



HAL
open science

**OPTIMISATION DE
L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT) PAR
L'ADJONCTION DE KÉTAMINE À L'ANESTHÉSIE
Aspect théorique et expérience dans la dépression
(étude KEOpS)**

Sylvain Iceta

► **To cite this version:**

Sylvain Iceta. OPTIMISATION DE L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT) PAR L'ADJONCTION DE KÉTAMINE À L'ANESTHÉSIE Aspect théorique et expérience dans la dépression (étude KEOpS). Médecine humaine et pathologie. Lyon1, 2013. Français. NNT: . tel-02084153

HAL Id: tel-02084153

<https://theses.hal.science/tel-02084153>

Submitted on 11 Apr 2019

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

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

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2013

N°

OPTIMISATION DE L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT) PAR
L'ADJONCTION DE KÉTAMINE À L'ANESTHÉSIE

Aspect théorique et première expérience dans la dépression (étude KEOpS)

THÈSE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **4 octobre 2013**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Sous la direction du Pr Emmanuel POULET

par

ICETA Sylvain

Né le 19/07/1983 à Échirolles (38)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2012/2013

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Confavreux	Christian	Neurologie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Floret	Daniel	Pédiatrie
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Baverel	Gabriel	Physiologie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile (surnombre)
Bertrand	Yves	Pédiatrie

Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Bozio	André	Cardiologie (surnombre)
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Derumeaux	Geneviève	Physiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Ambroise	Nutrition
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques

Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Thomas	Gilles	Génétique
Tilikete	Caroline	Physiologie
Tourraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trouillas	Paul	Neurologie (surnombre)
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Ederly	Charles	Génétique
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile

Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Ruffion	Alain	Urologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Moreau	Alain
--------	-------

Professeurs associés de Médecine Générale

Zerbib	Yves
--------	------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Chirurgie générale
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chazot	Guy	Neurologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Fischer	Georges	Neurochirurgie
Froment	Jean-Claude	Radiologie et imagerie médicale
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Vedrinne	Jacques	Médecine légale et droit de la santé
Viale	Jean-Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aïssa	Aoumeur	Physiologie

Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sabatini	Jean	Médecine légale et droit de la santé
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Anatomie et cytologie pathologiques
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Chevallier-Queyron	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Doret	Muriel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Genot	Alain	Biochimie et biologie moléculaire
Gonzalo	Philippe	Biochimie et biologie moléculaire
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Plotton	Ingrid	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Pondarre	Corinne	Pédiatrie
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Schluth-Bolard	Caroline	Cytologie et histologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Flori Cognat	Marie
Lainé	Xavier
Letrilliart	Laurent

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Mohamed SAOUD, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, mais aussi pour la confiance accordée lors de nos collaborations passées et à venir. Merci, pour votre franchise et votre volonté qui sont toujours une aide précieuse. Grâce à vous, j'ai pu découvrir la recherche au travers de l'équipe d'accueil et des réunions passionnées qui s'y déroulent. J'espère que la pertinence de vos avis continuera de m'accompagner lors de mes premiers pas en tant que futur docteur.

À Monsieur le Professeur Emmanuel POULET, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour son aide précieuse tout au long de son élaboration. Merci de m'avoir laissé toute liberté de penser et d'écrire et de m'avoir appuyé. Merci également, pour votre enseignement et pour m'avoir communiqué votre passion de la clinique, de la recherche et bien sûr de la neurostimulation. Merci, pour tous vos conseils qui ont jalonné mon parcours d'interne.

À Monsieur le Professeur Thierry D'AMATO, pour l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse. Vous avez été mon premier maître en psychiatrie. Vous m'avez accueilli lors de mes débuts d'interne et avec beaucoup de patience et de talent, vous m'avez permis d'acquérir des compétences essentielles pour devenir psychiatre. La richesse de votre enseignement, votre bienveillance permanente et vos discussions éclairées ont toujours constitué des moments agréables et enrichissants.

À Monsieur le Docteur Frédéric HAESBAERT, pour l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse. Merci pour tous ces bons moments et pour la sincérité de nos rapports. Merci d'avoir su m'écouter et m'épauler. J'espère que nos routes continueront de se croiser, à l'hôpital, ou en dehors.

