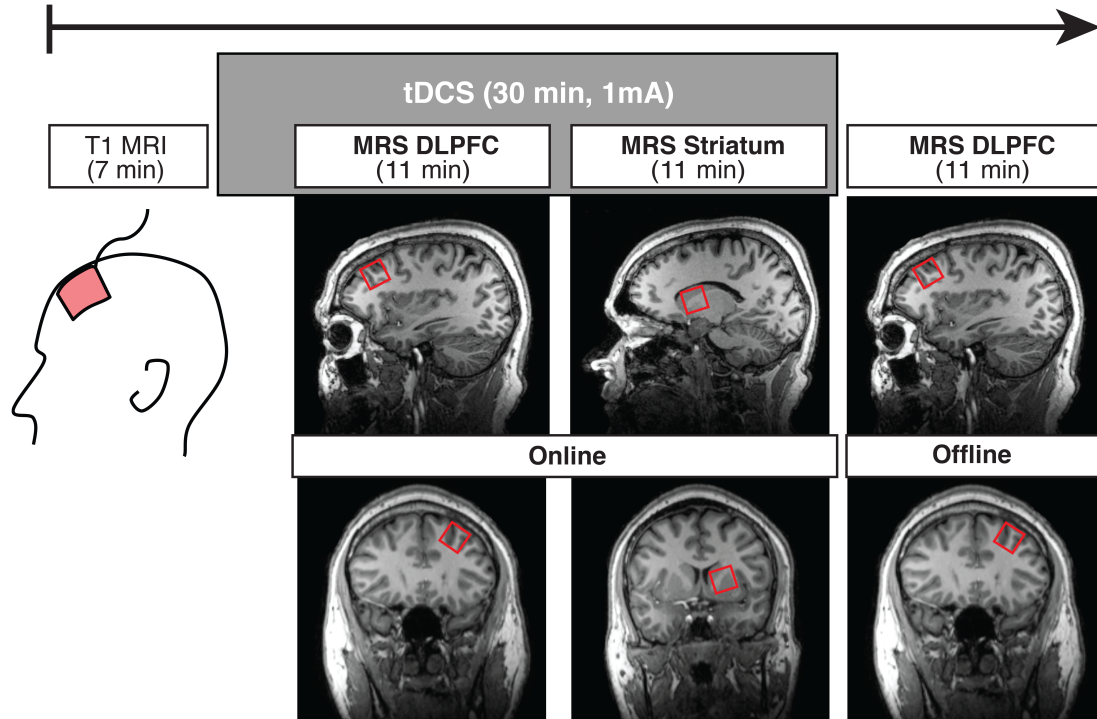


Figure 2: Sample MEGA PRESS spectra from the prefrontal voxel illustrated in Figure 1

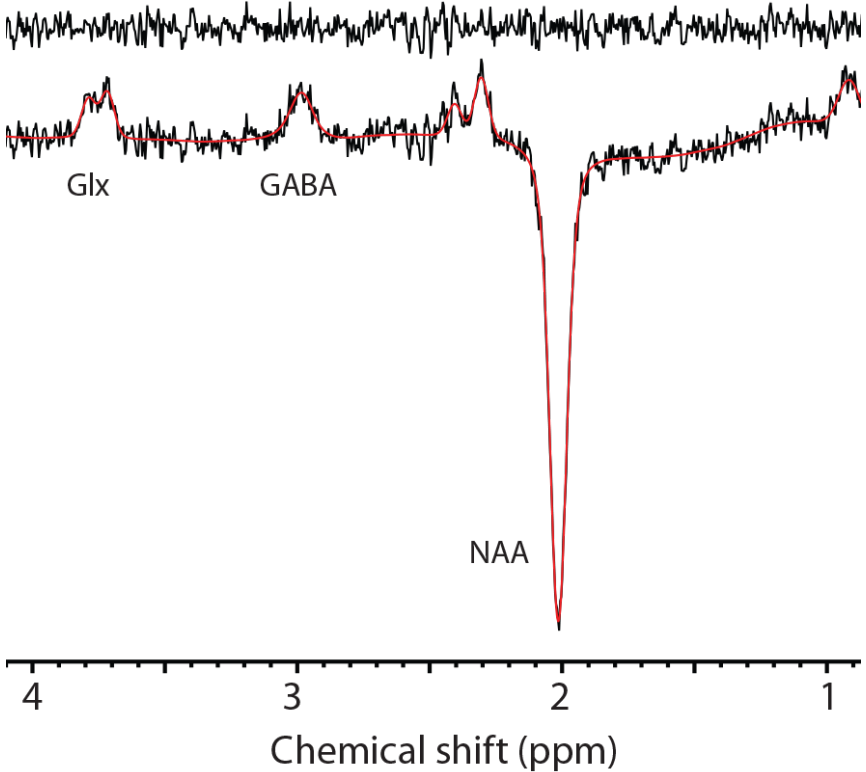
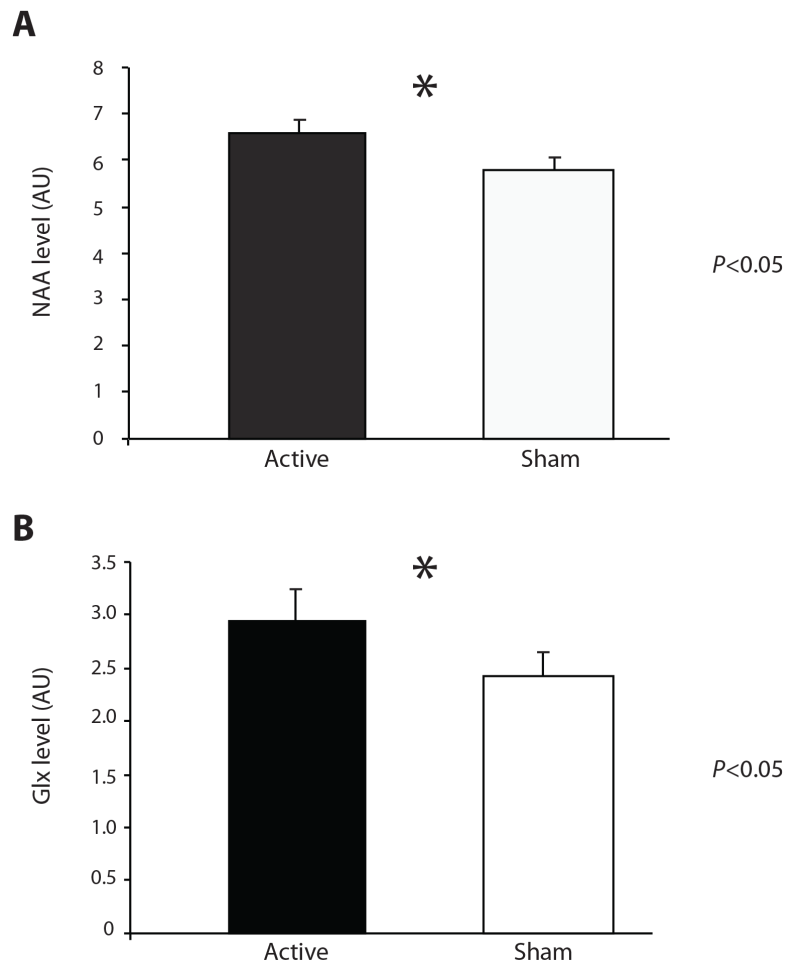


Figure 3: Elevation of prefrontal NAA and striatal Glx level by tDCS applied over the DLPFC

A) NAA levels during active and sham tDCS. NAA levels (N=14) in the left DLPFC during active and sham stimulation. Light grey bars represent group averages for active and sham stimulation. Results are in arbitrary units (AU). Error bars represent s.e.m. (* $P < 0.05$).

B) Glx levels during active and sham tDCS. Glx levels (N=15) in the left striatum during active and sham stimulation. Light grey bars represent group averages for active and sham stimulation. Results are in arbitrary units (AU). Error bars represent s.e.m. (* $P < 0.05$).



3 Chapitre 3 : Étude 2

Étude 2

Online effects of transcranial direct current stimulation on corticostriatal resting-state functional connectivity.

Hone-Blanchet, A., Renault, E., Vallet, W., Fecteau, S. (2017)

Résumé : La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) peut moduler l'activité cérébrale et le comportement, mais ses mécanismes d'action pendant la stimulation demeurent inconnus. L'objectif de cette étude était de mesurer son effet neurophysiologique sur le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) pendant la période de stimulation. Nous avons effectué une étude combinant la tDCS et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en temps réel chez 14 sujets sains. Nous avons mesuré l'activité hémodynamique et la connectivité fonctionnelle du DLPFC avec le reste du cerveau au repos. Les résultats démontrent une augmentation de la connectivité entre le DLPFC et la région striatale pendant la tDCS active. Avant et après la tDCS, il n'y avait pas d'effet de la stimulation active sur la connectivité du DLPFC. Ces résultats suggèrent un effet excitateur rapide et de courte durée sur la circuiterie corticostriatale.

Title: Online effects of transcranial direct current stimulation on resting-state functional connectivity.

Running title: Neural effects of transcranial current stimulation

Keywords: tDCS, fMRI, resting-state, DLPFC, caudate nucleus, putamen

Authors: HONE-BLANCHET Antoine¹, RENAULD Emmanuelle¹, VALLET William¹, FECTEAU Shirley¹

Affiliations: ¹CIUSSS-CN, Faculté de médecine, Université Laval. 2325 rue de l'Université, Quebec City, QC, Canada, G1V 0A6

Correspondence should be addressed to shirley.fecteau@fmed.ulaval.ca; 1-418-656-2131

Abstract

Background Studies have shown that transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered to the prefrontal cortex can modulate neural activity, leading to behavioural and clinical changes, but its exact mechanisms of action and time course remain unclear. The objective of this study was to assess the effect of a single dose of tDCS over the DLPFC on functional connectivity before, during, and after stimulation.

Methods and Materials We conducted a crossover, sham-controlled study combining online and offline tDCS with functional magnetic resonance imaging (fMRI) in fourteen healthy participants. We delivered tDCS for 30min at 1mA with the anode over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the cathode over the right, the most common electrode montage used in psychiatry. We have measured seed-based levels of functional connectivity before, during, and after stimulation in the whole brain.

Results Our main results suggest an elevation in functional connectivity between the left DLPFC and left striatum during active tDCS as compared to sham tDCS. Immediately after active tDCS, there is a significant decrease in functional connectivity suggesting a normalization of this effect. Interestingly, there is also a significant increase in functional connectivity in the same brain structures directly after sham tDCS.

Conclusions Results from this work suggest that tDCS applied over the DLPFC predominantly facilitates connectivity with the basal ganglia, supporting previous findings of activation of corticostriatal pathways. They also indicate that the effects of 1mA tDCS on functional connectivity may be fast acting and relatively short-lived. Additionally, they suggest that active tDCS may suppress normal activity in the corticostriatal pathway.

Introduction

Transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive neuromodulation technique, allows the electrical polarization of the human brain with a minimum of two electrodes, one anode and one cathode. It is a technique with rare side effects, easy to manipulate and inexpensive, making it very popular in the recent years in the fields of experimental neurophysiology and clinical research (Brunoni et al, 2012; Kuo et al, 2013). Most notably, studies have indicated that tDCS over the prefrontal cortex has potential in reducing symptoms in major depressive disorder (Brunoni et al, 2013) and substance use disorders (Jansen et al, 2013). However, mechanisms of action of tDCS remain relatively elusive. This is a major obstruction in the development of robust clinical applications of tDCS. One way of characterizing its neurophysiological effect is to combine it with functional magnetic resonance imaging (fMRI) to provide a continuous overview of its potential effect on the human brain activity before, during and after stimulation. A few studies have reported on the effects of tDCS over the prefrontal cortex on resting-state fMRI (Keeser et al, 2011; Weber et al, 2014) using offline paradigms, that is BOLD signals collected before and after tDCS. Characterization of the online effects of tDCS on functional connectivity is still lacking and seems crucial to identify its mechanisms of action. Indeed, such effects may evolve during stimulation and vanish directly after the end of stimulation, thus being difficult to capture in an offline paradigm. This may also lead us to a better understanding of tDCS basic mechanisms at its simplest expression (i.e. single session, lowest dose in the healthy brain at rest), which will likely help us elaborate stronger hypotheses of its applicability in neuropsychiatric conditions in the near future and depict its possible limitations.

The purpose of this study was two-fold: to characterize the effects of tDCS on resting-state BOLD signal in healthy participants (1) during stimulation (online acquisition) and (2) before and after stimulation (offline acquisition).

Specifically, we analyzed resting-state blood-oxygen level dependent (BOLD) activity with fMRI occurring before, during and after a 30min tDCS period applied over the DLPFC. This was a crossover, randomized, double-blind sham-controlled study delivering a single 30-min tDCS session, at a low dose (1 mA), with the tDCS parameters mostly used in clinical protocols for major depressive disorder and substance use disorders (i.e. anodal and cathodal electrodes over the left and right DLPFC). We previously conducted a similar study, that is delivering tDCS during MR spectroscopy acquisition and showed that delivering tDCS in the MR scanner is safe and output MR spectroscopy data was artefact-free (Hone-Blanchet et al, 2016). Results from this study suggested that active compared to sham tDCS could modulate corticostriatal transmission. Based on these findings indicating that tDCS applied over the DLPFC can stimulate activity of prefrontal cortico-cortical and cortico-subcortical neural pathways (Hone-Blanchet et al, 2016) and modulate functional connectivity through the brain (Keeser et al, 2011), we hypothesized that active tDCS, as compared to sham tDCS, will strengthen functional connectivity of the DLPFC, the targeted region, with anatomically related structures such the striatal region of the basal ganglia and possibly other frontal parts of the cortex (e.g. the cingulate cortex), along the course of the stimulation period as well as after the stimulation period. This would emulate a stimulant effect over prefrontal and functionally connected brain areas and support previous results obtained in fMRI and MR spectroscopy.

Materials and methods

This study was a sham-controlled, blind at three levels (participant, MR experimenter, data analysis conductor), randomized, crossover design. Each participant took part to two sessions: one combining fMRI with active tDCS and one with fMRI and sham tDCS. Order of the tDCS sessions was randomized with a Latin square (7 participants received active tDCS first and

sham tDCS second). Sessions were separated by 7 days to minimize potential carry-over tDCS effects.

Participants

We recruited 16 healthy adults. They provided written informed consent prior their participation. The local Institutional Review Board committee approved the study (2013-349). Participants were screened for general medical conditions, neurological and psychiatric conditions. Participants completed French versions of the Edinburgh Handedness Inventory. See Table 1 for participants' characteristics. One participant did not complete the study because of conflicting schedules and one participant had to be removed from the statistical analyses because of movement artifacts preventing analysis of MRI data. Data from 14 participants were thus entered in the analyses.

Insert Table 1 about here

Safety

We strictly adhere to international safety guidelines (Rossi et al, 2009). Participants also filled out side effects and mood questionnaires before and after each tDCS/fMRI session. See Table 3 for side effects and mood assessments.

tDCS/fMRI design

Participants were positioned in the scanner with the MR-compatible tDCS electrode headset. As illustrated in **Figure 1**, we (1) acquired an anatomical T1-weighted image, (2) collected pre-tDCS resting state BOLD images, (3) started the 30min stimulation session and simultaneously collected resting state BOLD images during 30min, and (4) collected post-tDCS resting state BOLD images immediately after the end of stimulation.

Insert Figure 1 about here

tDCS parameters

We used an MR-compatible DC stimulator (NeuroConn, GER) with 35cm² Ag/Cl electrodes. tDCS was delivered bilaterally to the DLPFC, with the anode over the left (F3) and cathode over the right (F4) DLPFC, located with the 10-20 international EEG system. Active tDCS was delivered at 1mA during 30min. Sham tDCS was also delivered during 30min with no current following standard procedures with ramp up and ramp down periods of 30sec (Gandiga et al., 2009). Participants and the MR experimenter filled a questionnaire on the stimulation conditions, active or sham, after each session to test the integrity of blinding. Sham and active tDCS were guessed correctly by twelve out of fourteen participants, with a confidence level of 53% determined on a visual analog scale. The MR experimenter (A.H-B) had minimal interaction with the participants and remained fully blind with a confidence level of 100% until interpretation of the results.

fMRI parameters and preprocessing

Anatomical MRI data were acquired with a Philips 3T Achieva (Best, Netherlands) scanner with a MPRAGE sequence (T1-weighted; TR= 8.2 ms, TE= 3.7 ms, FoV= 250 mm, flip angle = 8°, 256×256 matrix, 180 slices/volume, slice thickness = 3.5 mm, no gap). Pre-tDCS and post- tDCS resting state BOLD images were acquired during 5min (TR= 3000 ms, TE= 30 ms, FoV= 224 x 224 x 140 mm, flip angle = 70°, 64 x 64 imaging matrix, dynamic scans = 100, voxel size = 3.5 x 3.5 x 3.5 mm, slice thickness = 3.5 mm, no gap). Online BOLD images were acquired during 30min (TR= 3000 ms, TE= 30 ms, FoV= 224 x 224 x 140 mm, flip angle = 70°, 64 x64 matrix, dynamic scans = 600, voxel size = 3.5 x 3.5 x 3.5 mm, slice thickness = 1 mm, no gap).

Anatomical data were skull-stripped using FreeSurfer 5.3 with CBrain (Evans et al., 2014). The fMRI datasets were preprocessed and analyzed using AFNI

(Cox, 1996). For the offline acquisition, we analyzed pre- and post-stimulation fMRI images with AFNI using a standard preprocessing pipeline. First, the images were de-obliques and we removed the 3 first TRs. Subsequently, we proceeded with other preprocessing steps including despiking, time-shifting, head motion correction, registration to MNI coordinates using linear registration, smoothing to 6mm FWHM Gaussian blur and band-pass filtering between 0.01 and 0.1 Hz. For the online acquisition, we completed preprocessing of the EPI images acquired during stimulation with the same pipeline except we removed the 10 first and 10 last TRs to avoid the tDCS ramp-up and ramp-down effects and possible related artifacts.

We performed a seed-based approach to compute whole-brain correlation maps. We positioned the 5mm sphered seeds in the left and right DLPFCs. Coordinates for the DLPFCs ($\pm 35, 19, 47$) were determined by finding the mean DLPFC position on the anatomical MRI corresponding to the F3/F4 scalp positions, after the experimental procedures. To locate these correct positions on the anatomical MRI, we used the neuronavigation system comprised in the Nexstim NBS System 5 (Helsinki, FIN, which enables to perform neuronavigated administration of transcranial magnetic stimulation) and marked the coordinates of the area corresponding to F3/F4. These coordinates were normalized to MNI using the same transformation matrix as for the T1-weighted image and the final coordinates were moved to correctly place the seed.

Analyses

Functional connectivity

Averaged time courses were extracted from each seed for each participant and linear correlation coefficients between the seedtime series and the time courses for all other voxels in the brain were computed using the 3dfim+ AFNI command. Correlation coefficients were then transformed to z-values using the Fisher *r*-to-*z* transformation. We then used a factorial design for analysis

of variance (ANOVA) using AFNI command 3ANOVA3 with Stimulation (Active, Sham) as a between-group factor and Time (Pre-tDCS, Online-tDCS, Post-tDCS) as a within-group factor. Statistical significance of the interaction was determined by cluster-level inference using AFNI'S 3dClustSim function. For a cluster-forming threshold of a p -value of 0.01, the cluster size threshold was 83 voxels to keep the probability of getting a single false positive cluster at 0.05. We entered data in a repeated measures analysis of variance (repeated measures ANOVA) with Time (pre-tDCS, online, post-tDCS) and Stimulation (active, sham) as variables. To estimate if functional connectivity may vary in time during stimulation, we entered different portions of the online time period (after 5min of tDCS, after 10min, after 15min and after 20min) into a repeated measures ANOVA.

Results

Results from the repeated measures ANOVA combining all time points (pre-tDCS, online, post-tDCS) and stimulation conditions (active tDCS, sham tDCS) show a significant interaction between Time and Stimulation, with a cluster of 102 voxels in the left caudate nucleus (ANOVA peak; $x=-12$, $y=8$, $z=13$) and a cluster of 93 voxels in the left precuneus (ANOVA peak; $x=-9$, $y=-76$, $z=37$) (see **Figure 2**).

Results from the repeated measures ANOVA on all time points from the online time period show that the interaction was significant in each portion of the online time period (see **Figure 3A**) in the caudate nucleus. Functional connectivity with the left DLPFC seed was stronger during the last 10min, with a cluster of 75 voxels significant at $p = 0.01$ (see **Table 2** and **Figure 3B**). Results were not significant in separate online time periods for the cluster in the left precuneus. Functional connectivity between the left DLPFC seed and left striatum was not significant in the post-tDCS timepoint in the active tDCS condition (cluster of 63 voxels). However, this was significant in the sham tDCS condition (cluster of 84 voxels). Importantly, results from the repeated

measures ANOVA show that functional connectivity was not significantly different in the pre-tDCS measurement between active and sham tDCS (cluster of 43 voxels).

Insert Table 2 and Figure 3 about here

In regards to safety, we administered a standardized side effect form and a 16-item visual analog scale questionnaire on mood before and after each tDCS/fMRI session. All side effects reported are listed in Table 3. There were no significant differences between active and sham tDCS sessions in the number and intensity of reported side effects (Paired samples t test, $p = 0.111$) nor in mood (Paired samples t test, $p = 0.397$).

Discussion

In this study, we have found that a single, mild (1 mA) dose of anodal tDCS over the left DLPFC coupled with cathodal tDCS over the right DLPFC induced significant changes in functional connectivity compared to sham tDCS. Specifically, connectivity between the left DLPFC and the left striatal region, including the caudate nucleus and putamen, was increased when comparing before stimulation and during active stimulation periods. In the sham stimulation condition, there were no significant changes in functional connectivity when comparing before stimulation and during sham stimulation periods. This suggests that there was no difference between baseline conditions and that active tDCS impacted corticostriatal hemodynamic metabolism.

We also have found that functional connectivity between the left DLPFC and the left putamen was significantly decreased when comparing online and post-tDCS time periods within the active tDCS condition. This suggests that excitatory effects of active tDCS on corticostriatal pathways described previously are short-lived and swiftly normalized after the end of stimulation.

Overall, these results suggest that 1mA tDCS applied to the DLPFCs has mild excitatory effects over the prefrontal region and its main direct outputs.

Additional results from this study are important to discuss. Indeed, functional connectivity between the left DLPFC and striatum was increased when comparing online and post-tDCS time periods in the sham tDCS condition. Although this result is counterintuitive, it may suggest that active tDCS suppresses normal corticostriatal activity, possibly related to default-mode activity patterns. However, a significant caveat in this hypothesis is that this effect would have been also observed *during* stimulation, in the online time period. Since the acquisition period is of significant time, it is also probable that movement artefacts have participated in this effect. In this regard, the study design may be optimized in the future works to prevent similar outputs.

Taken together, these results support previous works that have shown that tDCS applied to the prefrontal cortex increased prefrontal network connectivity (Weber et al, 2014; Keeser et al, 2011; Peña-Gòmez et al, 2012) within prefrontal networks and/or in regions distal to the electrodes. Although the stimulation parameters (e.g., 1.5-2.0 mA and 15-30min) and electrode localization (e.g., bilateral DLPFC montage or DLPFC-supraorbital area montage) slightly differed in between studies, active tDCS significantly modulated functional connectivity in the default mode and fronto-parietal networks (Keeser et al, 2011), right DLPFC and ACC (Weber et al, 2014), and anticorrelated network (Peña-Gòmez et al, 2012). In a similar study, Polania and colleagues (2012) have demonstrated that tDCS delivered over the primary motor cortex increases corticostriatal functional connectivity. This result also suggests that stimulation of the cortex may impact corticostriatal activity and possibly entail effects over subcortical targets. All of the aforementioned results were obtained with resting state fMRI measurements collected before and after stimulation. In our online experimental design, results were significant when comparing pre-tDCS and online stimulation

measurements in the active tDCS condition, and failed to reach significance in the post-tDCS measurements. This is of particular interest as it may be a demonstration of the short latency for the effect of tDCS at 1mA. On the other hand, it would be warranted to directly compare various current intensities (e.g., ranging 0.5-2 mA) and stimulation time (e.g., ranging 15-30min) within the same experimental design; this could help determine the minimal neurophysiological and/or behavioural threshold for the effects of prefrontal tDCS. This electrode montage has been mostly used in several studies demonstrating behavioral and clinical effects of repeated sessions of tDCS and has demonstrated interesting potential in neurophysiological modulation in previous works (Hone-Blanchet et al., 2016). Taken together, these results suggest that investigation of online prefrontal tDCS with a more robust statistical power is important in the perspective of characterizing its therapeutic potential.

Disclosures

This work was supported by the National Sciences and Engineering Research Council of Canada Grant No. 402629-2011 to SF. SF is supported by the Canada Research Chair in Cognitive Neuroplasticity. A H-B is supported by a Fonds de Recherche en Santé du Québec doctoral award. The authors have declared that no conflict of interest exists.

Acknowledgements

We would like to thank J. Leblond for his advice on statistical analysis.

References

Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Boggio, P. S., et al. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(1), 96–101.

Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., et al. (2013). The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383.

Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research, an International Journal*, 29(3), 162–173.

Hone-Blanchet, A., Edden, R. A., & Fecteau, S. (2016). Online Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Real Time on Human Prefrontal and Striatal Metabolites. *Biological Psychiatry*, 80(6), 432–438.

Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2472–2480.

Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., et al. (2011). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, 31(43), 15284–15293.

Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85 Pt 3, 948–960.

Peña-Gómez, C., Sala-Lonch, R., Junqué, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargalló, N., et al. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation*, 5(3), 252–263.

Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2011). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2499–2508.

Sherif, T., Rioux, P., Rousseau, M.-E., Kassis, N., Beck, N., Adalat, R., et al. (2014). CBRAIN: a web-based, distributed computing platform for collaborative neuroimaging research. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8, 54.

Weber, M. J., Messing, S. B., Rao, H., Detre, J. A., & Thompson-Schill, S. L. (2014). Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: A tDCS-fMRI study. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3673–3686.

Tables

Table 1. Participants' characteristics.

Participant No.	Age, Years	Sex	Handedness ^a
1	23	F	70
2	31	M	-38.5 (left-handed)
3	21	F	100
4	35	F	80
5	27	M	100
6	23	F	75
7	26	F	-75 (left-handed)
8	22	F	71.4
9	23	F	100
10	21	M	84.2
11	24	M	100
12	31	M	83.3
13	32	F	100
14	27	F	100

^a Scores on the Edinburgh Handedness Inventory.

Table 2. Functional connectivity scores of the left DLPFC with left striatum. Resting-state functional connectivity Fisher transform z-scores with standard error means (\pm SEM).

	Sham tDCS	Active tDCS
Pre-tDCS	0.2669 \pm 0.0546	0.2451 \pm 0.0428
Online 25min (all time points)	0.2258 \pm 0.0391	0.3108 \pm 0.0467
Last 20min	0.2267 \pm 0.0405	0.3473 \pm 0.0570
Last 15min	0.2194 \pm 0.0477	0.3408 \pm 0.0634
Last 10min	0.2508 \pm 0.0609	0.3753 \pm 0.0621
Post-tDCS	0.4273 \pm 0.0676	0.1974 \pm 0.0344

Table 3. Side effects reported by participants at each tDCS/fMRI session ^a

Participant No.	Sham tDCS	Active tDCS
3	Trouble concentrating (mild)	Sleepiness (mild)
6	Sleepiness (mild)	
7	Trouble concentrating (mild)	Scalp pain (mild)
8		Trouble concentrating (mild)
9	Trouble concentrating (mild)	Sleepiness (mild)
11	Scalp pain (mild)	
12		Headache (mild)

^a Side effects were rated as absent, mild, moderate, or severe.

Figure legends

Figure 1: Experimental timeline.

Following the acquisition of a T₁-weighted anatomical image, we acquired 5min of resting state fMRI (pre-tDCS). Then, we started delivering active or sham tDCS to the DLPFC with the anode electrode over the left DLPFC and the cathode electrode over the right DLPFC. We obtained 25min of resting-state fMRI During active and sham tDCS, starting 5min after the start of stimulation. Immediately after stimulation, we acquired another 5min of resting state fMRI (post-tDCS).

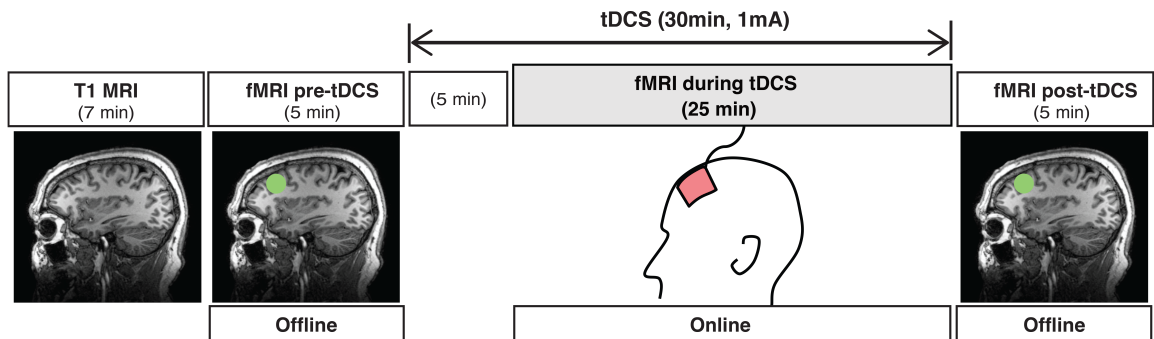


Figure 2: Brain maps illustrating left DLPFC functional connectivity activation patterns.

Brain maps were thresholded at $p < 0.05$ with a minimum cluster size of 83 voxels. MNI coordinates are displayed. Color legend represents intensity of connectivity.

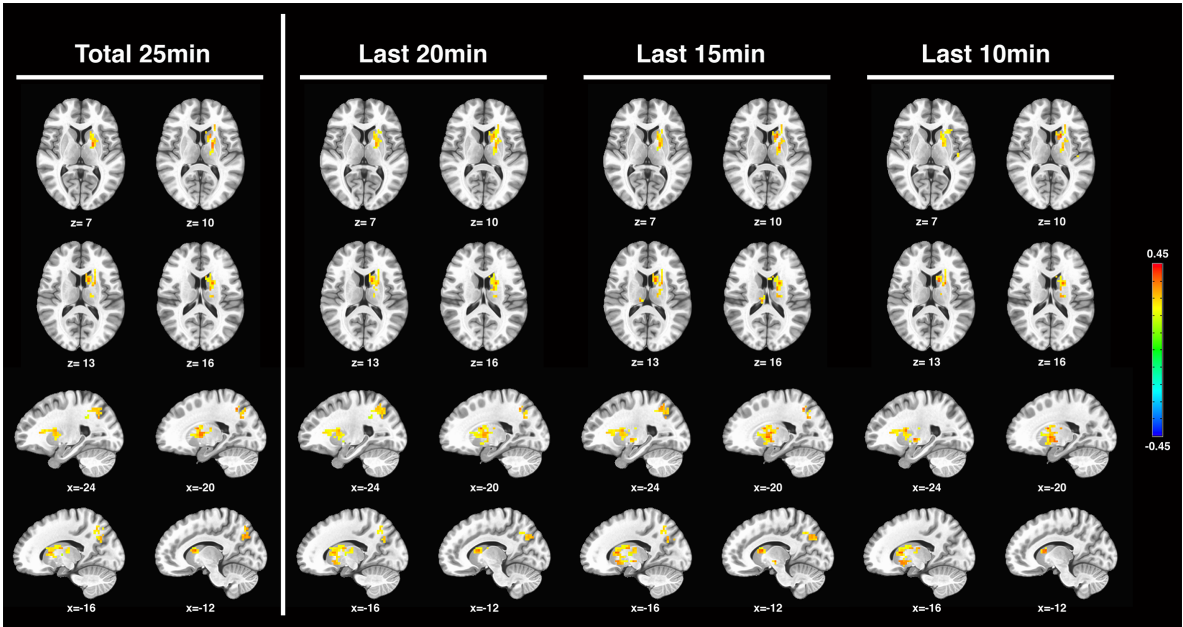
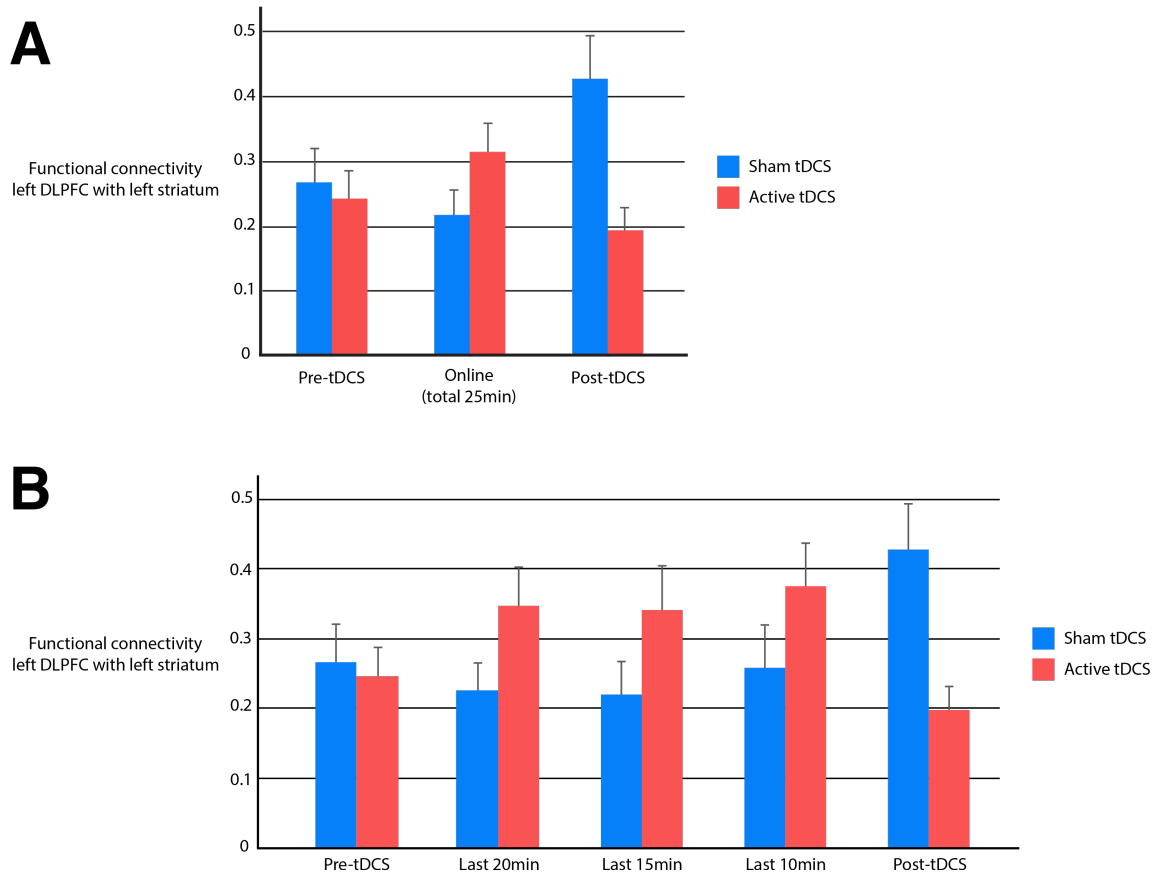


Figure 3: Graphs of functional connectivity between the left DLPFC and left striatum.

A) Results from the ANOVA comparing pre-tDCS, online and post-tDCS for sham (blue) and active (red) tDCS. Data points represent Fisher transform z-scores taken from significant ANOVAs. Error bars represent standard error means.

B) Results from the ANOVAs comparing pre-tDCS, online at 3 timepoints (last 20min, last 15min, last10min), and post-tDCS for sham (blue) and active (red) tDCS.



4 Chapitre 4 : Étude 3

Étude 3

Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces anxiety symptoms, drug cravings, and elevates ¹H-MRS brain metabolites: a case report.

Hone-Blanchet, A., Mondino, M., Fecteau, S. (2017) *Brain Stimulation* (accepté).

Résumé : La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique de stimulation cérébrale non-invasive utilisée pour diminuer le craving dans le trouble lié à une substance. Ce rapport clinique présente un patient dépendant à plusieurs substances et présentant des symptômes d'anxiété. Nous avons administré la rTMS, pendant 5 sessions quotidiennes consécutives, au cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). Nous avons mesuré les niveaux de craving, d'anxiété et de dépression avant et après chaque session de rTMS. Nous avons aussi mesuré la concentration de métabolites dans le DLPFC, striatum et cortex cingulaire, à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique. Les résultats cliniques démontrent une diminution du craving, d'anxiété et dépression. Les résultats neurophysiologiques démontrent une augmentation de la concentration de N-acétylaspartate (NAA) et de Glx (Glutamate + Glutamine) dans le DLPFC, striatum et cortex cingulaire. Ces résultats suggèrent que l'effet excitateur dans la circuiterie corticostriatale pourrait expliquer les bénéfices cliniques de la rTMS.

Title: Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces anxiety symptoms, drug cravings, and elevates ¹H-MRS brain metabolites: a case report.

Keywords: Substance use disorder, rTMS, MRS, DLPFC, striatum, ACC, Glx

Authors:

HONE-BLANCHET Antoine, MSc, MONDINO Marine, PhD, FECTEAU Shirley, PhD.

Centre intégré universitaire en santé et services sociaux de la Capitale-Nationale, Faculté de médecine, Université Laval. 2325 rue de l'Université, Quebec City, QC, Canada, G1V 0A6.

Correspondence should be addressed to shirley.fecteau@fmed.ulaval.ca; 1-418-656-2131

Dear Editor,

We report a case study on the clinical use of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in a 19-year-old male with treatment refractory substance use disorder and comorbid anxiety and depressive symptoms. He chronically used cocaine, heroin, marijuana and non-prescribed benzodiazepines. He experienced three alcohol-induced losses of consciousness in the past year. He was following pharmacological intervention with trazodone (50mg) and naltrexone (50mg) and had been admitted as inpatient on several occasions, however treatments provided limited effects. The objective was to reduce his symptoms of substance use disorders, anxiety and depression with a 5-day 1Hz rTMS regimen targeting the right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC). We chose the right dlPFC as previous studies reported positive effects on symptoms of anxiety [1], depression [2] and substance use disorders [3] and hypothesized that stimulation of the dlPFC may enhance glutamate transmission in the corticostriatal pathways, thus modulating the GABA/Glu balance within the basal ganglia [3]. This may in turn promote dopamine release in the mesocortical pathways and, reduce symptoms of substance use disorders. We thus assessed symptoms with clinical questionnaires as well as levels of Glutamate+Glutamine (Glx), GABA and NAA in the right dlPFC, anterior cingulate cortex (ACC) and striatum with ¹H-magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS).

The patient provided written consent prior to this experimental treatment. Six days before the treatment, he had been consuming cocaine, marijuana and had an alcohol-induced loss of consciousness. On Day 1, prior to the rTMS regimen, he was characterized as *severe* at the Drug Use Disorder Identification Test (35/44 scores) and the Drug Abuse Screening Test (10/10 scores). rTMS was delivered once daily on five successive days (**Figure 1A**) using the Nexstim NBS System 5 (Nexstim Inc., Helsinki) and a figure-of-eight coil. Each rTMS session consisted of delivering 600 pulses at 1Hz over the

right dlPFC, anatomically localized on his MRI scan with neuronavigation, at an intensity of 120% of his resting motor threshold (rMT)[4]. rMT was defined as the minimum single pulse TMS intensity required to induce a motor-evoked potential in the contralateral first dorsal interosseus muscle greater than 50 μ V peak-to-peak amplitude on more than 5 out of 10 consecutive trials while the target muscle was at rest. rMT was determined at each session. He completed a side effects questionnaire before and after each session and reported only mild sleepiness and drowsiness.

Clinical assessment. The patient completed the Desire for Drugs Questionnaire before and after each rTMS session. He reported lower craving levels at all but the first rTMS sessions (**Figure 1B**). He completed the Obsessive Compulsive Drug Use Scale (OCDUS) and the Depression Anxiety Stress Scale (DASS) before, immediately after and 3 months after the rTMS regimen. At the OCDUS, level of obsession and compulsion decreased after rTMS and further decreased 3 months after rTMS. At the DASS, depressive symptoms decreased after rTMS to reach *normal*. This effect maintained 3 months after rTMS. Anxiety level changed from *moderate* to *mild* after rTMS, and then to *normal* 3 months after rTMS. Stress levels remained mild. During this 3-month period, the patient received no additional treatments. He was then followed at another mental health institution, where he received several treatments prior to this rTMS intervention, and has been on withdrawal medications. Reportedly, the patient had stopped using substances during the 3-month period. However, he started using drugs again occasionally 14 weeks after the rTMS intervention. In sum, these results concur with reported clinical effects of 1Hz rTMS over the right dlPFC in patients with substance use disorders [3], major depression [2], and anxiety [1].

Neural assessment. Each MRI session included a T₁-weighted anatomical scan and three MRS scans in the right dlPFC, striatum, and ACC (**Figure**

1C). rTMS elevated Glx levels in the right dIPFC, striatum and ACC, and NAA levels in the right dIPFC and striatum. These results support effects of rTMS on neural metabolites [5-6]. It is possible that rTMS over the dIPFC elevated glutamatergic transmission through corticostriatal pathways and this could explain alleviation of craving and depressive symptoms. rTMS also elevated prefrontal and striatal NAA levels, a marker of neuronal metabolism, possibly through stimulation of cortical neurons. Finally, GABA levels remained unchanged (**Figure 1D**).

This work provides new evidence of the clinical effects of rTMS in substance use disorders, anxiety and depression as well as neural mechanisms that may underlie these effects. Such cases are important to report, as patients with substance use disorders often present unique profiles with neuropsychiatric comorbidities. These results warrant for a thorough and statistically robust investigation of the effects of rTMS in individuals with comorbid anxiety and substance use disorders.

Financial Disclosures

The authors have declared that no conflict of interest exists. This work was supported by a Canada Institutes of Health Research grant to S. Fecteau. A. Hone-Blanchet is supported by scholarship from the Fonds de Recherche en Santé du Québec. M. Mondino is supported by a scholarship from Canada Institutes of Health Research. S. Fecteau is supported by the Canada Research Chair in Cognitive Neuroplasticity. We thank Richard A Edden for the MEGA PRESS acquisition sequence. We have obtained ethical approval for the realization of the study.

References

[1] Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, Hyatt CJ, Hallion LS, Tolin DF. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016;209(3):222–8.

[2] George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(5):507–16.

[3] Hone-Blanchet A, Ciraulo DA, Pascual-Leone A, Fecteau S. Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;59:184–200.

[4] Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, Hodges P, Ridding M, Rothwell J. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clin Neurophysiol* 2012;123(9):1698–704.

[5] Michael N, Gössling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003;17(11):2462–8.

[6] Zheng H, Zhang L, Li L, Liu P, Gao J, Liu X. High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young patients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1189–95.

Figure legend

Figure 1: Experimental timeline, clinical and neurophysiological ^1H -MRS results.

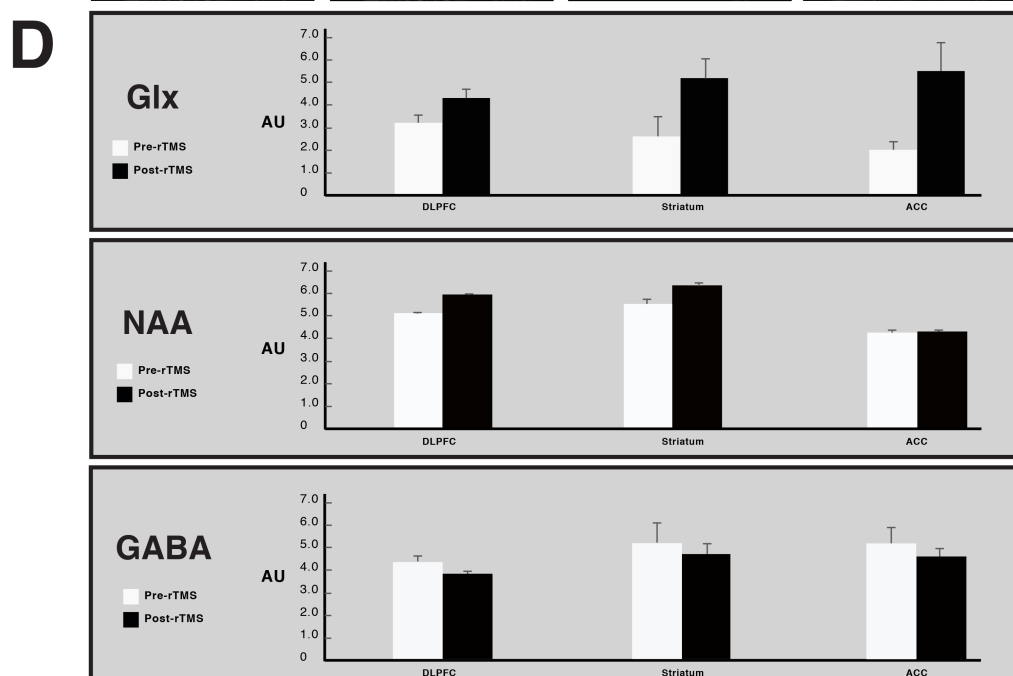
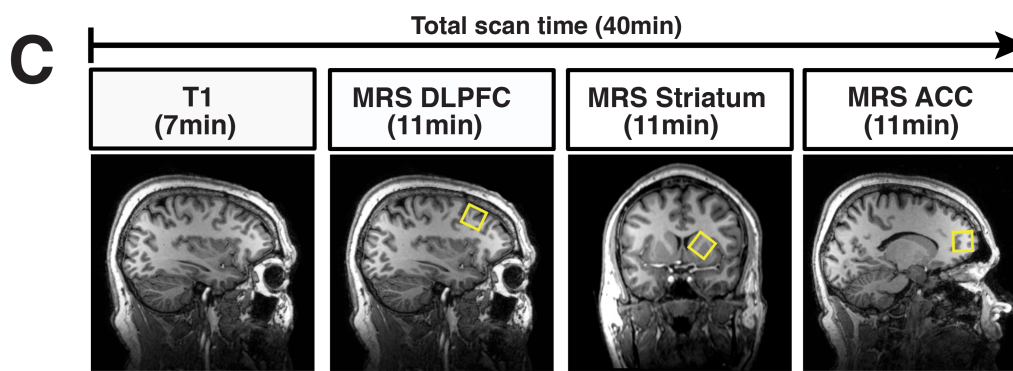
(A) Timeline of MRI examination and rTMS administration periods. (B) Clinical results in the OCDUS, DASS and DDQ. (C) Timeline of both MRI examination periods. ^1H -MRS scans were obtained in the same order in a $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$ voxel, using the MEGA-PRESS acquisition sequence on a Philips 3T Achieva scanner (Philips Inc., Eindhoven). (C) Glx, NAA and GABA concentration levels, relative to each voxel shown in B. White bars represents pre-rTMS results and black bars represent post-rTMS results. Metabolite levels were obtained with Tarquin and are presented in Tarquin arbitrary units (AU) and error bars represent Cramer-Rao Lower Bounds (CRLBs).