À Madame le Docteur Marie-Françoise SUAUD-CHAGNY, pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté mon invitation à participer à ce jury. Merci de m'avoir offert la possibilité d'apprendre à regarder la science avec des yeux autres que celui du médecin. Merci également, de m'avoir fait découvrir le monde merveilleux des rongeurs. J'espère que nous continuerons, côte à côte, sur la voie de la neuroplasticité et de la kétamine.

À tous les membres de l'équipe de l'unité ECT – rTMS. Merci pour les moments passés à vos côtés et pour votre implication dans ce protocole. J'espère pouvoir continuer à participer, avec vous, aux réunions scientifiques.

À tous les membres de l'EA 4615. Merci pour tous ces bons moments et dans l'espoir que bien d'autres suivent. Un merci tout spécial aux vidéastes amateurs de l'équipe qui nous font tant rire.

À tous les chefs et professeurs rencontrés dans mon parcours qui ont contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui. Merci tout particulièrement au Dr ZEROUG VIAL, au Dr MARTIN, au Dr NICOLAS, au Dr JANNAUD, au Dr PERRIN, au Dr ROCHET, au Dr TATOU, au Dr RABAIN, au Dr TEUMA, au Dr PICARDO, au Dr SPITZ, au Dr GALVAO, au Dr MILLIEZ, au Dr GÉRARD et au Dr REVOL. Ainsi que tous ceux que j'ai dû oublier.

Au Docteur Marie CHEVRET-MEASSON, pour avoir partagé avec moi tant de choses et pour m'avoir offert un second souffle. La découverte de la sexologie médicale et nos thérapies de couple resteront toujours des moments forts pour moi.

À tous les collègues que j'ai pu rencontrer, quelle que soit leur fonction au sein de l'hôpital. Merci d'avoir croisé avec moi vos regards sur le patient et le soin. Un merci tout particulier à l'équipe de Deniker.

À tous mes co-internes et tout particulièrement ceux qui sont devenus mes amis et qui sauront se reconnaître. Merci à tous ces collègues qui ont su partager de bons moments avec moi. Une dédicace toute particulière à Alexis pour ces séries que seul lui peut encore posséder, à Florent pour m'avoir souvent impressionné, et ceci avec beaucoup d'humour et à Marie, alias Calimero, pour ces pauses pleines de bonne humeur. Enfin un merci tout particulier à Remy, qui m'a montré la voie durant cet internat et ceci toujours avec la plus grande modestie et gentillesse.

À ma famille pour leur support dans mes études. À ma mère pour avoir écouté mes longues jérémiades lors des crises de vocations et pour son soutien permanent. À mon père, bien qu'il ne soit plus là pour constater le fruit de son éducation, il peut reposer sereinement en sachant qu'il m'a permis d'acquérir des qualités inestimables, que je tente de mettre en application tous les jours. À mon frère pour son amour et son soutien. À ma cousine Audrey et sa famille pour leur amour. À mes grands-parents, qui ont approuvé mon choix de devenir médecin et m'ont soutenu. À tous les membres de ma famille, qui ont supporté mes absences lors de ces longs travaux universitaires. À tous ceux qui avec le temps sont devenus des membres de cette famille : Annick, Alban, Marie Laure, Jean Hulk, Remy, Yvette, Barbara, Florent, Jennifer, Laurent, Audrey, Mika, Marie-Noëlle et Elodie.

À ceux qui régulièrement apportent un peu de lumière dans mon existence : Tudual, Monique, Georges, Jérôme, Magalie, Josiane, Dominique, Chantal, Nicole, Marie Claude, Célestine, Yann, Richard, Michèle, Christophe, Olivier, Laure, Emmanuel et Florence.

Aux amis fidèles et qui sont des soutiens de longue date. Merci de vous être tenus à mes côtés jusqu'à aujourd'hui, en commençant par Fanny, sans oublier Pierre Armand, Camille, Cédric, Émilie. Aux amis plus récents, mais tout aussi importants : Laura, Ben, Alice, Pierre, La Vignade, Clémence B, Boudin, Matthieu, Guillaume, Klem, Alice F, Chloe, Flover, Auréle, Kevin, Martin, Nicolas, Geoff, Mag, Carlos, Anne Sophie, Lucie, Raff, Lulu, Julien, Habire, Florent, Cécile, Ismael... J'en oublie très sûrement (mais je vous offrirai un verre pour me faire pardonner).

Enfin, et non des moindres, un merci spécial à Fabrice. Merci de te tenir à mes côtés en permanence sans jamais faillir. Merci pour tes nombreuses relectures sur les différents mémoires et sur cette thèse. Merci pour tes longs soupirs, toujours bienveillants, lorsque je modifiais une page à 2 h du matin. Merci d'être un élément moteur dans ma vie et de me rappeler régulièrement les valeurs essentielles que nous avons choisies. Merci pour ta confiance. Merci de continuer à être un réconfort malgré mes coups de tempêtes. J'espère que notre route sera encore longue.

RÉSUMÉ

Dans les formes sévères et résistantes d'épisode dépressif majeur (EDM), l'électroconvulsivothérapie (ECT) est un traitement des plus efficace. Dans la première partie de notre travail, nous avons analysé les aspects théoriques concernant ce traitement et ses mécanismes d'action. Ces observations ont abouti à une seconde partie correspondant à la mise en place d'une étude pilote d'optimisation de l'ECT par adjonction de kétamine lors de l'anesthésie.

Les mécanismes d'action de l'ECT sont encore mal connus. Actuellement, quatre grandes théories tentent de les expliquer : la théorie de l'effet anticonvulsivant, la théorie neuroendocrine, la théorie de la modification de la neurotransmission monoaminergique et la théorie neurotrophique. C'est cette dernière théorie qui nous a plus particulièrement intéressés, impliquant des modifications de la potentialisation à long terme (LTP) hippocampique via la voie glutamatergique et la sécrétion de BDNF. L'activation des récepteurs NMDA est un élément essentiel pour la compréhension du rôle du système glutamatergique. Le principal agent pharmacologique agissant sur le récepteur NMDA disponible aujourd'hui est la kétamine. La kétamine, de par un rôle sur la neuroplasticité et de protection contre l'excitotoxicité et le remodelage hippocampique, favoriserait l'efficacité et la tolérance cognitive du traitement.

Nous avons donc développé une étude pilote contrôlée, randomisée, avec 2 bras parallèles. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit la kétamine, à la dose de 0,5 mg/kg, soit un placebo, en association au propofol lors de l'anesthésie avant ECT. Les patients ont été évalués à l'aide d'échelles cliniques de dépression (MADRS, HDRS), de tolérance cognitive (MMSE, SMQC, CFQ). L'objectif est d'étudier l'effet de cette procédure sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement. 5 patients ont été inclus dans le groupe kétamine et 5 dans le groupe placebo. Les deux groupes à l'inclusion présentent les mêmes scores d'intensité des symptômes, mais diffèrent sur la gravité et la résistance de l'EDM. L'analyse des différents paramètres d'efficacité n'a pas mis en avant de différences. La qualité des crises est inférieure avec la kétamine. La tolérance cognitive semble meilleure avec l'adjonction de kétamine. Le reste de la tolérance est bonne, aucun effet secondaire important n'a été observé, notamment psychodysléptique. L'impact des résultats de notre étude est limité par des biais importants (inflation du risque, biais de recrutement, répétition des tests...). Cette étude a permis de repenser certains aspects et mis à jour de nouvelles problématiques telles que les différences dans la cinétique d'injection de la kétamine.