A

DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5	DAY 6
MRI/MRS					MRI/MRS
Craving scale	Craving scale	Craving scale	Craving scale	Craving scale	
rTMS session	rTMS session	rTMS session	rTMS session	rTMS session	
Craving scale	Craving scale	Craving scale	Craving scale	Craving scale	

B

		DAY 1	DAY 5	3-mth follow-up		
OCDUS	Compulsion	21	20	14		
	Obsession	16	12	5		
DASS	Stress	19	16	18		
	Depression	16	6	5		
	Anxiety	14	10	2		
DDQ		DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
	Desire & Intention	-12	16	9	1	10
	Negative Reinforcement	-2	5	-1	2	-1
	Control	15	-2	0	-1	0



5 Discussion générale

Les techniques de stimulation cérébrale non invasive comme la tDCS et la rTMS ont été étudiées dans plusieurs contextes expérimentaux, qu'ils soient fondamentaux ou cliniques. Malgré des résultats intéressants au niveau cognitif et une efficacité clinique prometteuse, leurs mécanismes d'action neurobiologiques ne sont pas encore établis. Cette thèse visait à éclaircir les mécanismes d'action de la tDCS et de la rTMS de par l'utilisation de la MRS et de l'IRMf. Les travaux présentés dans cette thèse permettent également d'identifier certains de ces mécanismes quant à leur potentiel effet thérapeutique chez les personnes souffrant du trouble lié aux substances, tel que démontré dans plusieurs études (voir Annexe 1; Hone-Blanchet et al., 2015a). Finalement, nos résultats démontrent que les techniques d'imagerie par IRM permettent de contribuer, à l'aide de plusieurs mesures, à la caractérisation des effets de la stimulation cérébrale.

5.1 Discussion des résultats de l'étude 1

Notre première étude expérimentale s'est centrée sur l'étude des mécanismes d'action en temps réel de la tDCS à l'aide de la ¹H-MRS. Cette étude randomisée, contrôlée par placebo, effectuée chez les sujets sains nous a permis de déterminer comment la tDCS influence le métabolisme de base du cerveau et certains systèmes de neurotransmission, lorsqu'elle est administrée à faible dose (1 mA) au niveau du DLPFC. Nos résultats démontrent une élévation ponctuelle de la concentration de NAA au niveau du DLPFC gauche, soit directement sous l'anode, et de la concentration de Glx au niveau du striatum gauche, pendant la période de tDCS active comparativement à la tDCS placebo. Immédiatement après la période de tDCS, la concentration de NAA était normalisée et aucun changement significatif sur la concentration de Glx n'a été observé. De plus, la concentration de GABA est demeurée inchangée pendant et après la tDCS

active ou placebo. Ces résultats suggèrent plusieurs effets neurophysiologiques intéressants de la tDCS.

Premièrement, ces résultats suggèrent que la tDCS active a un effet rapide sur les neurones localisés directement sous l'anode, étant donné l'élévation de la concentration de NAA dès la première mesure en MRS. De plus, cet effet semble être de courte durée étant donné la normalisation de la concentration de NAA lors de la mesure effectuée après la période de stimulation. Cette élévation ponctuelle de NAA pendant la tDCS active suppose une augmentation du métabolisme de base des neurones préfrontaux. En effet, le NAA est un marqueur du métabolisme de base du cerveau, étant donné son exclusivité aux cellules du système nerveux central et la puissance de son signal en spectroscopie. Par exemple, l'élévation de NAA est observable lors de l'administration de psychostimulants (Kronenberg et al., 2008; Wiguna et al., 2012). À l'inverse, une diminution de NAA est fréquemment observée dans de multiples conditions neuropsychiatriques (dépendances, Magalhaes, 2005; dépression, Gruber et al., 2003; Hasler & van der Veen, 2007; schizophrénie, Mondino et al., 2013; Steen et al., 2005). Ainsi, la modulation du NAA observée pendant la tDCS suggère donc une augmentation transitoire du métabolisme neuronal du DLPFC.

Deuxièmement, ces résultats suggèrent que la tDCS peut avoir un effet sur les structures sous-jacentes au site de stimulation. En effet, les changements observés au niveau du striatum ipsilatéral à la région stimulée supposent que la stimulation du DLPFC a permis une modulation de l'activité dans la circuiterie corticostriatale. Les connexions corticostriatales étant largement glutamatergiques (Haber, 2016; Haber & Knutson, 2009), une élévation de la concentration de Glx au niveau de la région striatale pourrait traduire une augmentation de la libération de glutamate des neurones corticaux. Ce résultat est fort intéressant en ce sens qu'il supporte l'idée que l'augmentation du métabolisme neuronal sous l'anode, exprimé par l'augmentation du NAA dans le DLPFC, aurait eu comme effet de favoriser la libération de glutamate dans les voies corticostriatales. Au sens plus large, ce

résultat confirme que la tDCS, lorsqu'appliquée au-delà d'une certaine période de temps, peut influencer la neurotransmission. Contrairement à la TMS, la tDCS ne provoque pas de potentiels d'action, mais vient plutôt moduler le seuil d'atteinte du potentiel d'action par la modulation de la polarisation membranaire (Nitsche & Paulus, 2001).

Nos résultats sont en accord avec certains résultats de la littérature. En effet, l'étude de Clark et collègues (2012) démontre une augmentation du NAA et du Glx sous l'anode localisée sur le cortex pariétal droit, après une période de tDCS de 30 min à 2 mA. Comparativement à notre étude, la plus grande intensité du courant pourrait avoir permis un effet excitateur de plus grande magnitude, ce qui expliquerait que cet effet soit toujours mesurable après la période de tDCS. Dans une autre étude, Rango et collègues (2005) ont démontré que la tDCS anodique (15 min, 1.5mA) permet d'élever la concentration de ml, un osmolyte particulièrement impliqué dans le métabolisme des phospholipides. Ceci suggère également un effet ponctuel de la tDCS anodique sur le métabolisme cellulaire de la région cérébrale sous l'anode. Le rôle du ml comme marqueur du métabolisme glial est de plus en plus disputé ; en effet, sa concentration est peut-être plus importante dans les astrocytes, mais il est tout aussi présent dans les neurones (Rae, 2014). Ceci laisse supposer que les effets de la stimulation cérébrale ne seraient pas exclusifs aux neurones et à la neurotransmission.

À l'aide d'une technique similaire, mais utilisant un autre atome de résonance que le proton ^1H comme signature chimique, la 31-phosphore MRS (^{31}P -MRS), Binkofski et collègues (2011) ont démontré que la tDCS anodique appliquée à M1 stimulait le métabolisme du glucose. Toujours en ^{31}P -MRS, Rae et collègues (2013) ont démontré que la tDCS anodique appliquée au DLPFC gauche provoquait une augmentation du pH sous l'électrode. De plus, ils ont observé une augmentation significative de consommation et de synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Les observations de ces travaux témoignent d'une élévation significative de l'activité cellulaire sous l'anode, qui dure près de 30 min suivant la fin de la

période de stimulation. Ainsi, ces résultats supportent ceux obtenus dans l'étude 1 de cette thèse à l'aide d'autres indices métaboliques (Binkofski et al., 2011; Rae et al., 2013).

D'autres travaux dans la littérature ont démontré des résultats différents quoique complémentaires à ceux que nous avons observés. Ainsi, Stagg et collègues (2009; 2011) ont démontré qu'une session de tDCS (10 min, 1mA) appliquée à M1 permet de diminuer la concentration de GABA sous l'anode, et de Glx et GABA sous la cathode. Ces résultats sont intéressants en ce sens qu'ils démontrent effectivement l'effet excitateur de l'anode et inhibiteur de la cathode, mais uniquement par la diminution des composantes GABAergique et glutamatergique, respectivement. Ces résultats supportent ceux de l'étude 1, en ce sens que les mesures effectuées sous l'anode suggèrent un effet excitateur de celle-ci. Pour expliquer la réduction de GABA sous la cathode, les auteurs suggèrent que la réduction de la concentration de glutamate réduise le rythme de régulation de GAD-67, une enzyme facilitant la décarboxylation du glutamate en GABA (Stagg et al., 2009). Les auteurs suggèrent également que d'autres mécanismes de régulation entre Glx et GABA pourraient être à l'origine de ces résultats, mais supposent néanmoins que l'effet de la tDCS, anodique ou cathodique, soit principalement GABAergique. Dans une autre étude, Kim et collègues (2014) ont observé un phénomène similaire, soit une diminution de la concentration de GABA sous l'anode lors de l'administration de tDCS (15 min, 1.5mA) sur M1. Ils n'ont toutefois pas mesuré de changements de GABA sous la cathode (Kim et al., 2014). Ces études suggèrent des mécanismes de la tDCS différents de ceux que nous avons observés dans l'étude 1 de cette thèse. Cela dit, il importe de mentionner que ces travaux ont mesuré les effets de la tDCS appliquée à M1, dans un voxel localisé dans M1. De plus, le montage d'électrode dans ces études (anode sur M1/cathode sur la région supraorbitale controlatérale et vice-versa) est très différent de celui employé dans l'étude 1. Enfin, il importe de mentionner que dans les travaux décrits ci-haut, les acquisitions en MRS ont été effectuées avant puis

après la session de tDCS, et non pas *pendant* comme dans l'étude 1. Ces différences méthodologiques pourraient être à l'origine de ces disparités dans les résultats obtenus.

5.1.1 Limitations de l'étude 1

Plusieurs limitations techniques et méthodologiques sont à considérer dans l'interprétation des résultats décrits ci-haut. Premièrement, il est important de noter que les paramètres de stimulation utilisés (30 min, 1mA) diffèrent de ceux utilisés dans la plupart des études ayant démontré les effets comportementaux et cliniques de la tDCS chez les patients souffrant du trouble lié à une substance. En effet, ces études utilisent fréquemment une intensité du courant supérieure (1.5-2mA) pendant plusieurs sessions rapprochées (10-30 sessions) (pour revue, Hone-Blanchet et al., 2015a). Comme discuté plus haut, il est possible qu'une intensité du courant plus élevée ait provoqué des effets plus marqués au niveau du DLPFC et/ou une plus longue durée de ces effets. Cela dit, il est important de mentionner qu'il est présentement impossible d'utiliser un courant de plus de 1 mA à l'intérieur de l'IRM. Ainsi, cette limitation était imposée par l'appareil utilisé.

La méthodologie employée dans cette étude comprend également quelques limitations dont il convient de discuter. La première consiste en le fait qu'aucune mesure de MRS n'a été prise avant la période de tDCS. Compte tenu de notre devis expérimental, nous avons jugé que de soumettre les sujets à une session de tDCS placebo, randomisée, à double insu, et d'effectuer des comparaisons intrasujets permettait d'éviter la nécessité d'effectuer une mesure avant la tDCS. En second lieu, aucune mesure n'a été prise après la tDCS dans le striatum. Compte tenu du temps requis pour obtenir une mesure de MRS pour chaque voxel d'intérêt (environ 11 min), du temps total de chaque examen par IRM (environ 50min) et de notre objectif principal de mesurer les effets de la tDCS *pendant* la période de stimulation, nous avons jugé préférable d'obtenir une mesure post-tDCS dans le DLPFC par rapport au striatum. Ce choix méthodologique a été pris dans le but

primordial de caractériser les effets de la tDCS dans la région stimulée. Finalement, nous n'avons pas effectué de mesures du côté droit du cerveau, là où était localisée la cathode. Ceci aurait permis de tracer un portrait plus complet des effets de la tDCS et de comparer nos résultats à ceux de la littérature en ce sens (Stagg et al., 2009; 2011; Kim et al., 2014). Par contre, encore une fois, le temps demandé pour chaque mesure pendant l'examen par IRM ne nous permettait pas d'effectuer les mesures des deux côtés du cerveau. Ainsi, nous avons choisi le côté de l'anode afin d'évaluer les effets « excitateurs » de la tDCS. Il importe de mentionner que ces limitations ou choix méthodologiques seraient importants à investiguer dans le cadre de futures études impliquant la tDCS et la MRS.

Finalement, il est essentiel de mentionner les limitations inhérentes aux mesures obtenues en MRS. Premièrement, la latence des mesures constitue une limite lors de l'observation d'un phénomène comme celui de l'effet de la stimulation cérébrale *pendant* l'examen en IRM. Ainsi, à l'intérieur d'une prise de mesure, il n'est pas possible de déterminer l'évolution du phénomène observé (c.-à-d. l'élévation de NAA ou de Glx). Par exemple, nous pouvons postuler que la normalisation des niveaux de NAA observée *directement après* la tDCS est probablement graduelle, tel qu'observé en excitabilité corticale (Nitsche et al., 2001), pendant le cours de la prise de mesure pour ce voxel d'intérêt. Or dans le cas présent, il est impossible d'en déterminer exactement le décours temporel. Le développement de séquences d'acquisition plus rapides permettra éventuellement de pallier à ce défaut. En second lieu, il est important de considérer la nature des mesures obtenues avec la MRS. Ainsi, la fréquence de résonance de certaines molécules constitue une signature chimique qui permet d'obtenir leur niveau de concentration à l'intérieur d'un voxel donné. Cela dit, l'état dans lequel se trouvent ces molécules peut varier considérablement. Le GABA, par exemple, peut se trouver dans la fente synaptique ou lié à un récepteur postsynaptique, dans une vésicule du neurone présynaptique, dans une cellule gliale ou conscrit au sein d'une macromolécule. Dans les trois derniers

cas, le GABA mesuré en MRS ne participe pas à la neurotransmission GABAergique mais remplit des fonctions autres que celles pour lesquelles nous mesurons sa concentration (voir Figure 20). Dans le même ordre d'idée, les résultats concernant le Glx doivent être interprétés avec prudence. En effet, la glutamine et le glutamate ont des rôles métaboliques connexes, l'un participant à la synthèse de l'autre, mais uniquement le glutamate remplit la fonction de neurotransmetteur dans l'indice Glx. Il en va de même pour le NAA et NAA-G (N-acétylaspartylglutamate) (Rae, 2014; Stagg et al., 2011). Encore une fois, le perfectionnement des séquences d'acquisition spectroscopiques et des scanners IRM à très haut champ magnétique pourront permettre de différencier le signal de ces différentes molécules et d'augmenter la précision de la mesure obtenue. En guise d'exemple, l'IRM à 7T permet de différencier facilement le glutamate de la glutamine et donne ainsi la juste valeur du glutamate, en plus d'améliorer la résolution pour les métabolites habituels (p. ex. Thakkar et al., 2017).

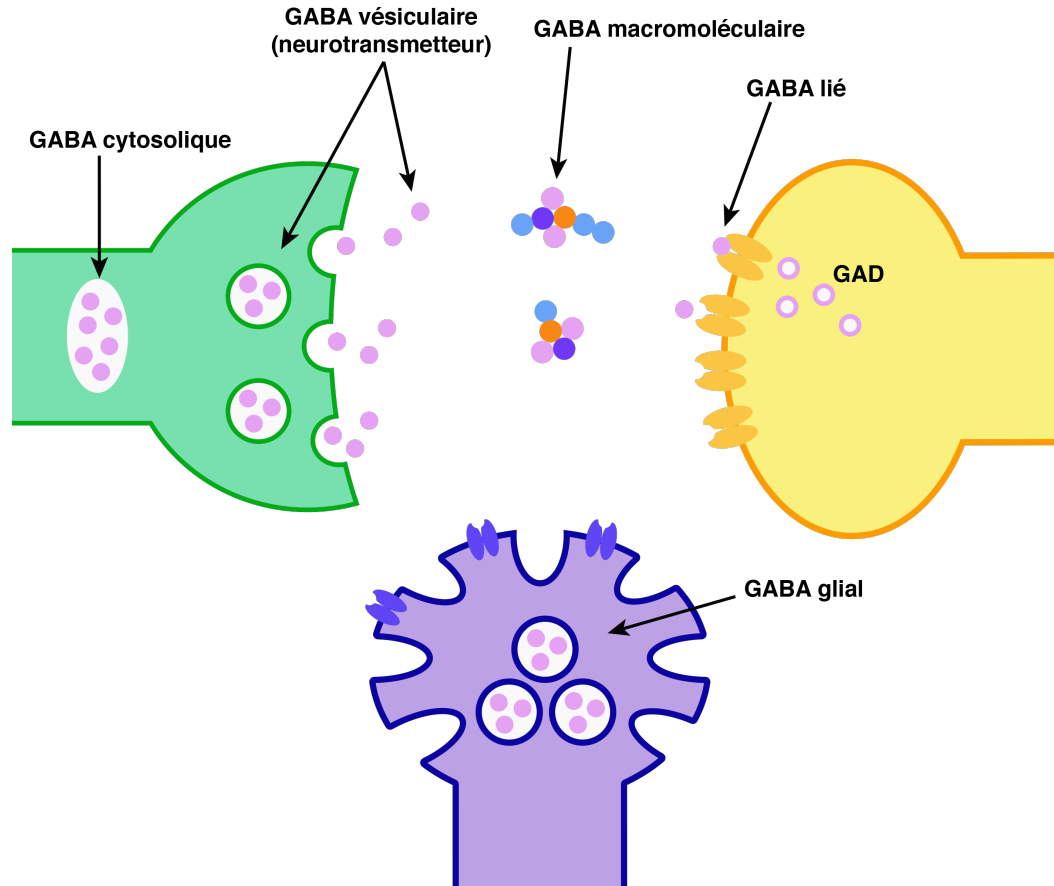


Figure 20. Schéma représentant les principales contributions neurochimiques au signal obtenu en MRS du cerveau. Dans cet exemple, le GABA peut être vésiculaire et lié à un récepteur, donc participant à la neurotransmission. Par contre, il peut aussi être cytosolique, glial, et faire partie d'une macromolécule ; il participe toujours au signal perçu en MRS.

5.2 Discussion des résultats de l'étude 2

La deuxième étude expérimentale présentée dans cette thèse a recréé le protocole de l'étude 1, en combinant cette fois la tDCS et l'IRMf en temps réel. Cette étude randomisée, contrôlée par placebo, effectuée chez les sujets sains nous a permis de déterminer comment la tDCS peut moduler de façon transitoire la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC et certaines structures sous-corticales en niveau de base, et ce, pendant la période de stimulation. Les résultats obtenus démontrent que la tDCS permet de moduler la connectivité fonctionnelle du DLPFC vers la région striatale. En effet, malgré que les comparaisons a posteriori entre les conditions de tDCS

active et de tDCS placebo ne soient pas significatives pendant puis après la période de stimulation, les comparaisons entre les trois temps de mesure suggèrent des différences importantes. Ainsi, les voies corticostriatales reliant le DLPFC gauche et la région striatale gauche représentent le seul circuit dans lequel la connectivité fonctionnelle a été modulée significativement.

De prime abord, les résultats démontrent qu'il n'y a pas de différence significative au premier temps de mesure, pré-tDCS, ce qui suggère une bonne condition contrôle et peu de variations intrasujets entre les deux examens. Pendant la période de stimulation d'une durée de 30min, les analyses a posteriori ne démontrent pas de changements significatifs entre la tDCS active et la tDCS placebo. Cela dit, au sein de la condition tDCS active, les analyses démontrent des changements significatifs 1) entre la période pré-tDCS et pendant la tDCS, ainsi que 2) entre la période pendant la tDCS et la période post-tDCS. Premièrement, entre la période pré-tDCS et pendant la tDCS, il y a une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC gauche, là où était placée l'anode, et le noyau caudé gauche. Cette augmentation de connectivité dans la circuiterie corticostriatale suggère donc une augmentation due à l'activité hémodynamique de ce circuit pendant la période de stimulation. Ce résultat s'inscrit bien dans la littérature à ce sujet, alors que Polania et collègues (2012) ont démontré l'augmentation de la connectivité fonctionnelle corticostriatale après l'administration de tDCS anodique à M1. Les résultats de Weber et collègues (2014) démontrent une augmentation de la connectivité entre le DLPFC droit, sur lequel était située l'anode, et l'ACC du côté droit, suggérant également un effet sous-cortical de la tDCS. Dans ce cas, les auteurs soulignent également une tendance non significative dans le striatum (Weber et al., 2014).

En deuxième lieu, entre la période pendant la tDCS et la période post-tDCS, les résultats démontrent une diminution significative de la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC gauche et le noyau caudé et putamen gauches. Le putamen est l'autre noyau composant le striatum dorsal avec le noyau caudé. Malgré que les fibres corticostriatales vers le putamen soient

régulièrement associées au contrôle moteur, le putamen est tout autant innervé par les fibres dopaminergiques du mésencéphale et par les fibres glutamatergiques du cortex. Ce résultat suggère que l'effet de la tDCS sur la connectivité fonctionnelle dans la circuiterie corticostriatale est de courte durée et se normalise rapidement après la période de stimulation. Finalement, il n'y a pas de différence significative entre la période pré-tDCS et la période post-tDCS, ce qui semble confirmer les observations décrites ci-haut, soit que la tDCS anodique administrée au DLPFC gauche permet une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans la région striatale, laquelle se normalise au niveau de base mesuré en pré-tDCS.

Dans les mesures effectuées au sein de la condition tDCS placebo, certains résultats doivent également être mentionnés. Ainsi, il n'y a pas de différence significative entre la période pré-tDCS et pendant la tDCS. Ceci suggère une absence d'effet de la condition placebo sur le signal BOLD, tel qu'attendu. Par contre, entre la période pendant la tDCS et la période post-tDCS, il y a une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC gauche et la région striatale, soit dans le noyau caudé et le putamen. Cette augmentation est aussi significative entre le DLPFC gauche et le noyau caudé uniquement, entre les périodes pré-tDCS et post-tDCS, ce qui suggère que cette modulation dans la connectivité fonctionnelle n'apparaît que lors de la période post-tDCS placebo. Ce résultat contrintuitif est contraire à nos hypothèses et difficile à expliquer. Il pourrait suggérer que la tDCS active supprime une activité normale entre le DLPFC et le striatum dorsal, au profit d'autres réseaux. Hypothétiquement, cet effet perdurerait quelque temps après la période de stimulation, étant donné qu'il n'a pas été observé dans la condition active post-tDCS. Cela dit, cet effet hypothétique aurait également été observé pendant la période de tDCS dans la condition placebo, ce qui n'est pas le cas. Il est aussi possible, étant donné la longueur de la période d'acquisition en IRM (50 min) et l'immobilité demandée aux sujets, que des mouvements non volontaires aient participé à cet effet, ce qui pourrait expliquer le recrutement du putamen. Or, dans ce cas, il n'y a pas

d'activité significativement plus élevée dans le cortex moteur primaire ou les aires motrices associatives, ce qui limite cette possibilité. Il est nécessaire d'ajouter que peu d'études ont observé le décours temporel du cerveau en niveau de base pendant une période aussi longue que celle réalisée dans l'étude 2.