Le manque de résultats obtenus sur l'efficacité est probablement lié à l'inhomogénéité des groupes. Nos données suggèrent également que la procédure de stimulation pourrait être optimisée. Sur le plan cognitif, nos résultats tendent à montrer un effet neuroprotecteur de la kétamine. Sur le plan scientifique, d'autres études pourraient s'inscrire en continuité de celle-ci afin d'optimiser le traitement par ECT et d'en comprendre les mécanismes d'action, notamment en adaptant ce protocole pour un modèle de rongeur, ce qui permettrait d'aller explorer les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. À terme, une telle démarche pourrait aboutir à la mise en avant de nouvelles cibles pharmacologiques pour un traitement rapide de la dépression.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : ASPECTS THÉORIQUES.....	5
CHAPITRE 1 : LE TRAITEMENT PAR ECT	6
<i>HISTORIQUE DE L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE</i>	6
Des fondements antiques	6
Le traitement par le choc	7
Aux sources de la thérapie convulsive	8
De la thérapie par l'électricité à l'ECT	10
Le premier électrochoc	17
Âge d'or de l'ECT et abus.....	17
Vers une amélioration du traitement	19
<i>L'ECT DANS LA PRATIQUE ACTUELLE</i>	21
Indications.....	22
La dépression.....	22
Les accès maniaques.....	23
La schizophrénie	23
Les indications plus rares.....	23
Situations particulières	24
Contre-Indications	25
Modifications physiologiques induites par l'ECT	25
Examen complémentaire et consultation d'anesthésie	26
Information et consentement du patient et/ou de son entourage	26
Risques et effets indésirables.....	27
Interférences médicamenteuses.....	29
Caractéristiques de l'anesthésie générale	30
Thiopental.....	31
Méthohexital	31
Propofol.....	31
Étomidate	31
Déroulement de la séance	32
Procédure standardisée de prise en charge	33
<i>MÉCANISMES D'ACTION NEUROBIOLOGIQUES</i>	36
Modèles animaux et effets des ECS/ECT.....	36
Innocuité des ECS/ECT	37
Bases biologiques et mécanismes d'action des ECS/ECT	39
Théorie de l'effet anticonvulsivant.....	40
Intérêt et rôle du seuil épileptogène	40
Mécanismes neurobiologiques.....	41
Seuil convulsivant et morphologie EEG	42
Théorie de la neurotransmission monoaminergique.....	42
La neurotransmission sérotoninergique (5HT)	43
La neurotransmission catécholaminergique	44
La neurotransmission glutamatergique.....	45
La neurotransmission GABAergique	47
La balance Glutamate/GABA.....	47
La neurotransmission peptidergique.....	48
Théorie neuroendocrinienne	48
Théorie neurotrophique.....	50
Bases biologiques de l'amnésie transitoire.....	54
<i>LIMITES ACTUELLES ET PISTES DE DÉVELOPPEMENT</i>	59

CHAPITRE 2 : GLUTAMATE, DÉPRESSION ET ECT	62
<i>SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE ET DÉPRESSION</i>	62
Rappel sur le Glutamate et ses récepteurs	62
Le cycle du glutamate.....	62
Les récepteurs du glutamate.....	64
Les récepteurs ionotropiques.....	64
Les récepteurs métabotropiques	69
Glutamate et neuroplasticité dans la dépression	70
<i>CIBLES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES</i>	76
CHAPITRE 3 : KÉTAMINE ET ECT.....	79
<i>KÉTAMINE, MODE D'ACTION</i>	79
<i>KÉTAMINE EN ASSOCIATION À L'ECT</i>	83
<i>JUSTIFICATION D'UNE NOUVELLE ÉTUDE</i>	86
PARTIE 2 : ASPECTS EXPÉRIMENTAUX	88
CHAPITRE 1 : MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	90
<i>PLAN EXPÉRIMENTAL</i>	90
<i>OBJECTIFS PRINCIPAUX ET SECONDAIRES</i>	91
<i>RÉALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE</i>	92
Phase d'inclusion (V1)	92
À chaque séance (les mardis et jeudis).....	93
Visite d'évaluation (V2 jusqu'à V9)	93
Si rémission.....	94
À 16 séances : Bilan V9 + Bilan Rémission	94
<i>POPULATION ÉTUDIÉE</i>	96
Critères d'inclusion.....	96
Critères de non-inclusion.....	96
<i>PROCÉDURES D'ARRÊT PRÉMATURÉ DE LA RECHERCHE</i>	97
<i>TRAITEMENTS ADMINISTRÉS AUX PATIENTS</i>	97
Description du traitement	97
Médicaments et traitements autorisés et interdits	98
Mesures prises pour réduire et éviter les biais.....	98
<i>MODALITÉ DE RECUEIL DES DONNÉES</i>	99
Outils diagnostics	99
Évaluations cliniques	99
Surveillance des effets indésirables	100
<i>DESCRIPTION DES ÉCHELLES UTILISÉES</i>	102
L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg.....	102
Échelle de dépression de Hamilton (HDRS -17)	102
Clinical Global Impression.....	103
Mini-mental state examination	104
Squire Subjective Memory Questionnaire.....	104
Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)	105
Échelles Visuelles Analogiques (EVAs)	105
Échelle des effets indésirables (U.K.U)	106

<i>CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES</i>	106
Nombre de sujets.....	106
Critères d'évaluations et d'analyses statistiques.....	107
Critère d'évaluation principal :	107
Critères d'évaluation secondaires :	107
CHAPITRE 2 : RÉSULTATS	110
<i>CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION</i>	110
<i>ANALYSE DE L'EFFICACITÉ</i>	111
Critère de jugement principal.....	111
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité (Tableau 5).....	112
Évolutions symptomatiques au cours du traitement :	113
<i>TOLÉRANCE COGNITIVE</i>	115
<i>CARACTÉRISTIQUES DES CRISES CONVULSIVES</i>	116
<i>TOLÉRANCE GLOBALE</i>	117
CHAPITRE 3 : DISCUSSIONS	120
<i>LIMITES DE L'ÉTUDE ET FAISABILITÉ</i>	120
<i>EFFICACITÉ</i>	122
<i>EFFETS SECONDAIRES MNÉSQUES</i>	123
<i>EFFETS SUR LA CRISE CONVULSIVE</i>	126
<i>TOLÉRANCE GLOBALE DU TRAITEMENT</i>	126
<i>PERSPECTIVES</i>	127
Perspectives cliniques.....	127
Perspectives scientifiques	128
CONCLUSIONS	132
BIBLIOGRAPHIE	135
ANNEXES	145
<i>ANNEXE 1 : INFORMATIONS SUR L'ECT ET L'ANESTHÉSIE</i>	146
<i>ANNEXE 2 : INFORMATIONS SUR LE PROTOCOLE</i>	150
<i>ANNEXE 3 : ÉCHELLES D'ÉVALUATIONS UTILISÉES</i>	154

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : CRITÈRES GRADUELS DE RÉSISTANCE SELON THASE ET RUSH.....	2
FIGURE 2 : PARACELSE, RÉALISÉ PAR MATTHIS QUAD VON KINCKELBACH ET PUBLIÉ EN 1606.....	8
FIGURE 3 : ILLUSTRATION REPRÉSENTANT LES EXPÉRIENCES RÉALISÉES SUR DES PERSONNES VIVANTES, DANS <i>ESSAI THÉORIQUE ET EXPÉRIMENTAL SUR LE GALVANISME – 1804 – (GIOVANNI ALDINI – 1762-1834)</i>	11
FIGURE 4 : GRAVURE REPRÉSENTANT LE DÉROULEMENT D'UN ÉLECTRODIAGNOSTIC PAR LE DR VIGOUROUX	13
FIGURE 5 : GRAVURE REPRÉSENTANT UNE SÉANCE DE BAIN ÉLECTRIQUE	14
FIGURE 6 : HUGO CERLETTI, ASSISTANT À L'ABATTAGE DES PORCS.	16
FIGURE 7 : SISMOTHÈRE DE LAPIPE ET RONDEPIERRE À COURANT ALTERNATIF SINUSOÏDAL	18
FIGURE 8 : PRÉSENTATION DU DISPOSITIF DE STIMULATION ET DES SITES DE STIMULATIONS.	33
FIGURE 9 : REPRÉSENTATION DU CYCLE GLUTAMATE-GLUTAMINE DANS LE CERVEAU.	63
FIGURE 10 : MODALITÉS DE L'ACTIVATION DU RÉCEPTEUR NMDA.	67
FIGURE 11 : POTENTIALISATION À LONG TERME ET RÉCEPTEURS AU GLUTAMATE.	73
FIGURE 12 : MODIFICATION INDUITE PAR LA LTP.....	74
FIGURE 13 : STRUCTURE DU RÉCEPTEUR NMDA ET SITE DE FIXATION DE LA KÉTAMINE	81
FIGURE 14 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	90
FIGURE 15 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DU TAUX DE PATIENTS RÉPONDEURS EN POURCENTAGE.	114
FIGURE 16 : REPRÉSENTATIONS GRAPHIQUES DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES DE LA CRISE CONVULSIVE.	117
TABLEAU 1 TABLEAU RÉCAPITULATIF DE L'ENSEMBLE DES VISITES.....	95
TABLEAU 2 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTES ÉVALUATION ET DE LEUR PÉRIODICITÉ.....	101
TABLEAU 3 : DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE.....	110
TABLEAU 4 : ANALYSE DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL ET DE L'ENSEMBLE DES PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ.....	112
TABLEAU 5 : ANALYSE DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL ET DE L'ENSEMBLE DES PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ.....	113
TABLEAU 6 : ÉVOLUTION DU TAUX DE PATIENTS RÉPONDEURS EN FONCTION DU NOMBRE DE SÉANCES.	114
TABLEAU 7 : COMPARAISON DES SCORES DES ÉVALUATIONS COGNITIVES.	115
TABLEAU 8 : DESCRIPTION DES PARAMÈTRES ET DU MODE DE STIMULATION OBSERVÉS LORS DU TRAITEMENT	116
TABLEAU 9 : RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES CORRESPONDANTS À LA TOLÉRANCE DU SOIN.	118