Plusieurs travaux ayant étudié l'effet de la tDCS en niveau de base (*resting state*) et son effet sur les principaux circuits du cerveau au repos (*resting state networks*) relatent des modulations dans ces circuits, principalement le circuit par défaut (DMN), le circuit exécutif (CEN) et le circuit de la saillance (SN). Ce dernier est d'intérêt particulier puisqu'il recrute certaines régions du cortex préfrontal ainsi que le noyau caudé et les noyaux dopaminergiques du mésencéphale (Menon, 2011). Certains travaux avancent que ce circuit calque les voies cortico-striato-thalamiques glutamatergiques (Peters et al., 2016). En tenant les résultats de l'étude 1 en considération, il est possible que les résultats discutés ici reflètent la modulation du circuit de la saillance, ou d'une partie de celui-ci, par la tDCS (voir Figures 21 et 22).

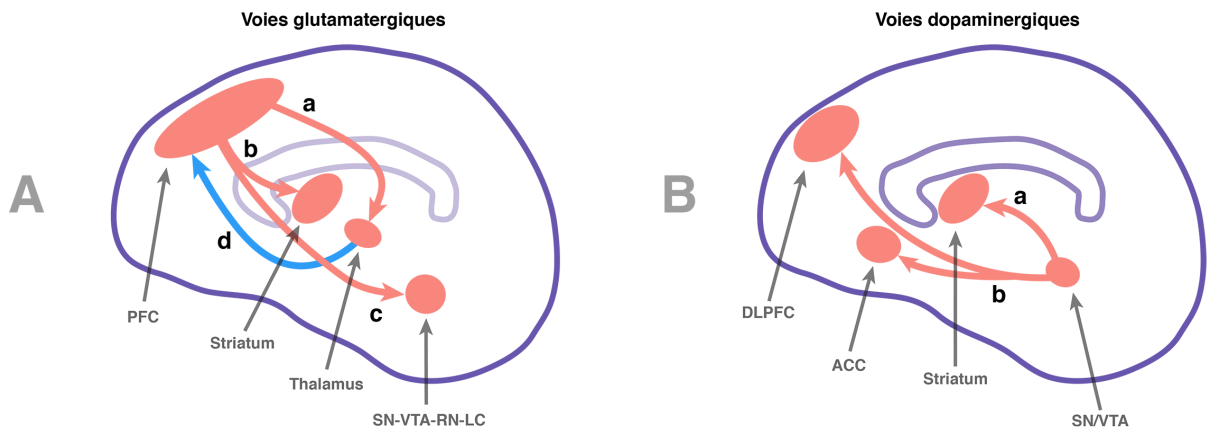


Figure 21. Schémas des principales voies glutamatergiques et dopaminergiques du cerveau humain. (A) Les voies glutamatergiques principales incluent les voies (a) cortico-thalamiques, (b) les voies cortico-striatales, (c) cortico-nucléaires et (d) thalamo-corticales. (B) Les voies dopaminergiques principales incluent (a) la voie mésolimbique et (b) la voie mésocorticale (SN, substance noire; VTA; aire tegmentale ventrale; RN, noyau du raphé; LC, locus coeruleus).

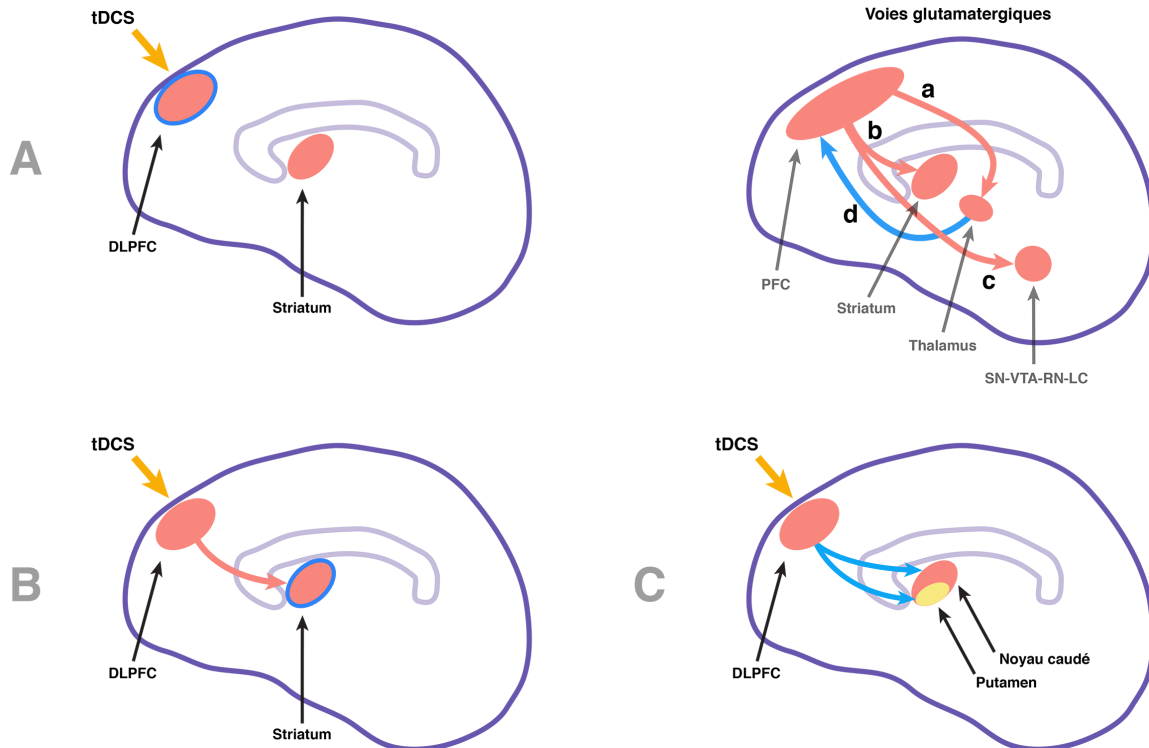


Figure 22. Résumé des résultats obtenus dans les études 1 et 2. L'administration de tDCS anodique à 1mA sur le DLPFC gauche pendant 30min a permis l'augmentation de NAA dans le DLPFC gauche (A) et de Glx dans striatum gauche (B), suggérant un effet excitateur dans les voies corticostriatale. Ce même protocole a permis l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC gauche et le striatum gauche, incluant le noyau caudé et le putamen (C), suggérant également un effet excitateur des voies corticostriatales. En haut à gauche, un rappel des principales voies glutamatergiques du cerveau humain (SN, substance noire; VTA; aire tegmentale ventrale; RN, noyau du raphé; LC, locus coeruleus).

5.2.1 Limitations de l'étude 2

Hormis les limitations inhérentes à la tDCS décrites dans l'étude 1, quelques limitations additionnelles sont à mentionner par rapport à cette étude-ci. En premier lieu, il est important d'indiquer que les séries de données de deux sujets ont dû être supprimées des analyses étant donné la présence de multiples artéfacts de mouvement. En effet, l'absence totale de mouvements est requise lors de l'acquisition d'images afin de préserver leur qualité. Étant donné le long temps d'acquisition en IRMf pendant l'administration de tDCS, plusieurs sujets ont bougé pendant l'examen ce qui a diminué le nombre de séries de données obtenues au final. Ainsi,

l'échantillon final obtenu était considérablement réduit (N=13). Il serait intéressant de répliquer cette étude avec un plus grand nombre de sujets. Dans cette perspective, il serait plus convenable de diminuer le temps d'acquisition ou de séparer la séquence en plusieurs acquisitions uniformes.

En deuxième lieu, il est nécessaire de souligner la limitation inhérente au niveau de base en IRMf. Malgré que l'acquisition en pré-tDCS ait été non significative dans les deux conditions de tDCS, il est possible que des fluctuations spontanées lors de l'acquisition pendant la tDCS aient participé aux effets inhérents à la tDCS ou neutralisé ceux-ci. Ainsi, il pourrait être intéressant de façonner une étude similaire contrôlée par une tâche (*task-based fMRI*). Une tâche visuomotrice par exemple pourrait engager les régions visuelle et motrice du cortex pendant la stimulation active et placebo. Ceci permettrait de contrôler l'activation de ces régions, de contrôler l'état de veille des sujets et de favoriser l'analyse de contrastes entre les conditions active et placebo.

5.3 Discussion des résultats de l'étude 3

La troisième étude expérimentale présentée décrit l'utilisation de la rTMS chez un patient souffrant du trouble lié aux substances (dépendant à plusieurs substances) afin de diminuer le craving et les symptômes associés au trouble. Nous avons également utilisé la MRS, avant et après le traitement expérimental, afin d'investiguer les effets neurobiologiques de la rTMS administrée à 1 Hz au DLPFC droit pendant cinq sessions quotidiennes consécutives. Cette étude démontre que l'application de rTMS en sessions répétées permet de diminuer divers symptômes et de moduler l'activité de plusieurs systèmes de neurotransmission, dont ceux modulés avec la tDCS dans l'étude 1.

Au niveau clinique, nos résultats démontrent premièrement une diminution du craving, mesurée par le *Desire for Drugs Questionnaire* (DDQ) avant puis après chaque période de stimulation. Les scores sur le DDQ

démontrent que le craving était diminué après chaque session de rTMS sauf la première qui semble avoir augmenté le craving. Ce résultat est important à souligner, car malgré de nombreux résultats dans la littérature suggérant la diminution de craving avec la rTMS, certains ont également observé le contraire après une seule session (Rose et al., 2011). Ceci suggère que dans des cas plus sévères, plusieurs sessions de rTMS sont essentielles pour obtenir un effet significatif. Deuxièmement, nous avons administré le *Obsessive Compulsive Drug Use Scale* (OCDUS) ainsi que le *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS) avant le traitement expérimental, directement après, puis trois mois après. L'OCDUS permet de cerner les composantes compulsives et obsessionnelles dans les comportements liés à la consommation de substances, alors que le DASS évalue les facteurs de stress et les éléments dépressifs et anxieux dans le comportement général. Pour les deux échelles, les résultats démontrent une légère diminution de sévérité directement après la série de sessions de rTMS, mais beaucoup plus importante trois mois après. Le seul sous-facteur demeuré inchangé est celui du stress dans le DASS.

Dans la littérature, les études ayant utilisé les mêmes paramètres de rTMS pour diminuer le craving sont relativement rares. En effet, seules les études de Hayashi et collaborateurs (2013) et de De Ridder et collaborateurs (2011) ont utilisé la rTMS 1Hz pour diminuer le craving. Dans l'étude de cas de De Ridder et collaborateurs (2011), l'administration de 15 sessions de rTMS a permis de diminuer le craving pour l'alcool pendant 12 semaines avant que la patiente ne rechute puis devienne non-répondante aux sessions de rTMS ultérieures. Dans l'étude de Hayashi et collaborateurs (2013), ces paramètres de rTMS n'ont pas permis de diminuer significativement le craving pour la cigarette (Hayashi et al., 2013). Cela dit, ces paramètres ont été utilisés dans des études cherchant à diminuer les symptômes d'anxiété. En effet, l'étude récente de Diefenbach et collègues (2016) démontre une diminution significative de symptômes d'anxiété généralisée et une plus grande rémission de symptômes avec ces paramètres. Il est possible que ce

type de stimulation ait permis de diminuer le niveau d'anxiété du patient de l'étude 3, ce qui pourrait avoir favorisé la diminution du niveau de craving.

Au niveau neurophysiologique, nos résultats démontrent que la rTMS augmente les niveaux de NAA et de Glx dans le premier voxel localisé dans le DLPFC droit, soit directement sous la localisation du stimulateur. Ceci suggère que la rTMS a eu un effet excitateur sur la région stimulée. En effet, comme décrit précédemment, une concentration plus élevée de NAA suggère une augmentation du métabolisme neuronal. L'augmentation de Glx supporte également l'idée d'un effet excitateur à long terme. En effet, cette élévation pourrait traduire une augmentation de la transmission glutamatergique générale, suivant l'administration répétée de rTMS. Ceci pourrait également signifier, au niveau métabolique, une augmentation de la concentration de glutamate dans les astrocytes, les principaux acteurs dans la recapture du glutamate. En effet, ils contiennent environ 10 % du glutamate cortical, mais pourraient en emmagasiner plus lors de périodes de plus grande stimulation métabolique (Hyder et al., 2006). Hypothétiquement, ce résultat pourrait également signifier une augmentation de la concentration de glutamine dans les neurones présynaptiques, ce qui pourrait traduire une augmentation dans la synthèse de glutamate ou le stockage de glutamate présynaptique.

Dans le deuxième voxel d'intérêt localisé au niveau du striatum droit (ipsilatéral à la région ciblée par la rTMS), nos résultats démontrent également une augmentation dans les concentrations de NAA et de Glx. Ceci suggère que l'administration répétée de rTMS pourrait élever de façon relativement durable le métabolisme neuronal au sein de structures sous-corticales telles que la région striatale. Ceci suggère aussi, similairement aux résultats obtenus avec la tDCS dans l'étude 1 chez les sujets sains, que l'administration répétée de rTMS au niveau du cortex préfrontal pourrait provoquer une modulation dans la transmission glutamatergique au niveau des structures sous-corticales. Ainsi, l'élévation de Glx dans le striatum

pourrait être due à une augmentation de la libération de glutamate dans les voies corticostriatales.

Finalement, dans le troisième voxel d'intérêt localisé sur l'ACC, nos résultats démontrent que la rTMS augmente significativement la concentration de Glx. Étant donné les connexions réciproques entre l'ACC et les autres sections du cortex préfrontal (Barbas, 2000; Fuster, 2001), ce résultat suggère une augmentation de la transmission glutamatergique reliée à celle observée dans le DLPFC sous le stimulateur. Outre ses connexions avec le cortex préfrontal, l'ACC partage également beaucoup de connexions réciproques avec les ganglions de la base, dont le noyau accumbens et les neurones dopaminergiques du mésencéphale (Bush et al., 2000; Hayden & Platt, 2008). Ainsi, il est possible que les effets de la rTMS observés dans le striatum aient aussi participé à cette élévation de Glx dans l'ACC, via la modulation de la balance Glu/GABA et/ou de la transmission dopaminergique au sein des ganglions de la base.

En dernier lieu, nos résultats démontrent que l'administration de rTMS n'a pas provoqué de changements dans la concentration de GABA dans les trois voxels d'intérêts. Cela dit, les résultats suggèrent une tendance de diminution du GABA dans les trois voxels; en particulier dans celui du DLPFC. Ceci constitue une piste intéressante pour une étude ultérieure avec plusieurs patients et une puissance statistique plus importante. En effet, la diminution de la concentration de GABA dans le cortex ou le striatum pourrait signifier que l'effet excitateur de la stimulation n'est pas exclusif à la transmission glutamatergique. Dans la littérature, l'étude de Stagg et collègues (2009) supporte cette hypothèse, alors que l'administration de cTBS sur M1 a mené à une augmentation de la concentration de GABA, mais pas de Glx, sous le stimulateur. La cTBS provoque des effets inhibiteurs considérables, mais son fonctionnement n'est pas si différent de la rTMS. Stagg et collaborateurs (2009) suggèrent ainsi que l'effet principal de la stimulation serait de moduler l'inhibition et ainsi les concentrations de GABA.

Les résultats décrits ci-haut cadrent bien parmi ceux dans la littérature sur les effets de la rTMS. Parmi les seules études qui ont combiné la rTMS et la MRS, celle de Michael et collègues (2003) démontre que la rTMS (20 min, 20 Hz) appliquée au DLPFC permet d'élever la concentration de Glx dans le DLPFC et l'ACC, après une seule ou cinq sessions quotidiennes consécutives chez des sujets sains. Les auteurs proposent que la grande densité de neurones glutamatergiques dans le cortex préfrontal du cerveau humain facilite son excitabilité et les changements métaboliques observés avec la MRS. De plus, les auteurs proposent que les importantes connexions réciproques entre le DLPFC et l'ACC puissent expliquer l'augmentation de Glx dans l'ACC. Dans une autre étude, Zheng et collègues (2010) ont démontré que l'administration de 20 sessions de rTMS (15 Hz) permet d'augmenter le niveau de ml dans le DLPFC et de normaliser sa concentration chez des dépressifs comparativement à des sujets sains, suggérant encore une fois une augmentation du métabolisme neuronal et glial dans la région stimulée. Finalement, l'étude de Lange et collègues (2016) démontre une augmentation de Glx sous le stimulateur dans le DLPFC suivant une session de rTMS (10Hz) comparée à la stimulation placebo chez des patients atteints de schizophrénie.

Finalement, quelques travaux effectués en PET (*positron emission tomography*) supportent également nos résultats et suggèrent que la rTMS pourrait moduler d'autres systèmes de neurotransmetteurs que ceux identifiés avec la MRS. En effet, les travaux de Strafella et collègues (2001; 2003) ont démontré que l'administration de rTMS à haute fréquence (10Hz) au cortex préfrontal induit la libération sous-corticale de dopamine. Ainsi, la stimulation du DLPFC gauche provoque une élévation de dopamine au niveau du noyau caudé ipsilatéral (Strafella et al., 2001). Ceci suggère que la stimulation du cortex préfrontal pourrait favoriser le relâchement de dopamine dans les ganglions de la base, via la stimulation des voies corticostriatales. L'excitation des terminaisons nigrostriatales pourrait également expliquer ce résultat. Dans une autre étude, Cho et Strafella (2009) ont démontré que la

rTMS appliquée au DLPFC peut aussi élever la concentration de dopamine dans l'ACC ainsi que la région orbitofrontale du cortex préfrontal. Dans ce cas, les auteurs suggèrent que la stimulation du DLPFC pourrait faciliter l'excitation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale via les projections glutamatergiques du cortex. En effet, certaines projections glutamatergiques du cortex innervent plusieurs noyaux du mésencéphale, dont l'aire tegmentale ventrale et la substance noire (Taber et al., 1995). La stimulation de ces neurones dopaminergiques pourrait donc favoriser le relâchement de dopamine vers l'ACC et l'OFC via les voies mésocorticales.

Ces résultats supportent ceux de l'étude 1 et de l'étude 2 en suggérant que le relâchement de dopamine dans le striatum et le cortex préfrontal dépend principalement de la stimulation des voies corticostriatales glutamatergiques par l'administration de la rTMS sur le DLPFC. D'une part, l'augmentation de Glx dans le DLPFC et le striatum pourrait refléter l'augmentation de la transmission glutamatergique du DLPFC vers le striatum, ce qui faciliterait l'excitation des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Strafella, 2003; Strafella et al., 2001). D'autre part, l'augmentation de Glx dans le DLPFC et l'ACC pourrait expliquer l'augmentation de la libération de dopamine dans l'ACC (Cho & Strafella, 2009)(voir Figures 23).

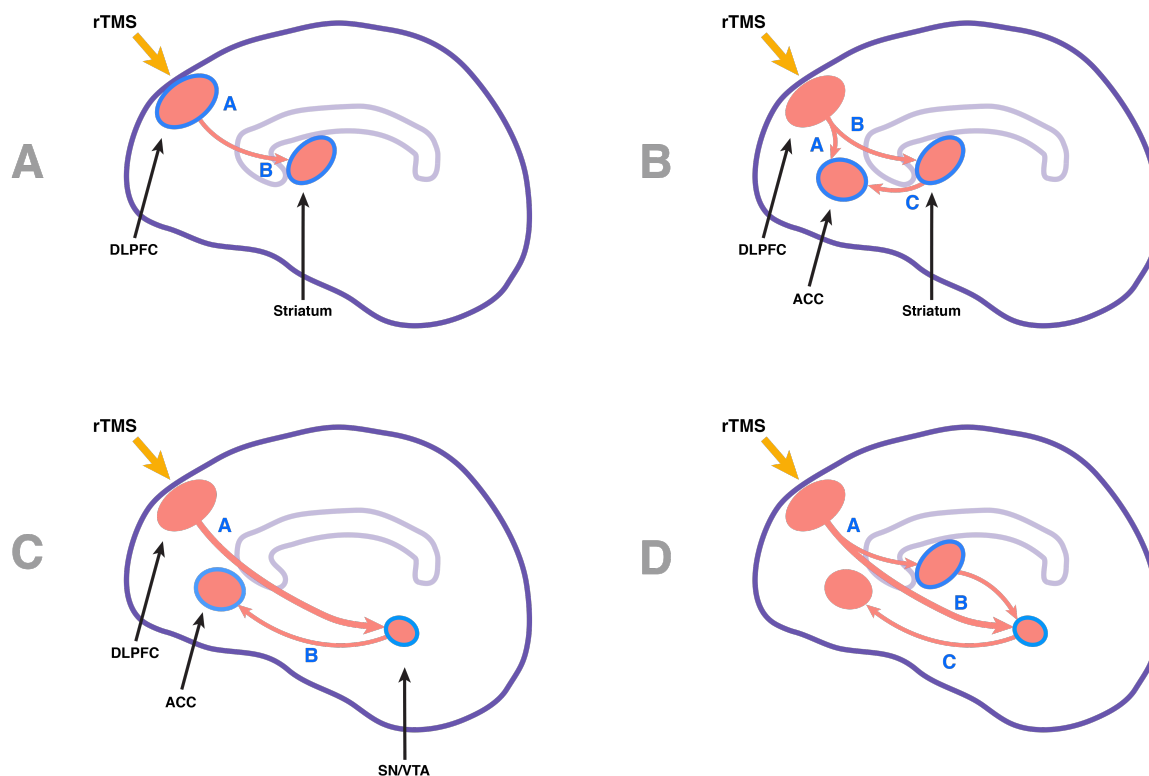


Figure 23. Illustration des résultats neurophysiologiques obtenus dans l'étude 3. L'administration de 5 sessions de rTMS au DLPFC droit a permis une élévation de NAA dans le DLPFC et striatum droits (A). Nous avons également observé une augmentation de Glx dans le striatum et l'ACC, suggérant un effet excitateur des voies corticostriatales (B). L'augmentation de Glx dans l'ACC pourrait être causée par les connexions réciproques avec le DLPFC et/ou le striatum. Il est également possible, selon d'autres résultats dans la littérature, que la stimulation indirecte de noyaux sous-corticaux participe à cette élévation de Glx dans l'ACC (C), favorisant une réponse plus généralisée à une stimulation locale du DLPFC (D).