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-HT : 5 – hydroxytryptamine ou sérotonine	LTP : Potentialisation à long terme
ACTH : Adrénocorticotrophine	MADRS : Échelle de dépression de Montgomery et Asberg
AMPA : Acide α -amino-3 - hydroxy-5 - méthylisoxazole-propionate	mGluR : Récepteur métabotropiques au glutamate
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé	MMSE : Mini-mental state examination
Arc : Activity-regulated cytoskeletal-associated protein	NA : Noradrénaline
BDNF : Brain-derived neurotrophic factor	NGF : Nerve growth factor
BiT : Stimulation bitemporale	NIH : National Health Institut
BrdU : Bromodéoxyuridine	NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
CFQ : Cognitive Failures Questionnaire	NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
CGI : Échelle d'Impression Clinique Globale	NPY : Neuropeptide Y
CREB : C-AMP Response Element-binding protein	OMS : Organisation mondiale de la santé
CRH : Hormone corticotropin-releasing	PVN : Noyau paraventriculaire
DA : Dopamine	rTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
DAG : Diacylglycérols	SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
ECG : Électrocardiogramme	SMQC : Squire Subjective Memory Questionnaire
ECS : Stimulation électroconvulsive	SON : Noyau supra optique
ECT : Electroconvulsivothérapie	SPECT : Single photon emission computed tomography
EDM : Épisode Dépressif Majeur	SRM : Spectroscopie de résonance magnétique
EEG : Électroencéphalogramme	tDCS : Transcranial direct current stimulation
FGF : Fibroblast growth factor	TDM : Tomodensitométrie
GABA : Acide γ – aminobutyrique	TEP : Tomographie par émission de positons
GFAP : Gliale fibrillary acidic protein	TrkB : Tropomyosin receptor kinase B
GS : Glutamine synthétase	UKU : Échelle des effets indésirables
HAS : Haute Autorité de Santé	ULD : Stimulation en unilatéral Droit
HDRS : Échelle de dépression de Hamilton	VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire
IP3 : Inositol triphosphate	VMH : Noyau ventromédian de l'hypothalamus
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
KA : Kainate	

INTRODUCTION

L'épisode dépressif majeur (EDM) est un état d'altération persistante de l'humeur. Il associe une tristesse, une perte de plaisir (anhédonie) et une perte de l'élan vital (absence de désir et fatigue). La dépression est le plus fréquent des troubles psychiatriques. Elle touche, chaque année, 120 millions de personnes dans le monde, dont 3 millions en France. L'OMS estime que, d'ici 2020, la dépression sera la deuxième cause d'invalidité dans le monde (1). En France, sa prévalence annuelle est de 6 % et de 21 % sur la vie entière (2).