5.3.1 Limitations

Quelques limitations sont à mentionner par rapport aux résultats de cette étude de cas. Premièrement, les paramètres de stimulation utilisés (5 sessions, 1 Hz) ne correspondent pas aux paramètres régulièrement utilisés pour diminuer efficacement le craving, mais bien à ceux utilisés pour diminuer les symptômes liés à l'anxiété (p. ex. Diefenbach et al., 2016). Comme décrites précédemment, seules les études de Hayashi et collaborateurs (2013) et de De Ridder et collaborateurs (2011) ont utilisé la rTMS 1Hz pour diminuer le craving. Dans l'étude de cas de De Ridder et collaborateurs (2011), la rTMS a permis de diminuer le craving pour l'alcool pendant

plusieurs semaines avant que la patiente ne rechute. Dans l'étude de Hayashi et collaborateurs (2013), ces paramètres de rTMS n'ont pas permis de diminuer significativement le craving pour la cigarette. Cela dit, étant donné que le patient présentait également des symptômes liés à l'anxiété, nous avons jugé préférable et plus sécuritaire d'administrer la rTMS à basse fréquence.

Il y a également quelques limitations à discuter dans la perspective d'interpréter les résultats d'une étude de cas. Premièrement, il est évident que cette étude n'a pas la puissance statistique d'un échantillon complet pour supporter les données obtenues. Comme mentionnée précédemment, la réplication de cette étude avec un échantillon statistiquement valable serait intéressante. Cela dit, il convient de souligner le fait que ce cas clinique était particulier ; par ses différentes manifestations diagnostiques et par la résistance aux traitements précédents, d'où l'intérêt de l'aborder en étude de cas unique. En effet, le patient était dépendant à une vaste gamme de substances (c.-à-d. cocaïne, opiacés, alcool, marijuana et benzodiazépines), il avait subi trois pertes de conscience induites par l'alcool au courant de la dernière année et présentait des symptômes anxieux. Deuxièmement, il pourrait être argumenté que ce patient n'a pas été comparé à un sujet contrôle. Plusieurs raisons justifient l'absence de condition contrôle dans cette étude. Premièrement, nous n'avons pas un deuxième patient répondant aux mêmes critères diagnostiques à inclure dans une condition contrôle. De plus, administrer la rTMS placebo à ce deuxième sujet aurait été éthiquement discutable étant donné qu'il s'agit d'un traitement expérimental. De plus, il aurait été tout autant discutable d'administrer la rTMS active à un sujet sain, et les différences neurophysiologiques de base entre sujets sains et patients souffrant de dépendances auraient grandement limité la comparaison des résultats obtenus. Nous avons jugé que dans ce cas précis, comparer les effets cliniques et neurophysiologiques de la rTMS dans un devis intrasujet était suffisant et éthiquement responsable tant dans l'intérêt du patient que dans l'intérêt de l'étude des mécanismes de la rTMS.

5.4 Explication des résultats dans la perspective du trouble lié à une substance

À la lumière des résultats discutés précédemment, il est intéressant d'entrevoir la perspective d'utiliser la tDCS et la rTMS comme outils thérapeutiques dans le cas du trouble lié à une substance. En résumé, nous avons démontré que la tDCS administrée au cortex préfrontal permet de moduler ponctuellement le métabolisme préfrontal, la transmission glutamatergique corticostriatale et la connectivité fonctionnelle de la circuiterie corticostriatale, dans des régions apparentées au circuit de la saillance chez les sujets sains. Nous avons aussi démontré que la rTMS administrée en sessions répétées au cortex préfrontal permet de moduler le métabolisme préfrontal et la transmission glutamatergique dans les aires préfrontales et le striatum chez un patient en plus de diminuer le craving et le niveau d'anxiété.

Comme décrits précédemment, plusieurs résultats suggèrent l'efficacité thérapeutique de la tDCS administrée au DLPFC pour réduire le craving dans les dépendances à une gamme importante de substances (pour revue, voir Annexe 1). Les résultats de nos études combinant la tDCS à l'IRM démontrent une modulation de la concentration de NAA dans le DLPFC ainsi qu'une augmentation Glx dans le striatum, et une augmentation de la connectivité fonctionnelle corticostriatale. Alors que des études supplémentaires sont nécessaires pour bien démontrer l'effet de la tDCS sur les structures sous-corticales, nos résultats suggèrent que la tDCS, à sa plus faible dose, est assez puissante pour moduler transitoirement la transmission corticostriatale. La question est à savoir si la tDCS administrée au DLPFC serait assez puissante pour potentiellement stimuler les neurones dopaminergiques du mésencéphale et favoriser le relâchement de dopamine, ce qui a toutefois été démontré chez l'animal (Taber & Fibiger, 1993; Tanaka et al., 2013).

Outre l'importance de la question dopaminergique dans les dépendances, la modulation de la transmission glutamatergique est toute aussi centrale à cette condition. En effet, il a été suggéré que les symptômes de sevrage et le craving soient d'abord causés par un déséquilibre homéostatique du glutamate extracellulaire au niveau du noyau accumbens, ce qui causerait le dérèglement de la régulation préfrontale de la circuiterie corticostriatale (Bauer et al., 2013; Kalivas, 2009). Plusieurs travaux proposent spécifiquement de cibler cette circuiterie, et ce, à l'aide de plusieurs techniques, dont la stimulation profonde (*deep-brain stimulation*) et de nouveaux oligomères aux propriétés allostériques (Kravitz et al., 2015). Quelques études ont d'ailleurs démontré que l'administration de n-acétylcystéine, un composé permettant la régulation de la cystine, du glutathione et ainsi, du glutamate glial extracellulaire, permet de diminuer les comportements de recherche de substance et le craving (pour revue, Berk et al., 2013; Deepmala et al., 2015), de normaliser la concentration de glutamate cortical (Schmaal et al., 2012) et la connectivité fonctionnelle corticostriatale (Froeliger et al., 2015). Dans cette même ligne de pensée, si l'administration de tDCS permet effectivement l'augmentation du relâchement de glutamate vers le striatum, ceci pourrait participer à régulariser la balance glutamatergique au sein du noyau accumbens (striatum ventral) et ainsi expliquer la diminution transitoire du craving. Les résultats en IRMf supportent également cette ligne de pensée. Ainsi, chez les sujets sains, la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal et la région striatale permet de prédire le niveau d'impulsivité (Hampton et al., 2017) et de sensibilité à la récompense (Hamann et al., 2014). De plus, de nombreux résultats démontrent une diminution dans la connectivité fonctionnelle frontostriatale chez les patients dépendants (cocaïne, Hu et al., 2015; nicotine, Yuan et al., 2016; alcool, Forbes et al., 2014). Certains résultats démontrent que l'administration de rTMS au DLPFC permet d'augmenter la connectivité fonctionnelle dans ce circuit et de diminuer la sévérité de symptômes dépressifs (Kang et al., 2016). Ceci rejoint particulièrement les

résultats de l'étude 2, alors que nous avons démontré une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans les voies corticostriatales pendant la tDCS active.

Ensuite, il est essentiel de mentionner les mécanismes directement reliés à la stimulation du cortex préfrontal par lesquels la tDCS pourrait diminuer le craving. En effet, une multitude de travaux suggèrent qu'une diminution du contrôle cognitif serait à l'origine de la perte de contrôle par rapport au craving, comportements de recherche de drogue et la vulnérabilité à la rechute (Bechara, 2005; Volkow et al., 2010; 2011). Ce contrôle cognitif serait directement relié au fonctionnement neurologique du DLPFC et de l'ACC. Ces régions sont particulièrement affectées dans la pathologie des dépendances, comme démontré par plusieurs travaux en IRM anatomique (Brody et al., 2004), MRS (Mon et al., 2012; Salo et al., 2011; Yang et al., 2009; Yücel et al., 2007) et IRMf (Brody et al., 2007; Hu et al., 2015; Ma et al., 2011; Ma et al., 2015)(pour revue, voir Moeller et al., 2016). Plusieurs travaux ont également démontré que la régulation du contrôle inhibiteur dépend de l'intégrité des voies frontostriatales (pour revue, Feil et al., 2010) et particulièrement du contrôle glutamatergique sur la dopamine striatale (Gleich et al., 2015; Lorenz et al., 2015). Parallèlement, une multitude de travaux ont démontré les effets neurocognitifs de la tDCS lorsqu'appliquée au DLPFC (voir Chapitre 1). Le cortex préfrontal étant une région singulièrement importante dans plusieurs processus cognitifs, il est possible que la diminution de craving suivant l'administration de tDCS au DLPFC soit due en partie à l'élévation du fonctionnement basal de cette région. Il est probable que ceci puisse dépendre d'élévation de la neurotransmission ou de modulations de variables métaboliques, tel que suggéré dans nos études 1 et 2.

De façon similaire pour la rTMS, plusieurs études ont démontré son efficacité dans la diminution de symptômes dans une gamme importante de conditions neuropsychiatriques, dont le trouble lié à une substance. Les résultats de notre étude 3 démontrent une modulation de la concentration de

Glx dans le DLPFC, le striatum et l'ACC, ainsi qu'une augmentation de NAA dans le DLPFC et le striatum. Ces résultats suggèrent que la rTMS à basse fréquence, lorsqu'administrée de façon répétée permet d'induire des modulations importantes qui traduisent un effet excitateur. La possibilité d'obtenir un effet sur la transmission glutamatergique dans le striatum et l'ACC, juxtaposée aux résultats obtenus en PET décrits précédemment (Cho & Strafella, 2009), suggèrent que la stimulation du cortex pourrait moduler la neurotransmission dans diverses cibles sous-corticales. Ceci est particulièrement intéressant en regard des effets cliniques de la rTMS dans le trouble lié aux substances ; favoriser le relâchement de dopamine dans la région striatale et l'ACC pourrait, hypothétiquement, substituer temporairement l'effet de la substance et ponctuellement diminuer le craving. Dans ce cas, l'effet clinique de l'administration de stimulation cérébrale pourrait être vu comme un remplacement de la substance, une alternative clinique utilisée dans plusieurs types de dépendances (p. ex. tabagisme, héroïne, psychostimulants). Une autre perspective sur ses bénéfices thérapeutiques serait celle décrite ci-haut dans le cas de la tDCS. La rTMS, permettant une stimulation plus forte du DLPFC, pourrait hypothétiquement favoriser un meilleur contrôle cognitif pendant les épisodes de craving. Ceci a été largement suggéré dans la littérature portant sur ses effets neurocognitifs (voir Chapitre 1). Finalement, il n'est pas exclu qu'une combinaison de ces deux types d'effets neurophysiologiques soit à l'origine de la diminution du craving avec la rTMS (voir Figure 24).

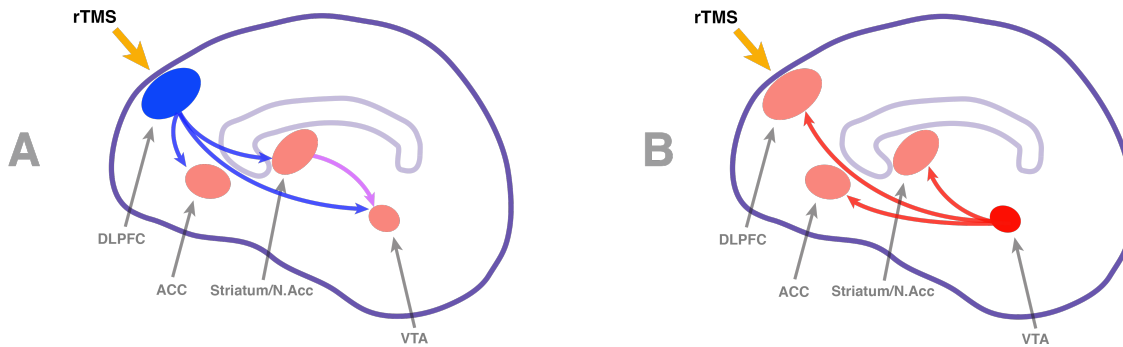


Figure 24. Résumé des effets neurophysiologiques obtenus dans l'étude 3. (A) Les effets de la rTMS semblent calquer la circuiterie glutamatergique (en bleu). (B) Un effet excitateur hypothétique sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale pourrait contribuer aux effets observés dans l'étude 3, via les voies dopaminergiques (en rouge).

Outre le cortex préfrontal et les voies dopaminergiques, d'autres structures sont étudiées dans l'optique de diminuer les symptômes du trouble lié à une substance par la stimulation cérébrale. En effet, l'insula est de plus en plus identifiée comme une structure critique dans le développement et la maintenance des dépendances. Cette région du sulcus latéral intègre des informations sensorielles, motrices, cognitives et viscérales grâce à ses connexions avec différentes parties du cortex préfrontal et cingulaire, le thalamus, l'amygdale et le striatum. De plus, sa grande innervation dopaminergique et sa concentration élevée en récepteurs opioïdiques et récepteurs à CRH (*corticotropin-releasing hormone*) en font une structure très sensible aux effets aigus et chroniques de la consommation de substance. Ainsi, une lésion de l'insula provoque une perturbation du craving, tant chez l'homme (Naqvi et al., 2007) que chez l'animal (Contreras et al., 2007). De plus, une réduction de la matière grise dans l'insula expliquerait des difficultés de prise de décision (Franklin et al., 2002) et un plus grand risque de rechute chez des patients dépendants (Gardini & Venneri, 2012). Dans cette optique, certains travaux suggèrent que la stimulation de l'insula serait particulièrement intéressante pour diminuer le craving. Ainsi, l'administration de rTMS avec le stimulateur de type H (*H-coil*) pourrait permettre la stimulation de l'insula, tel que suggéré dans les résultats de Dinur-Klein et

collègues (2014). Des résultats similaires avec la HD-tDCS, un type de tDCS utilisant une quantité et un montage d'électrodes différents et permettant une stimulation plus focale, ont été suggérés dans une étude de preuve de concept (DaSilva et al., 2015). Malgré que les modèles biophysiques et l'efficacité de ces outils demeurent à être démontrés explicitement (Brunoni et al., 2017), la stimulation de l'insula pourrait effectivement être une avenue intéressante. La modulation de ses connexions avec l'ACC, l'amygdale et le noyau accumbens pourrait interférer avec la composante motivationnelle de la recherche de substance et ainsi diminuer le craving (Kalivas et al., 2005; Naqvi & Bechara, 2009).

Une dernière perspective neurobiologique sur les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale non invasive à considérer dans le trouble aux substances est celle du stress. Comme décrit précédemment, le stress remplit un rôle important dans le développement et maintien des dépendances (Koob, 2008). La consommation chronique de substance favorise l'activation de l'axe HPA et le relâchement soutenu de CRH vers l'hippocampe et l'amygdale, provoquant une réponse neurophysiologique exacerbée au stress et favorisant la rechute (Fosnocht & Briand, 2016). L'hyperréactivité de l'axe HPA est également observée chez les patients dépressifs (Pariante & Miller, 2001) et schizophrènes (Brunelin et al., 2008). Ainsi, il a été suggéré que les bénéfices cliniques obtenus par la stimulation du DLPFC dans ces conditions pourraient s'expliquer par la modulation de l'axe HPA (Brunelin & Fecteau, 2015). La modulation de la signalisation glutamatergique, GABAergique et dopaminergique pourrait, via l'hippocampe et l'hypothalamus, moduler la réponse hormonale des glandes pituitaire et adrénaire. Ceci, tel que proposé dans le modèle de Brunelin et Fecteau (2015), pourrait potentiellement moduler la sécrétion de cortisol vers le cortex et les ganglions de la base et ainsi réduire la réponse généralisée au stress. Dans l'étude de cas clinique présentée dans cette thèse, nous n'avons pas mesuré de changements significatifs dans le niveau de stress, tel que mesuré dans l'échelle DASS. Cela dit, une mesure physiologique du stress aurait pu

constituer une indication supplémentaire des mécanismes d'action de la rTMS. Ainsi, le niveau de cortisol sanguin serait une mesure supplémentaire à considérer lors de l'administration de rTMS ou tDCS.

En dernier lieu, comme nous l'avons décrit dans une revue de la littérature à ce sujet (voir Annexe 1), plusieurs facteurs essentiels sont à considérer dans l'application de la stimulation cérébrale dans cette condition clinique particulière (voir Figure 25). Outre les paramètres de stimulation dont nous avons déjà largement fait état, l'état cérébral du sujet au moment des procédures, le type de mesures effectuées ainsi que les caractéristiques individuelles du sujet sont à considérer. Au niveau de l'état cérébral du sujet, il est certain que les mesures du craving dépendent de l'état initial d'abstinence ; c'est ce qui est appelé le craving induit par l'abstinence. Dans ce type de paradigme, les sujets doivent maintenir l'abstinence pendant un certain temps avant les procédures expérimentales. Cela dit, plusieurs études favorisent l'utilisation du craving induit par la présentation de stimuli reliés à la consommation de substance. Ces indices permettent d'induire le craving, peu importe l'état d'abstinence dans lequel se trouve le sujet avant les procédures, suggérant l'importance prépondérante des indices environnementaux par rapport à la durée de l'effet pharmacologique de diverses substances. Les résultats en IMRf démontrent des variations importantes selon le niveau de craving (Brody, 2006; Moeller et al., 2016), lesquelles pourraient affecter l'efficacité de la stimulation. De plus, le niveau d'anticipation et le niveau d'engagement par rapport au traitement du sujet peuvent influencer les résultats obtenus et sont à tenir en considération (McBride et al., 2006). En effet, certains travaux ont observé une réponse plus positive au traitement dans le cas de patients optimistes par rapport aux traitements (*treatment-seekers*) comparativement à d'autres moins concernés par les effets bénéfiques possibles (Audrain-McGovern et al., 2009; McKay et al., 2005; Schacht et al., 2014).

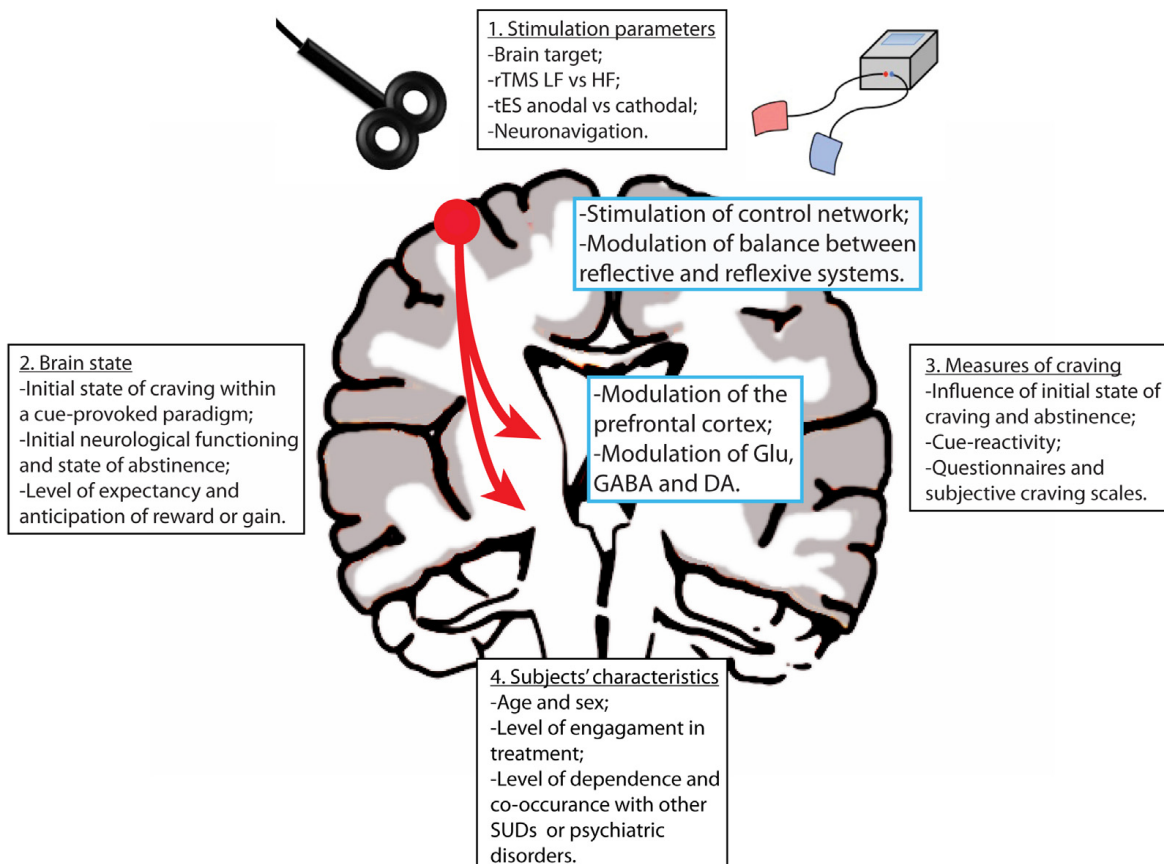


Figure 25. Résumé des divers paramètres à considérer lors de l'utilisation de la stimulation cérébrale non-invasive dans le contexte trouble lié à une substance (tES, *transcranial electric stimulation* ; LF, *low frequency* ; HF, *high frequency* ; SUDs, *substance use disorders*; adapté de Hone-Blanchet et al., 2015).

Au niveau des mesures effectuées, le paradigme de craving induit par la présentation de stimuli est probablement plus écologique, en ce sens qu'il tente de reproduire les situations de la vie quotidienne par rapport à l'omniprésence d'indices reliés à la consommation (Hone-Blanchet et al., 2014, voir Annexe 2). Dans ce cas, les questionnaires autorapportés et échelles visuelles sont fréquemment utilisés, quoiqu'ils réussissent difficilement à inclure toutes les dimensions relatives au craving et à la consommation. L'addition de mesures en IRMf et/ou électroencéphalographie est particulièrement justifiable pour améliorer le profil de craving mesuré. De plus, des mesures biologiques, telles que la concentration de cotinine urinaire

dans le cas du tabagisme ou de prises de sang dans le cas de consommation de psychostimulants, sont des indices de consommation plus robustes.

Finalement, il est important de considérer les caractéristiques individuelles des patients. En premier, les caractéristiques anatomiques interindividuelles seront essentielles à considérer dans les travaux futurs avec la stimulation cérébrale. Nous avons déjà fait état de l'épaisseur corticale, du crâne et du volume de liquide céphalorachidien, qui peuvent varier de façon importante entre les patients. Une étude récente a démontré que la sensibilité d'un sujet à la tDCS, mesurée selon la durée des modulations de l'amplitude des MEP, est directement reliée à la sensibilité à la TMS (Labruna et al., 2016). Ceci suggère que les paramètres de stimulation, pour obtenir un effet neurophysiologique de magnitude équivalente, peuvent varier d'un sujet à l'autre. Tous ces différents facteurs anatomiques interindividuels peuvent influencer l'effet de la stimulation cérébrale et la mesure obtenue par l'expérimentateur. L'utilisation systématique de données anatomiques en IRM et d'un système de neuronavigation sera éventuellement essentielle à l'administration contrôlée de la stimulation cérébrale non-invasive. Enfin, le niveau de stress, l'usage de plusieurs substances et la comorbidité avec divers troubles dépressifs ou anxieux sont particulièrement déterminants. Par rapport à ce dernier point, il n'est effectivement pas impossible que la stimulation cérébrale puisse réduire les symptômes associés à la dépression, à l'anxiété ou à la sensibilité au stress, ce qui en retour pourrait diminuer le craving et favoriser l'abstinence prolongée. Les nombreux résultats démontrant la diminution de symptômes dépressifs et anxieux avec la rTMS, par exemple, supportent l'idée de l'importance des voies corticostriatales dans de multiples conditions psychiatriques.

5.5 Perspectives futures

5.5.1 Le trouble lié à une substance

Les résultats discutés dans les sections précédentes cadrent bien dans la littérature scientifique sur l'utilisation de la tDCS et de la rTMS dans le

trouble lié à une substance. Cela dit, il est important de mentionner comment l'étude du trouble lié aux substances, la condition médicale en elle-même, reste toujours cruciale. En effet, malgré une catégorisation pharmacologique exhaustive des diverses substances connues, de nouveaux composés font régulièrement leur apparition et leurs effets psychoactifs demeurent à être définis (Miliano et al., 2016). Ces nouveaux composés ont un impact social important et demandent une attention particulière des instances de santé publique (Chatwin et al., 2017). De plus, plusieurs travaux suggèrent l'importance de l'impulsivité dans la définition des dépendances. Cette composante pourrait effectivement être une racine commune à plusieurs types de dépendances, dont certains types de dépendances comportementales dont le phénotype ne semble pas dépendre de substances psychoactives en soi. Ainsi, le jeu compulsif (Clark et al., 2013; Fauth-Bühler et al., 2016) et la dépendance à la nourriture (*food addiction*, Hone-Blanchet & Fecteau, 2014, voir Annexe 3; Gearhardt & Brownell, 2013; Gearhardt et al., 2011) sont des exemples de ces types de troubles qui sont maintenant considérés comme des dépendances comportementales. À ce titre, le jeu compulsif a été ajouté au DSM-5 comme un trouble addictif alors que la dépendance à la nourriture, dont le phénotype diffère considérablement de l'hyperphagie compulsive et des autres troubles alimentaires, est toujours à l'étude pour une inclusion au DSM (tout comme le café, l'internet et les jeux vidéo). Ce cas est particulier puisqu'il y a ingestion d'une substance, laquelle provoque une multitude de réponses neurophysiologiques, et puisqu'il y a une action, le fait de manger, qui y est implicitement associée et devient compulsive (Schulte et al., 2016). En parallèle, il est intéressant de noter que la stimulation cérébrale non invasive a aussi démontré des effets thérapeutiques intéressants dans de tels cas (p. ex. Fregni et al., 2008b), ce qui suggère son potentiel pour diminuer l'impulsivité et moduler les processus attentionnels. De futurs travaux seront importants pour déterminer la portée de ces effets dans d'autres types de dépendances comportementales. De plus, de futurs travaux seront

également cruciaux pour catégoriser ces nouveaux types de dépendances, alors que plusieurs nouveaux concepts définis scientifiquement (le craving dans le cas de la dépendance à la nourriture en est un bon exemple) ne cadrent pas dans la catégorisation classique des troubles liés aux substances (Meule & Gearhardt, 2014). Dans cette optique, il est important de réaliser qu'il s'agit d'une condition psychiatrique en constante évolution.

5.5.2 La stimulation cérébrale non-invasive

Les études présentées dans cette thèse démontrent des effets neurophysiologiques attribuables à l'administration de la tDCS et de la rTMS. Ces résultats, parmi ceux de la littérature, permettent d'effectuer des hypothèses quant à leur potentiel thérapeutique. Nous avons déjà discuté des paramètres inhérents à ces techniques et comment les améliorer dans de futurs travaux. Cela dit, d'autres techniques de stimulation cérébrale sont à l'étude et pourraient définitivement participer à cet avancement. Par exemple, la tACS (stimulation transcrânienne par courant alternatif) permet la stimulation non-invasive du cerveau à l'aide de courants électriques. Cet outil est particulièrement intéressant en ce sens qu'il peut être techniquement plus polyvalent que la tDCS; en plus de l'intensité du courant, il est possible de modifier la fréquence du courant et la phase de celui-ci (Antal & Paulus, 2013). Ainsi, il est possible de stimuler une région cérébrale en fonction des rythmes endogènes de ses neurones, permettant la synchronisation ou la désynchronisation de celle-ci. Utilisée conjointement avec l'EEG, la tACS pourrait certainement contribuer à plusieurs facettes de l'étude des dépendances aux substances basée sur des données électrophysiologiques; particulièrement les dimensions cognitives associées à la condition (p. ex. la modulation de la réactivité aux stimuli reliés à la consommation) (Herrmann et al., 2013; Thut et al., 2017). Ceci souligne une tendance selon laquelle les études futures en stimulation cérébrale non-invasive seront effectuées en combinaison avec la neuroimagerie, suggérant l'importance d'études de

recalage entre les deux techniques (p. ex. Hone-Blanchet et al., 2015b), voir Annexe 4)

D'autre part, certains résultats intéressants sont issus de l'utilisation de techniques invasives, telles que la stimulation cérébrale profonde (*deep brain stimulation*, DBS), chez les patients dépendants réfractaires aux traitements actuels (Luigjes et al., 2012; Müller et al., 2012). Cette technique, bien qu'invasive, est réversible, ajustable et sécuritaire. Jusqu'à présent, la stimulation directe du noyau accumbens permet de diminuer les comportements de recherche de substance et le craving. Certaines études de cas ont démontré une abstinence complète et maintenue à un an après l'intervention (Kuhn et al., 2009; 2011; 2014). Il est évident que la DBS est une intervention de dernière ligne dans le cas du trouble lié aux substances. Cela dit, ces études de cas offrent un potentiel particulier dans la compréhension de la condition et sa rémission. En effet, suivant la stimulation chronique du noyau accumbens, les modifications neuroplastiques corticales et sous-corticales associées à la rémission complète de symptômes pourraient théoriquement nous renseigner sur les mécanismes neurophysiologiques à favoriser avec les techniques de stimulation non-invasive.

5.5.3 L'imagerie par résonance magnétique

Les résultats des études effectuées dans cette thèse complètent bien les résultats de la littérature sur les mécanismes d'action de la tDCS et de la rTMS. La ¹H-MRS et l'IRMf permettent effectivement de caractériser les effets de la tDCS pendant la session de stimulation à l'intérieur de la salle d'examen en IRM, ce qui représente une avancée méthodologique majeure dans le domaine. La ¹H-MRS est également assez sensible pour caractériser les effets de la rTMS dans un paradigme pré-post. À ce niveau, il sera particulièrement intéressant d'appliquer cette technique d'imagerie pendant la période de stimulation à l'aide d'un système de TMS compatible en IRM (Yau et al., 2014). Une autre technique qui pourrait offrir une caractérisation plus

complète des effets de la rTMS (et de la tDCS) est la MRS du cerveau complet (*whole-brain MRSI*). À l'aide de cette technique, il est possible de placer un voxel de grand format (360 cm^3 , soit environ le tiers du volume du cerveau humain) dans le cerveau et de fractionner ce dernier en une multitude de voxels d'analyses (Maudsley et al., 2009). Ainsi, il devient possible de mesurer des métabolites dans une multitude de régions cérébrales simultanément et d'effectuer des corrélations avec des données de diffusion (*diffusion tensor imaging*, DTI) (p. ex. Stagg et al., 2013). Comme décrit précédemment, les limites les plus importantes de la ^1H -MRS à un seul voxel sont le temps d'acquisition pour chaque voxel et la position anatomique de chaque voxel. Dans cette optique, cet autre type de MRS est particulièrement intéressant pour l'étude des effets de la stimulation cérébrale non-invasive, étant donné que ses effets sont locaux et distaux par rapport à la cible de stimulation. En dernier lieu, les séquences d'acquisition plus récentes en MRS permettent maintenant de quantifier d'autres métabolites tels que la glutathionne (GSH), un antioxydant dont la concentration correspond au niveau de stress oxydatif cellulaire. Étant donné sa proximité métabolique avec le glutamate et la glutamine, l'indice de GSH permettra une mesure supplémentaire du métabolisme cérébral. L'avènement de l'imagerie clinique à très haut champ magnétique permettra aussi d'optimiser les mesures effectuées en MRS et IRMf. Ceci permettra d'améliorer la caractérisation des effets de la stimulation cérébrale non-invasive.

5.6 Conclusion

Cette thèse doctorale avait comme objectif principal de déterminer les mécanismes d'action neurophysiologiques de la tDCS et de la rTMS à l'aide de techniques d'imagerie en IRM. Nous avons démontré que la tDCS administrée au DLPFC permet de moduler la concentration de certains métabolites et la connectivité fonctionnelle dans les voies corticostriatales. Nous avons également démontré que la rTMS administrée au DLPFC permet de moduler la concentration des mêmes métabolites et de diminuer le craving. L'ensemble de ces résultats démontre que ces techniques de stimulation cérébrale non-invasive ont des effets neurophysiologiques importants qui suggèrent un potentiel thérapeutique intéressant pour diminuer le craving chez les patients souffrant du trouble lié aux substances.

Cette thèse constitue donc une avancée dans les connaissances des effets neurophysiologiques des techniques de stimulation cérébrale non-invasive permettant une meilleure compréhension de celles-ci. Davantage de travaux seront requis pour circonscrire ces effets selon plusieurs paramètres techniques, anatomiques et diagnostiques dans le trouble lié aux substances.

6 Bibliographie

- Albein-Urios, N., Verdejo-Román, J., Asensio, S., Soriano-Mas, C., Martínez-González, J. M., & Verdejo-García, A. (2012). Re-appraisal of negative emotions in cocaine dependence: dysfunctional corticolimbic activation and connectivity. *Addiction Biology*, *19*(3), 415–426.
- Amato, L., Minozzi, S., & Davoli, M. (2011). Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD008537.
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, *104*(4), 653–660.
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 317–323.
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2003). Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Experimental Brain Research*, *150*(3), 375–378.
- Antal, A., Terney, D., KUhl, S., & Paulus, W. (2010). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, *39*(5), 890–903.
- Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Cisler, R. A., Couper, D., Donovan, D. M., et al. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, *295*(17), 2003–2017.
- Association, A. P., Crocq, M. A., & Guelfi, J. D. (2015). DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
- Audrain-McGovern, J., Rodriguez, D., Epstein, L. H., Rodgers, K., Cuevas, J., & Wileyto, E. P. (2009). Young adult smoking: what factors differentiate ex-smokers, smoking cessation treatment seekers and nontreatment seekers? *Addictive Behaviors*, *34*(12), 1036–1041.
- Awad, A. G., & Voruganti, L. L. N. P. (2015). Revisiting the “self-medication” hypothesis in light of the new data linking low striatal dopamine to comorbid addictive behavior. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *5*(3), 172–178.
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, *52*(5), 319–330.
- Bares, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Sos, P., Kozeny, J., et al. (2009). Journal of Affective Disorders. *Journal of Affective Disorders*, *118*(1-3), 94–100.
- Barr, M. S., Farzan, F., Wing, V. C., George, T. P., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *International Review of Psychiatry*, *23*(5), 454–466.
- Baudewig, J., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Frahm, J. (2001). Regional

- Modulation of BOLD MRI Responses to Human Sensorimotor Activation by Transcranial DirectCurrent Stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1–6.
- Bauer, J., Pedersen, A., Scherbaum, N., Bening, J., Patschke, J., Kugel, H., et al. (2013). Craving in Alcohol-Dependent Patients After Detoxification Is Related to Glutamatergic Dysfunction in the Nucleus Accumbens and the Anterior Cingulate Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 38(8), 1401–1408.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458–1463.
- Berk, M., Malhi, G. S., Gray, L. J., & Dean, O. M. (2013). The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(3), 167–177.
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (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. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 543–551.
- Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., & Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of “return” electrode’s position and size. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(12), 1976–1978.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., et al. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, 1–21.
- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of Physiology*, 557, 175–190.
- Bindman, L. J., & Lippold, O. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172, (369-375).
- Binkofski, F., Loebig, M., Jauch-Chara, K., Bergmann, S., Melchert, U. H., Scholand-Engler, H. G., et al. (2011). Brain Energy Consumption Induced by Electrical Stimulation Promotes Systemic Glucose Uptake. *Biological Psychiatry*, 70(7), 690–695.
- Bliss, T., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232, 357-374.
- Boggio, P. S., Berman, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L. C. R., Nahas, F. H., Leme, P. B., et al. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 101(1-3), 91–98.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-

- Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 249(1), 31–38.
- Boggio, P. S., Liguori, P., Sultani, N., Rezende, L., Fecteau, S., & Fregni, F. (2009a). Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neuroscience Letters*, 463(1), 82–86.
- Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanhã, C., et al. (2009b). Noninvasive Brain Stimulation With High-Frequency and Low-Intensity Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(08), 992–999.
- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., et al. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1-3), 55–60.
- Bohning, D. E., Shastri, A., & Wassermann, E. M. (2000). BOLD-f MRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 11, 569-574.
- Brandt, S. A., Davis, T. L., Obrig, H., Meyer, B. U., Belliveau, J. W., Rosen, B. R., & Villringer, A. (1996). Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man. *Neuroreport*, 7(3), 734–736.
- Brewer, J. A., & Potenza, M. N. (2009). Substance Abuse and Dependence. *Encyclopedia of Neuroscience*, 591–599.
- Brody, A. (2006). Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *Journal of Psychiatric Research*, 40(5), 404–418.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C., et al. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry*, 55(1), 77–84.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Olmstead, R. E., Jou, J., Tiongson, E., Allen, V., et al. (2007). Neural Substrates of Resisting Craving During Cigarette Cue Exposure. *Biological Psychiatry*, 62(6), 642–651.
- Brunelin, J., & Fecteau, S. (2015). Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms results from a common beneficial regulation of hypothalamic pituitary adrenal axis?. *Brain Stimulation*, 8(2), 173–176.
- Brunelin, J., d'Amato, T., van Os, J., Cochet, A., Suaud-Chagny, M.-F., & Saoud, M. (2008). Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophrenia Research*, 100(1-3), 206–211.
- Brunelin, J., Mondino, M., & Gassab, L. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 169, 719-724.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni,

- F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(08), 1133–1145.
- 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. *JAMA Psychiatry*, *74*(2), 143.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., et al. (2012). Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimulation*, *5*(3), 175–195.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., et al. (2013). The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *JAMA Psychiatry*, *70*(4), 383.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Camchong, J., MacDonald, A. W., Nelson, B., Bell, C., Mueller, B. A., Specker, S., & Lim, K. O. (2011). Frontal hyperconnectivity related to discounting and reversal learning in cocaine subjects. *Biological Psychiatry*, *69*(11), 1117–1123.
- Camprodon, J. A., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M.-C., & Pascual-Leone, A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence*, *86*(1), 91–94.
- Castells, X., Cunill, R., Pérez-Mañá, C., Vidal, X., & Capellà, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *9*, CD007380.
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., & Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *50*(2), 71–83.
- Chatwin, C., Measham, F., O'Brien, K., & Sumnall, H. (2017). New drugs, new directions? Research priorities for new psychoactive substances and human enhancement drugs. *The International Journal on Drug Policy*, *40*, 1–5.
- Cho, S. S., & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Dopamine Release in the Ipsilateral Anterior Cingulate Cortex and Orbitofrontal Cortex. *PLoS ONE*, *4*(8), e6725.
- Clark, L., Averbeck, B., Payer, D., Sescousse, G., Winstanley, C. A., & Xue, G. (2013). Pathological Choice: The Neuroscience of Gambling and Gambling Addiction. *Journal of Neuroscience*, *33*(45), 17617–17623.
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A ¹H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, *500*(1), 67–71.
- Coffman, B. A., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy

- adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 85(P3), 895–908.
- Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2012). Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neuroscience*, 13, 108.
- Cohen, H., Kaplan, Z., & Kotler, M. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 161, 515–524.
- Conti, C. L., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimulation*, 7(1), 130–132.
- Contreras, M., Ceric, F., & Torrealba, F. (2007). Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science*, 318(5850), 655–658.
- da Silva, M. C., Conti, C. L., Klauss, J., Alves, L. G., do Nascimento Cavalcante, H. M., Fregni, F., et al. (2013). Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *Journal of Physiology - Paris*, 107(6), 493–502.
- Darke, S. (2013). Pathways to heroin dependence: time to re-appraise self-medication. *Addiction*, 108(4), 659–667.
- DaSilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., DosSantos, M. F., Spierings, E. L., et al. (2012). tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine. *Headache: the Journal of Head and Face Pain*, 52(8), 1283–1295.
- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A., & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9.
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*, 2(4), 201–207.
- David, S. P., Munafò, M. R., Johansen-Berg, H., Smith, S. M., Rogers, R. D., Matthews, P. M., & Walton, R. T. (2005). Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation to Smoking-Related Pictorial Cues in Smokers and Nonsmokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 58(6), 488–494.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Sunaert, S., & Dom, G. (2011). Neuroscience Letters. *Neuroscience Letters*, 496(1), 5–10.
- Deepmala, Slattery, J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., et al. (2015). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 294–321.
- Diefenbach, G. J., Bragdon, L. B., Zertuche, L., Hyatt, C. J., Hallion, L. S.,

- Tolin, D. F., et al. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 209(3), 222–228.
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., & Zangen, A. (2014). Smoking Cessation Induced by Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal and Insular Cortices: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 76(9), 742–749.
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., Mon, A., Abé, C., Gazdzinski, S., & Murray, D. E. (2016). Chronic Cigarette Smoking in Healthy Middle-Aged Individuals Is Associated With Decreased Regional Brain N-acetylaspartate and Glutamate Levels. *Biological Psychiatry*, 79(6), 481–488.
- Durazzo, T. C., Tosun, D., Buckley, S., Gazdzinski, S., Mon, A., Fryer, S. L., & Meyerhoff, D. J. (2011). Cortical Thickness, Surface Area, and Volume of the Brain Reward System in Alcohol Dependence: Relationships to Relapse and Extended Abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(6), 1187–1200.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M., & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, 74(C), 266–275.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., & Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(8), 951–953.
- Falcone, M., Bernardo, L., Ashare, R. L., Hamilton, R., Faseyitan, O., McKee, S. A., et al. (2016). Transcranial Direct Current Brain Stimulation Increases Ability to Resist Smoking. *Brain Stimulation*, 9(2), 191–196.
- Fauth-Bühler, M., Mann, K., & Potenza, M. N. (2016). Pathological gambling: a review of the neurobiological evidence relevant for its classification as an addictive disorder. *Addiction Biology*, 15, n/a–n/a.
- Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Fregni, F., Boggio, P., Ciraulo, D., & Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: A preliminary study. *Drug and Alcohol Dependence*, 140, 78–84.
- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P., & Pascual-Leone, A. (2007a). Diminishing Risk-Taking Behavior by Modulating Activity in the Prefrontal Cortex: A Direct Current Stimulation Study. *Journal of Neuroscience*, 27(46), 12500–12505.
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Zald, D. H., Liguori, P., Theoret, H., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2007b). Activation of Prefrontal Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation Reduces Appetite for Risk during Ambiguous Decision Making. *Journal of Neuroscience*, 27(23), 6212–6218.
- Feil, J., & Zangen, A. (2010). Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(4), 559–574.

- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(2), 248–275.
- Ferguson, S. G., & Shiffman, S. (2009). The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *36*(3), 235–243.
- Fitzgerald, P. B., Benitez, J., Oxley, T., Daskalakis, J. Z., de Castella, A. R., & Kulkarni, J. (2005). A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, *16*(13), 1525–1528.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., & Kulkarni, J. (2002). Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *113*(7), 1136–1141.
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., & Daskalakis, Z. J. (2006a). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *117*(12), 2584–2596.
- Fitzgerald, P. B., McQueen, S., Daskalakis, Z. J., & Hoy, K. E. (2014). A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimulation*, *7*(6), 813–816.
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006b). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *148*(1), 33–45.
- Forbes, E. E., Rodriguez, E. E., Musselman, S., & Narendran, R. (2014). Prefrontal Response and Frontostriatal Functional Connectivity to Monetary Reward in Abstinent Alcohol-Dependent Young Adults. *PLoS ONE*, *9*(5), e94640.
- Fosnocht, A. Q., & Briand, L. A. (2016). Substance use modulates stress reactivity: Behavioral and physiological outcomes. *Physiology & Behavior*, *166*, 32–42.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–9678.
- Franklin, T. R., Acton, P. D., Maldjian, J. A., Gray, J. D., Croft, J. R., Dackis, C. A., et al. (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological Psychiatry*, *51*(2), 134–142.
- Franklin, T. R., wang, Z., Wang, J., Sciortino, N., Harper, D., Li, Y., et al. (2007). Limbic Activation to Cigarette Smoking Cues Independent of Nicotine Withdrawal: A Perfusion fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*, *32*(11), 2301–2309.
- Fregni, F. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective

- as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(8), 1171–1174.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., et al. (2006a). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197–209.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., & Wagner, T. (2005a). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *NeuroReport*, 16(14), 1551-1555.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006b). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*, 8(2), 203–204.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., et al. (2005b). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1), 23–30.
- Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Boggio, P. S. (2008a). Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 32–40.
- Fregni, F., Marcondes, R., Boggio, P. S., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Sanchez, T. G., et al. (2006c). Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neurology*, 13(9), 996–1001.
- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., et al. (2014). Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 32(1), 22–35.
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A. M., Nitsche, M. A., et al. (2008b). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, 51(1), 34–41.
- Froeliger, B., McConnell, P. A., Stankeviciute, N., McClure, E. A., Kalivas, P. W., & Gray, K. M. (2015). The effects of n-acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: a double-blind, placebo controlled fMRI pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*, 156(C), 234–242.
- Fröhlich, F., Burrello, T. N., Mellin, J. M., Cordle, A. L., Lustenberger, C. M., Gilmore, J. H., & Jarskog, L. F. (2016). Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry : the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 33, 54–60.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319–333.
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., & Paulus, W. (2010). Simply longer is

- not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, 204(2), 181–187.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850.
- Gardini, S., & Venneri, A. (2012). Reduced grey matter in the posterior insula as a structural vulnerability or diathesis to addiction. *Brain Research Bulletin*, 87(2-3), 205–211.
- Garin, P., Gilain, C., Damme, J.-P., Fays, K., Jamart, J., Ossemann, M., & Vandermeeren, Y. (2011). Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neurology*, 258(11), 1940–1948.
- Gauvin, D. V., & Zimmermann, Z. J. (2016). The Lexicon of Drug Abuse. *Journal of Drug Abuse* 2(1), 1-10.
- Gaynes, B. N., Lloyd, S. W., Lux, L., Gartlehner, G., Hansen, R. A., Brode, S., et al. (2014). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(05), 477–489.
- Gearhardt, A. N., & Brownell, K. D. (2013). Can Food and Addiction Change the Game? *Biological Psychiatry*, 73(9), 802–803.
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 808–816.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., et al. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *The American Journal of Psychiatry*, 154(12), 1752–1756.
- Geselowitz, D. B., & Geselowitz, M. N. (1999). The bioelectrical century: bioelectrical engineering and the “inside story” of the electrical century. *Proceedings of the IEEE*, 87(10), 1842-1850.
- Gilio, F., Conte, A., Vanacore, N., Frasca, V., Inghilleri, M., & Berardelli, A. (2007). Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects. *Experimental Brain Research*, 176(4), 588–593.
- Gladwin, T. E., Uyl, den, T. E., Fregni, F. F., & Wiers, R. W. (2012). Enhancement of selective attention by tDCS: Interaction with interference in a Sternberg task. *Neuroscience Letters*, 512(1), 33–37.
- Gleich, T., Deserno, L., Lorenz, R. C., Boehme, R., Pankow, A., Buchert, R., et al. (2015). Prefrontal and Striatal Glutamate Differently Relate to Striatal Dopamine: Potential Regulatory Mechanisms of Striatal Presynaptic Dopamine Function? *Journal of Neuroscience*, 35(26), 9615–9621.
- Goldstein, R. Z., Craig, A. D. B., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., & Volkow, N. D. (2009). The Neurocircuitry of Impaired Insight in Drug Addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(9), 372–380.
- Goldstein, R. Z., Leskovjan, A. C., Hoff, A. L., Hitzemann, R., Bashan, F.,

- Khalsa, S. S., et al. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 42(11), 1447–1458.
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 79-93.
- Goudriaan, A. E., De Ruiter, M. B., van den Brink, W., Oosterlaan, J., & Veltman, D. J. (2010). Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addiction Biology*, 15(4), 491–503.
- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 220–227.
- Grace, A. A., Lodge, D. J., & Buffalari, D. M. (2009). Dopamine–CNS Pathways and Neurophysiology, *Encyclopedia of Neuroscience*, 549-560.
- Gruber, S., Frey, R., Mlynárik, V., Stadlbauer, A., Heiden, A., Kasper, S., et al. (2003). Quantification of Metabolic Differences in the Frontal Brain of Depressive Patients and Controls Obtained by ¹H-MRS at 3 Tesla. *Investigative Radiology*, 38(7), 403–408.
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 7–21.
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2009). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26.
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
- Hamann, J. M., Dayan, E., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2014). Baseline frontostriatal-limbic connectivity predicts reward-based memory formation. *Human Brain Mapping*, 35(12), 5921–5931.
- Hampton, W. H., Alm, K. H., Venkatraman, V., Nugiel, T., & Olson, I. R. (2017). Dissociable frontostriatal white matter connectivity underlies reward and motor impulsivity. *NeuroImage*, 1–33.
- Hartz, D. T., Frederick-Osborne, S. L., & Galloway, G. P. (2001). Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated-measures, within-subject analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 63(3), 269–276.
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834–851.
- Hasler, G., & van der Veen, J. W. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 193-200.
- Hayashi, T., Ko, J. H., Strafella, A. P., & Dagher, A. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(11), 4422–4427.

- Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2008). Cingulate Cortex. *Encyclopedia of Neuroscience*, 887–893.
- Hecht, D., Walsh, V., & Lavidor, M. (2013). Bi-frontal direct current stimulation affects delay discounting choices. *Cognitive Neuroscience*, 4(1), 7–11.
- Hermann, D., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Hoerst, M., Frischknecht, U., Tunc-Skarka, N., et al. (2012). Translational Magnetic Resonance Spectroscopy Reveals Excessive Central Glutamate Levels During Alcohol Withdrawal in Humans and Rats. *Biological Psychiatry*, 71(11), 1015–1021.
- Herremans, S. C., Baeken, C., Vanderbruggen, N., Vanderhasselt, M. A., Zeeuws, D., Santermans, L., & De Raedt, R. (2012). Drug and Alcohol Dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 120(1-3), 209–213.
- Herremans, S. C., Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., & Baeken, C. (2013). Reduced Intra-individual Reaction Time Variability During a Go-NoGo Task in Detoxified Alcohol-Dependent Patients After One Right-Sided Dorsolateral Prefrontal HF-rTMS Session. *Alcohol and Alcoholism*, 48(5), 552–557.
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 279.
- Ho, K.-A., Taylor, J. L., Chew, T., Gálvez, V., Alonzo, A., Bai, S., et al. (2016). The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) electrode size and current intensity on motor cortical excitability: evidence from single and repeated sessions. *Brain Stimulation*, 9(1), 1–7.
- Homan, P., Kindler, J., Federspiel, A., Flury, R., Hubl, D., Hauf, M., & Dierks, T. (2011). Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 168(8), 853–854.
- Hone-Blanchet, A., & Fecteau, S. (2014). Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology*, 85, 81–90.
- Hone-Blanchet, A., Ciraulo, D. A., Pascual-Leone, A., & Fecteau, S. (2015a). Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 59, 184–200.
- Hone-Blanchet, A., Salas, R. E., Celnik, P., Kalloo, A., Schar, M., Puts, N. A. J., et al. (2015b). Co-registration of magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 242, 52–57.
- Houdayer, E., Degardin, A., Cassim, F., Bocquillon, P., Derambure, P., & Devanne, H. (2008). The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, 187(2), 207–217.
- Höppner, J., Broese, T., Wendler, L., Berger, C., & Thome, J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry*,

- 12(sup1), 57–62.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A., & Yang, Y. (2015). Impaired Functional Connectivity Within and Between Frontostriatal Circuits and Its Association With Compulsive Drug Use and Trait Impulsivity in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 584.
- Huang, W., King, J. A., Ursprung, W. W. S., Zheng, S., Zhang, N., Kennedy, D. N., et al. (2014). The development and expression of physical nicotine dependence corresponds to structural and functional alterations in the anterior cingulate-precuneus pathway. *Brain and Behavior*, 4(3), 408–417.
- Hunter, M. A., Coffman, B. A., Gasparovic, C., Calhoun, V. D., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2015). Baseline effects of transcranial direct current stimulation on glutamatergic neurotransmission and large-scale network connectivity. *Brain Research*, 1594(C), 92–107.
- Hyder, F., Patel, A. B., Gjedde, A., Rothman, D. L., Behar, K. L., & Shulman, R. G. (2006). Neuronal–glial glucose oxidation and glutamatergic–GABAergic function. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26(7), 865–877.
- Inghilleri, M., Conte, A., Frasca, V., Curra, A., Gilio, F., Manfredi, M., & Berardelli, A. (2004). Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation. *Experimental Brain Research*, 154(4), 488–493.
- Inghilleri, M., Gilio, F., Conte, A., Frasca, V., Marini Bettolo, C., Iacovelli, E., et al. (2006). Topiramate and cortical excitability in humans: a study with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 174(4), 667–672.
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872–875.
- Jacobsen, L. K., Southwick, S. M., & Kosten, T. R. (2001). Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1184–1190.
- Janes, A. C., Jensen, J. E., Farmer, S. L., Frederick, B. D., Pizzagalli, D. A., & Lukas, S. E. (2013). GABA Levels in The Dorsal Anterior Cingulate Cortex Associated with Difficulty Ignoring Smoking-Related Cues in Tobacco-Dependent Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 38(6), 1113–1120.
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2472–2480.
- Johann, M., Wiegand, R., Kharraz, A., Bobbe, G., Sommer, G., Hajak, G., et al. (2003). [Repetitiv Transcranial Magnetic Stimulation in Nicotine Dependence]. *Psychiatrische Praxis*, 30(Suppl 2), 129–131.
- Kaag, A. M., Crunelle, C. L., van Wingen, G., Homberg, J., van den Brink, W., & Reneman, L. (2014). Relationship between trait impulsivity and cortical volume, thickness and surface area in male cocaine users and non-drug using controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 210–217.

- Kalivas, P. W. (2009). The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(8), 561–572.
- Kalivas, P. W., Volkow, N., & Seamans, J. (2005). Unmanageable Motivation in Addiction: A Pathology in Prefrontal-Accumbens Glutamate Transmission. *Neuron*, 45(5), 647–650.
- Kane, K., & Taub, A. (1975). A history of local electrical analgesia. *Pain*, 1(2), 125–138.
- Kang, J. I., Kim, C.-H., Namkoong, K., Lee, C.-I., & Kim, S. J. (2009). A Randomized Controlled Study of Sequentially Applied Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(12), 1645–1651.
- Kang, J. I., Lee, H., Jung, K., Kim, K. R., An, S. K., Yoon, K.-J., et al. (2016). Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(9), e1137–e1143.
- Kanno, M., Matsumoto, M., Togashi, H., Yoshioka, M., & Mano, Y. (2003). Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on extracellular serotonin concentration in the rat prefrontal cortex. *Journal of Pharmacological Sciences*, 93(4), 451–457.
- Kanno, M., Matsumoto, M., Togashi, H., Yoshioka, M., & Mano, Y. (2004). Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *Journal of the Neurological Sciences*, 217(1), 73–81.
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2006). LTP: AMPA receptors trading places. *Nature Neuroscience*, 9(5), 593–594.
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 844–858.
- Ke, Y., Streeter, C. C., Nassar, L. E., Sarid-Segal, O., Hennen, J., Yurgelun-Todd, D. A., et al. (2004). Frontal lobe GABA levels in cocaine dependence: a two-dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130(3), 283–293.
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., et al. (2011). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, 31(43), 15284–15293.
- Kim, S., Stephenson, M. C., Morris, P. G., & Jackson, S. R. (2014). tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: A 7T magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage*, 99, 237–243.
- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., de Almeida Correia Santos, G., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Miyuki Nakamura-Palacios, E. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(11), 1793–1803.
- Knapp, W. P., Soares, B., & Farrell, M. F. (2015). Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *The*

Cochrane Library. CD003023

- Koester, P., Tittgemeyer, M., Wagner, D., Becker, B., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2012). Cortical thinning in amphetamine-type stimulant users. *Neuroscience*, 221, 182–192.
- Kohno, M., Morales, A. M., Ghahremani, D. G., Helleman, G., & London, E. D. (2014). Risky Decision Making, Prefrontal Cortex, and Mesocorticolimbic Functional Connectivity in Methamphetamine Dependence. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 812.
- Koob, G. F. (2008). A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 59(1), 11–34.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2009). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238.
- Kravitz, A. V., Tomasi, D., LeBlanc, K. H., Baler, R., Volkow, N. D., Bonci, A., & Ferré, S. (2015). Cortico-striatal circuits: Novel therapeutic targets for substance use disorders. *Brain Research*, 1628, 186–198.
- Kronenberg, G., Ende, G., Alm, B., Deuschle, M., Heuser, I., & Colla, M. (2008). Increased NAA and reduced choline levels in the anterior cingulum following chronic methylphenidate. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(7), 446–450.
- Kuhn, J., Bauer, R., Pohl, S., Lenartz, D., Huff, W., Kim, E. H., et al. (2009). Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *European Addiction Research*, 15(4), 196–201.
- Kuhn, J., Gründler, T. O. J., Bauer, R., Huff, W., Fischer, A. G., Lenartz, D., et al. (2011). Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addiction Biology*, 16(4), 620–623.
- Kuhn, J., Möller, M., Treppmann, J. F., Bartsch, C., Lenartz, D., Gruendler, T. O. J., et al. (2014). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and its usefulness in severe opioid addiction. *Molecular Psychiatry*, 19(2), 145–146.
- Kuo, H. I., Paulus, W., Batsikadze, G., & Jamil, A. (2016). Acute and chronic effects of noradrenergic enhancement on transcranial direct current stimulation (tDCS)-induced neuroplasticity in humans. *The Journal of Physiology*, 595(4), 1305-1314.
- Kuo, H.-I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4x1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimulation*, 6(4), 644–648.
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85 Pt 3, 948–960.
- Labruna, L., Jamil, A., Fresnoza, S., Batsikadze, G., Kuo, M.-F., Vanderschelden, B., et al. (2016). Efficacy of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation is Related to Sensitivity to Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulation*, 9(1), 8–15.
- Landau, W. M., Bishop, G. H., & CLARE, M. H. (1964). Analysis of the form

- and distribution of evoked cortical potentials under the influence of polarizing currents. *Journal of Neurophysiology*, 27, 788–813.
- Lange, J. J. D.-D., Liemburg, E. J., Bais, L., van de Poel-Mustafayeva, A. T., de Lange-de Klerk, E. S. M., Knegtering, H., & Aleman, A. (2016). ARTICLE IN PRESS. *Brain Stimulation*, 1–6.
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., et al. (2014). Clinical Neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.
- Lembke, A. (2012). Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(6), 524–529.
- Li, M., Tian, J., Zhang, R., Qiu, Y., Wen, X., Ma, X., et al. (2014). Abnormal cortical thickness in heroin-dependent individuals. *NeuroImage*, 88(C), 295–307.
- Li, X., Hartwell, K. J., Owens, M., LeMatty, T., Borckardt, J. J., Hanlon, C. A., et al. (2013a). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Nicotine Cue Craving. *Biological Psychiatry*, 73(8), 714–720.
- Li, X., Malcolm, R. J., Huebner, K., Hanlon, C. A., Taylor, J. J., Brady, K. T., et al. (2013b). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex transiently increase cue-induced craving for methamphetamine: a preliminary study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 641–646.
- Li, Y., Yuan, K., Cai, C., Feng, D., Yin, J., Bi, Y., et al. (2015). Reduced frontal cortical thickness and increased caudate volume within fronto-striatal circuits in young adult smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 151, 211–219.
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1161–1167.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238–2247.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878.
- Logrip, M. L., Zorrilla, E. P., & Koob, G. F. (2012). Stress modulation of drug self-administration: implications for addiction comorbidity with post-traumatic stress disorder. *Neuropharmacology*, 62(2), 552–564.
- Loo, C., Mitchell, P., & Sachdev, P. (1999). Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 946–948).
- Lorenz, R. C., Gleich, T., Buchert, R., Schlagenhaut, F., Kühn, S., & Gallinat, J. (2015). Interactions between glutamate, dopamine, and the neuronal signature of response inhibition in the human striatum. *Human Brain Mapping*, 36(10), 4031–4040.

- Lu, H., & Stein, E. A. (2014). Resting state functional connectivity: its physiological basis and application in neuropharmacology. *Neuropharmacology*, *84*, 79–89.
- Luigjes, J., Van den Brink, W., Feenstra, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., Schippers, R., et al. (2012). Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular Psychiatry*, *17*(6), 572–583.
- Ma, N., Liu, Y., Fu, X.-M., Li, N., Wang, C.-X., Zhang, H., et al. (2011). Abnormal Brain Default-Mode Network Functional Connectivity in Drug Addicts. *PLoS ONE*, *6*(1), e16560.
- Ma, X., Qiu, Y., Tian, J., Wang, J., Li, S., Zhan, W., et al. (2015). Aberrant Default-Mode Functional and Structural Connectivity in Heroin-Dependent Individuals. *PLoS ONE*, *10*(4), e0120861.
- Machado, S., Paes, F., Velasques, B., Teixeira, S., Piedade, R., Ribeiro, P., et al. (2012). Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? *Neuropharmacology*, *62*(1), 125–134.
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental Brain Research*, *133*(4), 425–430.
- Magalhaes, A. C. (2005). Functional magnetic resonance and spectroscopy in drug and substance abuse. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, *16*(3), 247–251.
- Markou, A., Kosten, T. R., & Koob, G. F. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, *18*(3), 135–174.
- Marlow, N. M., Bonilha, H. S., & Short, E. B. (2013). Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Practice*, *13*(2), 131–145.
- Martins, S. S., & Gorelick, D. A. (2011). Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorders or schizophrenia in the US population. *Drug and Alcohol Dependence*, *119*(1-2), 28–36.
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., & Davoli, M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD002207.
- Maudsley, A. A., Domenig, C., & Sheriff, S. (2010). Reproducibility of serial whole-brain MR Spectroscopic Imaging. *NMR in Biomedicine*, *23*(3), 251–256.
- McBride, D., Barrett, S. P., Kelly, J. T., Aw, A., & Dagher, A. (2006). Effects of Expectancy and Abstinence on the Neural Response to Smoking Cues in Cigarette Smokers: an fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*, *31*(12), 2728–2738.
- McClernon, F. J., Froeliger, B., Rose, J. E., Kozink, R. V., Addicott, M. A., Sweitzer, M. M., et al. (2015). The effects of nicotine and non-nicotine smoking factors on working memory and associated brain function.

- Addiction Biology*, 21(4), 954–961.
- McFarland, K., & Kalivas, P. W. (2001). The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 21(21), 8655–8663.
- McFarland, K., Lapish, C. C., & Kalivas, P. W. (2003). Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 23(8), 3531–3537.
- McKay, J. R., Foltz, C., Stephens, R. C., Leahy, P. J., Crowley, E. M., & Kissin, W. (2005). Predictors of alcohol and crack cocaine use outcomes over a 3-year follow-up in treatment seekers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 28, S73–S82.
- Meng, Z., Liu, C., Yu, C., & Ma, Y. (2014). Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates smoking behavior. *Journal of Psychiatric Research*, 54, 19–25.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655–667.
- Merabet, L., & Pascual-Leone, A. (2009). Transcranial Magnetic Stimulation. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1055–1062.
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227.
- Mescher, M., Merkle, H., Kirsch, J., Garwood, M., & Gruetter, R. (1998). Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR in Biomedicine*, 11(6), 266–272.
- Meule, A., & Gearhardt, A. (2014). Food Addiction in the Light of DSM-5. *Nutrients*, 6(9), 3653–3671.
- Michael, N., Gössling, M., & Reutemann, M. (2003). Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *European Journal of Neuroscience*, 17(11), 2462–2468.
- Miliano, C., Serpelloni, G., Rimondo, C., Mereu, M., Marti, M., & De Luca, M. A. (2016). Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in Neuroscience*, 10(60), 3045–2055.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623–1629.
- Miranda, P. C., Mekonnen, A., Salvador, R., & Ruffini, G. (2013). The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *NeuroImage*, 70(C), 48–58.
- Mishra, B. R., Nizamie, S. H., Das, B., & Praharaj, S. K. (2010). Efficacy of

- repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*, 105(1), 49–55.
- Moeller, S. J., London, E. D., & Northoff, G. (2016). Neuroimaging markers of glutamatergic and GABAergic systems in drug addiction: Relationships to resting-state functional connectivity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 35–52.
- Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2165–2171.
- Mon, A., Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2012). Glutamate, GABA, and other cortical metabolite concentrations during early abstinence from alcohol and their associations with neurocognitive changes. *Drug and Alcohol Dependence*, 125(1-2), 27–36.
- Mondino, M., Brunelin, J., & Saoud, M. (2013). N-Acetyl-Aspartate Level is Decreased in the Prefrontal Cortex in Subjects At-Risk for Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 99-105.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424–432.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, 103(4), 1735–1740.
- Mori, F., Codecà, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., et al. (2010). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. *The Journal of Pain*, 11(5), 436–442
- Müller, U. J., Voges, J., Steiner, J., Galazky, I., Heinze, H.-J., Möller, M., et al. (2012). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for the treatment of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1282(1), 119–128.
- Nakamura-Palacios, E. M., de Almeida Benevides, M. C., da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, R. W. D., de Vasconcellos, V. F., de Castro, L. N. P., et al. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(5), 601–616.
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 56–67.
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science*, 315(5811), 531–534.
- Nelson, J. T., McKinley, R. A., Golob, E. J., Warm, J. S., & Parasuraman, R. (2014). Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage*, 85(P3), 909–

- Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 119–128.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–1449.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527, 633–639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*.
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009a). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Experimental Neurology*, 219(1), 14–19.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223.
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3109–3117.
- Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004a). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1240–1245.
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004b). Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D-Cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573–1578.
- Nitsche, M. A., Kuo, M.-F., Karrasch, R., Wächter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009b). Serotonin Affects Transcranial Direct Current–Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry*, 66(5), 503–508.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., et al. (2004c). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *The European Journal of Neuroscience*, 19(10), 2720–2726.
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B. U. (2004d). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2419–2423.
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 109(C), 140–150.
- Paliwal, P., Hyman, S. M., & Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: Further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*, 93(3), 252–259.
- Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M.-F., Pogarell, O., Leicht, G., et al. (2013). Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimulation*, 6(4),

690–695.

- Parazzini, M., Fiocchi, S., Rossi, E., Paglialonga, A., & Ravazzani, P. (2011). Transcranial direct current stimulation: estimation of the electric field and of the current density in an anatomical human head model. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *58*(6), 1773–1780.
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, *49*(5), 391–404.
- Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, *74*(3), 1037–1045.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, *348*(9022), 233–237.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117*, 847–858.
- Pell, G. S., Roth, Y., & Zangen, A. (2011). Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Progress in Neurobiology*, *93*(1), 59–98.
- Pennington, D. L., Durazzo, T. C., Schmidt, T. P., Abé, C., Mon, A., & Meyerhoff, D. J. (2015). Alcohol Use Disorder with and without Stimulant Use: Brain Morphometry and Its Associations with Cigarette Smoking, Cognition, and Inhibitory Control. *PLoS ONE*, *10*(3), 1-21.
- Peña-Gómez, C., Sala-Lonch, R., Junqué, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargalló, N., et al. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation*, *5*(3), 252–263.
- Perkins, K. A. (2012). Subjective Reactivity to Smoking Cues as a Predictor of Quitting Success. *Nicotine & Tobacco Research*, *14*(4), 383–387.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., & Noll, D. C. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1105-1113.
- Peters, S. K., Dunlop, K., & Downar, J. (2016). Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *10*, 55.
- Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., & Dundon, W. D. (2013). Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *American Journal of Psychiatry*, *170*(1), 23–30.
- Pérez-Mañá, C., Castells, X., Torrens, M., Capellà, D., & Farré, M. (2013). Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD009695.
- Pinsker, H. M., Hening, W. A., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1973). Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*,

- 182(4116), 1039–1042.
- Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping, 33*(10), 2499–2508.
- Politi, E., Fauci, E., Santoro, A., & Smeraldi, E. (2008). Daily Sessions of Transcranial Magnetic Stimulation to the Left Prefrontal Cortex Gradually Reduce Cocaine Craving. *American Journal on Addictions, 17*(4), 345–346.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin, 72*(4-6), 208–214.
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology, 114*(4), 589–595.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., & Accornero, N. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *NeuroReport, 9*(10), 2257-2260.
- Pripfl, J., Neumann, R., Köhler, U., & Lamm, C. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation on risky decision making are mediated by 'hot' and 'cold' decisions, personality, and hemisphere. *European Journal of Neuroscience, 38*(12), 3778–3785.
- Pripfl, J., Tomova, L., Rieckens, I., & Lamm, C. (2014). Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimulation, 7*(2), 226–233.
- RachBeisel, J., Scott, J., & Dixon, L. (1999). Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research. *Psychiatric Services, 50*(11), 1427-1433.
- Rae, C. D. (2014). A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain 1H magnetic resonance spectra. *Neurochemical Research, 39*(1), 1–36.
- Rae, C. D., Lee, V. H. C., Ordidge, R. J., Alonzo, A., & Loo, C. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation increases brain intracellular pH and modulates bioenergetics. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 16*(08), 1695–1706.
- Rango, M., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Barberis, B., Arighi, A., Biondetti, P., & Priori, A. (2008). Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: A 1H-MRS study. *Magnetic Resonance in Medicine, 60*(4), 782–789.
- Robbins, T. W., Ersche, K. D., & Everitt, B. J. (2008). Drug Addiction and the Memory Systems of the Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1141*(1), 1–21.
- Rose, J. E., McClernon, F. J., Froeliger, B., Behm, F. M., Preud'homme, X., & Krystal, A. D. (2011). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Superior Frontal Gyrus Modulates Craving for Cigarettes. *Biological Psychiatry, 70*(8), 794–799.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Group, T. S. O. T. C. (2009). Clinical Neurophysiology. *Clinical Neurophysiology, 120*(12),

2008–2039.

- Sachdev, P., Loo, C. K., MITCHELL, P. B., McFARQUHAR, T. F., & Malhi, G. S. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychological Medicine*, *37*(11), 1645–1649.
- Salo, R., Buonocore, M. H., Leamon, M., Natsuaki, Y., Waters, C., Moore, C. D., et al. (2011). Extended findings of brain metabolite normalization in MA-dependent subjects across sustained abstinence: A proton MRS study. *Drug and Alcohol Dependence*, *113*(2-3), 133–138.
- Samadi, P., Rouillard, C., Bédard, P. J., & Di Paolo, T. (2007). Functional neurochemistry of the basal ganglia. *Handbook of Clinical Neurology*, *83*, 19–66.
- Sances, A., Jr, Myklebust, J., & Larson, S. J. (1980). The evoked potential and early studies of bioelectricity. *Journal of Clinical Engineering*, *5*(1), 27-32.
- Schacht, J. P., Anton, R. F., Randall, P. K., Li, X., Henderson, S., & Myrick, H. (2014). Varenicline effects on drinking, craving and neural reward processing among non-treatment-seeking alcohol-dependent individuals. *Psychopharmacology*, *231*(18), 3799–3807.
- Schlaug, G., Renga, V., & Nair, D. (2008). Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Archives of Neurology*, *65*(12), 1571–1576.
- Schmaal, L., Veltman, D. J., Nederveen, A., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2012). N-Acetylcysteine Normalizes Glutamate Levels in Cocaine-Dependent Patients: A Randomized Crossover Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Neuropsychopharmacology*, *37*(9), 2143–2152.
- Schulte, E. M., Potenza, M. N., & Gearhardt, A. N. (2016). A commentary on the eating addiction versus food addiction perspectives on addictive-like food consumption. *Appetite*, Accepted Manuscript, 1–7.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., et al. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356.
- Shahbabaie, A., Golesorkhi, M., Zamanian, B., Ebrahimipoor, M., Keshvari, F., Nejati, V., et al. (2014). State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(10), 1591–1598.
- Shaul, U., Ben-Shachar, D., Karry, R., & Klein, E. (2003). Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: implication for the antidepressant effect of rTMS. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *6*(3), 233–241.
- Shirayama, Y., Takahashi, M., Osone, F., Hara, A., & Okubo, T. (2017). Myo-Inositol, Glutamate, and Glutamine in the Prefrontal Cortex, Hippocampus, and Amygdala in Major Depression, *Biological Psychiatry: Cognitive Neurosciences and Neuroimaging*, *2*(2), 196-202.
- Simon, S. L., Domier, C., Carnell, J., Brethen, P., Rawson, R., & Ling, W. (2000). Cognitive impairment in individuals currently using

- methamphetamine. *American Journal on Addictions*, 9(3), 222–231.
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(07), 873–884.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., et al. (2009a). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202–5206.
- Stagg, C. J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z. T., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800–804.
- Stagg, C. J., Knight, S., Talbot, K., Jenkinson, M., Maudsley, A. A., & Turner, M. R. (2013). Whole-brain magnetic resonance spectroscopic imaging measures are related to disability in ALS. *Neurology*, 80(7), 610–615.
- Stagg, C. J., Wylezinska, M., Matthews, P. M., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., Rothwell, J. C., & Bestmann, S. (2009b). Neurochemical Effects of Theta Burst Stimulation as Assessed by Magnetic Resonance Spectroscopy. *Journal of Neurophysiology*, 101(6), 2872–2877.
- Stahl, S. M., & Muntner, N. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press.
- Stead, L. F., Koilpillai, P., & Lancaster, T. (2015). Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), CD009670.
- Steen, R. G., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2005). Measurement of Brain Metabolites by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 1949–1962.
- Strafella, A. P. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 126(12), 2609–2615.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 21(15), RC157, 1-4.
- Taber, M. T., & Fibiger, H. C. (1993). Electrical stimulation of the medial prefrontal cortex increases dopamine release in the striatum. *Neuropsychopharmacology*, 9(4), 271-275.
- Taber, M. T., Das, S., & Fibiger, H. C. (1995). Cortical regulation of subcortical dopamine release: mediation via the ventral tegmental area. *Journal of Neurochemistry*, 65(3), 1407–1410.
- Tanaka, T., Takano, Y., Tanaka, S., Hironaka, N., Kobayashi, K., Hanakawa, T., et al. (2013). Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(6), 1-8.

- Terraneo, A., Leggio, L., Saladini, M., Ermani, M., Bonci, A., & Gallimberti, L. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(1), 37–44.
- Thakkar, K. N., Rösler, L., Wijnen, J. P., Boer, V. O., Klomp, D. W. J., Cahn, W., et al. (2017). 7T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Gamma-Aminobutyric Acid, Glutamate, and Glutamine Reveals Altered Concentrations in Patients With Schizophrenia and Healthy Siblings. *Biological Psychiatry*, *81*(6), 525–535.
- Thut, G., Bergmann, T. O., Fröhlich, F., Soekadar, S. R., Brittain, J.-S., Valero-Cabre, A., et al. (2017). Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, Article in press.
- Trojak, B., Meille, V., Achab, S., Lalanne, L., Poquet, H., Ponavoy, E., et al. (2015). Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, *8*(6), 1168–1174.
- Umhau, J. C., Momenan, R., Schwandt, M. L., Singley, E., Lifshitz, M., Doty, L., et al. (2010). Effect of acamprosate on magnetic resonance spectroscopy measures of central glutamate in detoxified alcohol-dependent individuals: a randomized controlled experimental medicine study. *Archives of General Psychiatry*, *67*(10), 1069–1077.
- Vanneste, S., Plazier, M., Ost, J., van der Loo, E., Van de Heyning, P., & De Ridder, D. (2010). Bilateral dorsolateral prefrontal cortex modulation for tinnitus by transcranial direct current stimulation: a preliminary clinical study. *Experimental Brain Research*, *202*(4), 779–785.
- Verdejo-Garcia, A., Contreras-Rodríguez, O., Fonseca, F., Cuenca, A., Soriano-Mas, C., Rodríguez, J., et al. (2012). Functional alteration in frontolimbic systems relevant to moral judgment in cocaine-dependent subjects. *Addiction Biology*, *19*(2), 272–281.
- Volianskis, A., France, G., Jensen, M. S., Bortolotto, Z. A., Jane, D. E., & Collingridge, G. L. (2015). Long-term potentiation and the role of. *Brain Research*, *1621*(C), 5–16.
- Volkow, N. (2002). Role of Dopamine, the Frontal Cortex and Memory Circuits in Drug Addiction: Insight from Imaging Studies. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*(3), 610–624.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., et al. (2010). Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *NeuroImage*, *49*(3), 2536–2543.
- Volkow, N. D., Tomasi, D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Telang, F., Goldstein, R. Z., et al. (2011). Reduced Metabolism in Brain “Control Networks” following Cocaine-Cues Exposure in Female Cocaine Abusers. *PLoS ONE*, *6*(2), e16573.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *9*(1), 527–565.
- Wang, K., Yang, J., Zhang, S., Wei, D., Hao, X., Tu, S., & Qiu, J. (2014). The Neural Mechanisms Underlying the Acute Effect of Cigarette Smoking on Chronic Smokers. *PLoS ONE*, *9*(7), e102828.

- Wassermann, E. M. (1998, January). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(1), 1-16.
- Wassermann, E. M., & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1367–1377.
- Weber, M. J., Messing, S. B., Rao, H., Detre, J. A., & Thompson-Schill, S. L. (2014). Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: A tDCS-fMRI study. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3673–3686.
- Wiguna, T., Guerrero, A. P. S., Wibisono, S., & Sastroasmoro, S. (2012). Effect of 12-week administration of 20-mg long-acting methylphenidate on Glu/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr, and ml/Cr ratios in the prefrontal cortices of school-age children in Indonesia: a study using ¹H magnetic resonance spectroscopy (MRS). *Clinical Neuropharmacology*, 35(2), 81–85.
- Wing, V. C., Barr, M. S., Wass, C. E., Lipsman, N., Lozano, A. M., Daskalakis, Z. J., & George, T. P. (2013). Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimulation*, 6(3), 221–230.
- Xu, J., Fregni, F., Brody, A. L., & Rahman, A. S. (2013). Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 112, 1-10.
- Yang, S., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Xi, Z.-X., Stein, E. A., & Yang, Y. (2009). Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users - A ¹H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. *Psychiatry Research*, 174(3), 171–176.
- Yau, J. M., Jalinous, R., Cantarero, G. L., & Desmond, J. E. (2014). Static field influences on transcranial magnetic stimulation: considerations for TMS in the scanner environment. *Brain Stimulation*, 7(3), 388–393.
- Yuan, K., Yu, D., Bi, Y., Li, Y., Guan, Y., Liu, J., et al. (2016). The implication of frontostriatal circuits in young smokers: A resting-state study. *Human Brain Mapping*, 37(6), 2013–2026.
- Yücel, M., Lubman, D. I., Harrison, B. J., Fornito, A., Allen, N. B., Wellard, R. M., et al. (2007). A combined spectroscopic and functional MRI investigation of the dorsal anterior cingulate region in opiate addiction. *Molecular Psychiatry*, 12(7), 691–702.
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience*, 12(2), 1-11.
- Zheng, H., Zhang, L., Li, L., Liu, P., Gao, J., Liu, X., et al. (2010). High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young patients with treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(7), 1189–1195.

7 Annexes

7.1 Annexe 1.

Hone-Blanchet, A., Ciraulo, D., Pascual-Leone, A., Fecteau, S. (2015). Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: review of human evidence and methodological considerations for future work. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 59, pp184-200.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 59 (2015) 184–200



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev



Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work



Antoine Hone-Blanchet^a, Domenic A. Ciraulo^c, Alvaro Pascual-Leone^b, Shirley Fecteau^{a,b,*}

^a *Laboratory of Canada Research Chair in Cognitive Neuroplasticity, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada*

^b *Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation and Division of Translational Cognitive Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

^c *Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 June 2014

Received in revised form

10 September 2015

Accepted 1 October 2015

Available online 9 October 2015

Keywords:

Craving

Substance use disorders

Non-invasive brain stimulation

Transcranial magnetic stimulation

Transcranial electric stimulation

ABSTRACT

Substance use disorders (SUDs) can be viewed as a pathology of neuroadaptation. The pharmacological overstimulation of neural mechanisms of reward, motivated learning and memory leads to drug-seeking behavior. A critical characteristic of SUDs is the appearance of craving, the motivated desire and urge to use, which is a main focus of current pharmacological and behavioral therapies. Recent proof-of-concept studies have tested the effects of noninvasive brain stimulation on craving. Although its mechanisms of action are not fully understood, this approach shows interesting potential in tuning down craving and possibly consumption of diverse substances. This article reviews available results on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial electrical stimulation (tES) in SUDs, specifically tobacco, alcohol and psychostimulant use disorders. We discuss several important factors that need to be addressed in future works to improve clinical assessment and effects of noninvasive brain stimulation in SUDs. Factors discussed include brain stimulation devices and parameters, study designs, brain states and subjects' characteristics.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	185
2. Noninvasive brain stimulation in tobacco use disorder	186
2.1. Neural substrates of tobacco use disorders	186
2.2. Repetitive transcranial magnetic stimulation in tobacco use disorders	186
2.3. Transcranial electric stimulation in tobacco use disorders	187
3. Noninvasive brain stimulation in alcohol use disorder	190
3.1. Neural substrates of alcohol use disorders	190
3.2. Repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol use disorders	190
3.3. Transcranial electric stimulation in alcohol use disorders	191
4. Noninvasive brain stimulation in psychostimulant use disorders	191

7.2 Annexe 2.

Hone-Blanchet, A., Wensing, T., Fecteau, S. (2014). The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in Human Neuroscience* 8, pp1-15.



The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders

Antoine Hone-Blanchet^{1*}, Tobias Wensing¹ and Shirley Fecteau^{1,2}

¹ Laboratory of Canada Research Chair in Cognitive Neuroscience, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Centre de Recherche l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada

² Berenson-Allen Center for Non-invasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Edited by:

Ali Oker, Université de Versailles, France

Reviewed by:

Eric Brunet-Gouet, Centre Hospitalier de Versailles, France
Yasser Khazaal, Geneva University Hospitals, Switzerland

***Correspondence:**

Antoine Hone-Blanchet, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, 525, Boulevard Hamel, Bureau H-1312, Québec, QC G1M 2S8, Canada
e-mail: antoine.hone-blanchet.1@ulaval.ca

Craving is recognized as an important diagnosis criterion for substance use disorders (SUDs) and a predictive factor of relapse. Various methods to study craving exist; however, suppressing craving to successfully promote abstinence remains an unmet clinical need in SUDs. One reason is that social and environmental contexts recalling drug and alcohol consumption in the everyday life of patients suffering from SUDs often initiate craving and provoke relapse. Current behavioral therapies for SUDs use the cue-exposure approach to suppress salience of social and environmental contexts that may induce craving. They facilitate learning and cognitive reinforcement of new behavior and entrain craving suppression in the presence of cues related to drug and alcohol consumption. Unfortunately, craving often overweighs behavioral training especially in real social and environmental contexts with peer pressure encouraging the use of substance, such as parties and bars. In this perspective, virtual reality (VR) is gaining interest in the development of cue-reactivity paradigms and practices new skills in treatment. VR enhances ecological validity of traditional craving-induction measurement. In this review, we discuss results from (1) studies using VR and alternative virtual agents in the induction of craving and (2) studies combining cue-exposure therapy with VR in the promotion of abstinence from drugs and alcohol use. They used virtual environments, displaying alcohol and drugs to SUD patients. Moreover, some environments included avatars. Hence, some studies have focused on the social interactions that are associated with drug-seeking behaviors and peer pressure. Findings indicate that VR can successfully increase craving. Studies combining cue-exposure therapy with virtual environment, however, reported mitigated success so far.

Keywords: substance use disorders, craving, virtual reality, avatars, cue exposure

INTRODUCTION

Substance use disorders (SUDs), commonly referred to as drug addictions, are a public health issue of growing importance throughout the world. Indeed, the number of individuals diagnosed with SUDs exceeds 15 million worldwide (World Health Organization, 2014), leading to annual costs of more than \$600 billion in the United States only (National Institute on Drug Abuse, 2014). Several legal and illegal substances entail psychoactive characteristics that may interfere with the normal functioning of individuals, providing pleasure, and chronic intake of these substances can induce SUDs. Although the majority of these active compounds are well known from pharmacological and toxicological viewpoints, prevention of relapses and treatment of SUDs remain difficult as psycho- and pharmacotherapies offer relatively poor

knowledge on craving assessment and cue-induced therapy in SUDs using VR technologies.

Clinically defined as a chronically relapsing disorder, the DSM 5 criteria for SUDs include the escalation of substance intake, appearance of tolerance, difficulties in limiting the intake, emergence of serious withdrawal symptoms and negative affect during limiting the intake, drug seeking, and craving (DSM 5, 2013). Psychoactive substances, from nicotine and alcohol to crack cocaine and methamphetamine (METH), all have differential effects on the brain and induce different psychophysiological consequences. However, all these compounds directly or indirectly stimulate the dopamine neural pathways, commonly referred to as the reward pathways, providing pleasure through intoxication. Subjective pleasure associated with recreational substance use and

7.3 Annexe 3.

Hone-Blanchet, A. & Fecteau, S. (2014). Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: Analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology* 85, pp81–90.

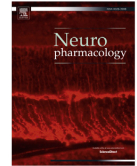
Neuropharmacology 85 (2014) 81–90



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Neuropharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuropharm



Review

Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: Analysis of animal and human studies



Antoine Hone-Blanchet ^a, Shirley Fecteau ^{a, b, *}

^a Laboratory of Canada Research Chair in Cognitive Neuroscience, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Medical School, Laval University, Canada

^b Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 January 2014

Received in revised form

11 May 2014

Accepted 13 May 2014

Available online 24 May 2014

Keywords:

Substance use disorders

Food addiction

Animal models

Human evidence

ABSTRACT

Food has both homeostatic and hedonic components, which makes it a potent natural reward. Food related reward could therefore promote an escalation of intake and trigger symptoms associated to withdrawal, suggesting a behavioral parallel with substance abuse. Animal and human theoretical models of food reward and addiction have emerged, raising further interrogations on the validity of a bond between Substance Use Disorders, as clinically categorized in the DSM 5, and food reward. These models propose that highly palatable food items, rich in sugar and/or fat, are overly stimulating to the brain's reward pathways. Moreover, studies have also investigated the possibility of causal link between food reward and the contemporary obesity epidemic, with obesity being potentiated and maintained due to this overwhelming food reward. Although natural rewards are a hot topic in the definition and categorization of Substance Use Disorders, proofs of concept and definite evidence are still inconclusive. This review focuses on available results from experimental studies in animal and human models exploring the concept of food addiction, in an effort to determine if it depicts a specific phenotype and if there is truly a neurobiological similarity between food addiction and Substance Use Disorders. It describes results from sugar, fat and sweet-fat bingeing in rodent models, and behavioral and neurobiological assessments in different human populations. Although pieces of behavioral and neurobiological evidence supporting a food addiction phenotype in animals and humans are interesting, it seems premature to conclude on its validity.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Substance use disorders (SUDs), commonly referred to addiction, have been extensively studied in the last decades and several lines of evidence suggest it consists in a neuroadaptive pathology. Accordingly, addiction is the behavioral end result of pharmacological overstimulation and usurpation of neural mechanisms of reward, motivated learning and memory. Although substances like alcohol, cocaine and nicotine are widely popular and central to the

2006). Moreover, a substantial body of research now supports a similar view of the neurobiological extent of natural rewards and their influence in the development of addictive disorders. Natural rewards such as sexual behavior, social interactions and food are intrinsically essential for survival but also comprise hedonic characteristics, and may engage similar brain pathways as drugs of abuse. Indeed, they can modulate and induce neuroplasticity in the reward pathways, similarly to traditional drugs of abuse (Olsen, 2011; Pitchers et al., 2010; Weatherford et al., 1990).

7.4 Annexe 4.

Hone-Blanchet, A., Salas, R.E., Celnik, P., Kalloo, A., Schar, M., Puts, N.A.J., Harris, A.D., Barker, P.B., Fecteau, S., Early, C.J., Allen, R.P., Edden, R.A. (2015). Co-registration of magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods* 242, pp52-57.

Journal of Neuroscience Methods 242 (2015) 52–57



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroscience Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneumeth



Basic Neuroscience

Co-registration of magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation



Antoine Hone-Blanchet^{a,*}, Rachel E. Salas^b, Pablo Celnik^c, Aadi Kalloo^b, Michael Schar^e, Nicolaas A.J. Puts^{d,e}, Ashley D. Harris^{d,e}, Peter B. Barker^{d,e}, Shirley Fecteau^{a,f}, Christopher J. Earley^b, Richard P. Allen^b, Richard A. Edden^{d,e}

^a Laboratory of Canada Research Chair in Cognitive Neuroscience, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Faculty of Medicine, Laval University, QC, Canada

^b Department of Neurology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

^c Department of Physical Medicine and Rehabilitation, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

^d FM Kirby Center for Functional Brain Imaging, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD, USA

^e Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

^f Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MS, USA

H I G H L I G H T S

- We demonstrate a workflow of co-registration and co-visualization of TMS and MRS.
- TMS delivery over the MRS voxel of interest elicited a physiological response.
- MRS voxel location can reliably localize the motor cortex subsequently validated by TMS.
- Co-registration of TMS and MRS is feasible and will be useful in future neurophysiological studies.

A R T I C L E I N F O

Article history:

Received 23 September 2014

Received in revised form

22 December 2014

Accepted 23 December 2014

Available online 3 January 2015

Keywords:

Magnetic resonance spectroscopy

Transcranial magnetic stimulation

Co-registration

Co-visualization

A B S T R A C T

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a widely used tool for noninvasive modulation of brain activity, that is thought to interact primarily with excitatory and inhibitory neurotransmitter systems. Neurotransmitters such as glutamate and GABA can be measured by magnetic resonance spectroscopy (MRS). An important prerequisite for studying the relationship between MRS neurotransmitter levels and responses to TMS is that both modalities should examine the same regions of brain tissue. However, co-registration of TMS and MRS has been little studied to date. This study reports on a procedure for the co-registration and co-visualization of MRS and TMS, successfully localizing the hand motor cortex, as subsequently determined by its functional identification using TMS. Sixteen healthy subjects took part in the study; in 14 of 16 subjects, the TMS determined location of motor activity intersected the (2.5 cm)³ voxel selected for MRS, centered on the so called 'hand knob' of the precentral gyrus. It is concluded that MRS voxels placed according to established anatomical landmarks in most cases agree well with functional determination of the motor cortex by TMS. Reasons for discrepancies are discussed.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

7.5 Annexe 5.

Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: A preliminary study. *Drug & Alcohol Dependence* 140, pp78-84.

Drug and Alcohol Dependence 140 (2014) 78–84



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep



Full length article

Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: A preliminary study



Shirley Fecteau^{a,b,*}, Sara Agosta^{b,c}, Antoine Hone-Blanchet^a, Felipe Fregni^{b,d}, Paulo Boggio^e, Domenic Ciraulo^f, Alvaro Pascual-Leone^{b,g}

^a Laboratory of Canada Research Chair in Cognitive Neuroscience, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Centre de Recherche l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Medical School, Laval University, Québec, QC, Canada

^b Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^c Center for Neuroscience and Cognitive Systems@UniTn, Italian Institute of Technology, Rovereto, Italy

^d Laboratory of Neuromodulation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

^e Núcleo de Neurociências, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, SP, Brazil

^f Boston University School of Medicine, Boston Medical Center, Boston, MA, USA

^g Institut Guttmann de Neurorehabilitació, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 December 2013

Received in revised form 24 March 2014

Accepted 28 March 2014

Available online 16 April 2014

Keywords:

Addiction

Tobacco

Noninvasive brain stimulation

Decision-making

ABSTRACT

Background: Most tobacco smokers who wish to quit fail to reach their goal. One important, insufficiently emphasized aspect of addiction relates to the decision-making system, often characterized by dysfunctional cognitive control and a powerful drive for reward. Recent proof-of-principle studies indicate that transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) can transiently modulate processes involved in decision-making, and reduce substance intake and craving for various addictions. We previously proposed that this beneficial effect of stimulation for reducing addictive behaviors is in part mediated by more reflective decision-making. The goal of this study was to test whether nicotine intake and decision-making behaviors are modulated by tDCS over the DLPFC in tobacco smokers who wished to quit smoking.

Methods: Subjects received two five-day tDCS regimens (active or sham). Stimulation was delivered over the right DLPFC at a 2 mA during 30 min. Nicotine cravings, cigarette consumption and decision-making were assessed before and after each session.

Results: Main findings include a significant decrease in the number of cigarettes smoked when participants received active as compared to sham stimulation. This effect lasted up to four days after the end of the stimulation regimen. In regards to decision-making, smokers rejected more often offers of cigarettes, but not offers of money, after they received active as compared to sham stimulation at the Ultimatum Game. No significant change was observed at the Risk Task with cigarettes or money as rewards.

Conclusion: Overall, these findings suggest that tDCS over the DLPFC may be beneficial for smoking reduction and induce reward sensitive effects.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.