De nombreux traitements pharmacologiques sont aujourd'hui disponibles pour la prise en charge de ce trouble. Plusieurs classes d'agents pharmacologiques sont utilisées avec des cibles thérapeutiques différentes. Ces molécules ciblent principalement les voies des neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline ou dopamine). La classe la plus utilisée est celle des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine seule, ou associée à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline. D'autres molécules sont disponibles telles que des inhibiteurs de la recapture présynaptique des trois monoamines (ce sont les antidépresseurs tricycliques) ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (ralentissent la dégradation de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine dans la fente synaptique). Le point commun de l'ensemble de ces molécules est un délai d'action lent. D'autres voies biologiques ont été mises en avant ces dernières années et pourraient aboutir à de nouveaux traitements. Parmi celles-ci, la voie glutamatergique est une de ces cibles d'intérêt.

Concernant l'effet thérapeutique, l'efficacité des traitements antidépresseurs n'est obtenue qu'au prix d'une administration prolongée (4 à 6 semaines). Le temps de latence de l'action antidépressive est un problème dans le traitement de la dépression majeure. En effet, il s'agit d'un temps pendant lequel la souffrance du patient est toujours présente ou continue d'augmenter. Plus ce délai est long, plus le handicap risque d'être invalidant pour la personne atteinte d'EDM. Une rapidité d'action plus importante permet également de diminuer le coût médico-économique. Une des conséquences le plus souvent craintes dans l'EDM est le risque suicidaire. Le risque de mortalité par suicide chez les patients déprimés est 20 fois plus élevé que dans la population générale (3). En France, le taux de suicide (17 pour 100 000 habitants) est parmi les plus élevés en Europe. Près de 8 % des

personnes déclarent avoir fait une tentative de suicide au cours de leur vie. Environ 195 000 tentatives de suicide ont donné lieu à un contact avec le système de soins en 2002. Le taux de tentatives de suicide augmente avec la durée de la maladie, le délai avant prise en charge, le nombre d'épisodes précédents et le nombre de comorbidités psychiatriques. D'après l'enquête SMPG (Santé Mentale en Population Générale) 22 % des personnes souffrant de dépression et 27 % des personnes atteintes d'une dépression récurrente déclarent avoir fait une tentative de suicide. Ces données montrent l'importance d'une prise en charge rapide et efficace de l'EDM.

Une seconde limite importante des traitements actuels est celle de leur efficacité. On considère que seulement 50 % des patients traités atteignent une rémission complète lors d'un premier traitement pharmacologique. Les rémissions partielles sont très fréquentes et le corps médical s'en satisfait généralement. Pourtant, les symptômes résiduels sont associés à une diminution de la qualité de vie, une augmentation du risque de rechute et une altération du fonctionnement social. Environ 30 % des patients dépressifs ne répondent pas aux antidépresseurs (4). Nous avons utilisé la classification de Thase et Rush (Figure 1), proposée en 1997, pour définir les critères de résistance (5). On considère ainsi comme résistante une EDM persistant après échec de deux antidépresseurs à dose optimale, pris chacun durant une durée suffisante.

Table 1. Thase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging: Levels of Resistance

Stage I:	Failure of at least one adequate trial of one major class of antidepressant
Stage II:	Stage I resistance plus failure of adequate trial of an antidepressant in a distinctly different class from that used in Stage I
Stage III:	Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a TCA
Stage IV:	Stage III resistance plus failure of an adequate trial of a MAOI
Stage V:	Stage IV resistance plus failure of a course of bilateral ECT

Derived from Thase and Rush (1997) with permission.
TCA, tricyclic antidepressant; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; ECT, electroconvulsive therapy.

Figure 1 : Critères graduels de résistance selon Thase et Rush (5).

L'ECT (électroconvulsivothérapie) est un traitement non médicamenteux de l'EDM. Il est principalement indiqué dans la prise en charge des EDM résistants aux traitements et lorsque le pronostic vital est mis en jeu à court terme. Ce traitement est réalisé par la stimulation du cerveau à l'aide d'électrodes positionnées sur le scalp. L'application d'un courant électrique permet d'induire une crise convulsive généralisée. L'ECT est un des traitements les plus efficaces et rapides de l'EDM.

Cette approche thérapeutique présente également des inconvénients :

- a) Bien que plus précoce qu'avec les traitements pharmacologiques, l'efficacité de l'ECT reste longue à obtenir (2-3 semaines contre 4-8 semaines pour les traitements médicamenteux).
- b) L'induction d'effets indésirables, notamment sur le plan cognitif, peut constituer un frein à son utilisation.
- c) Enfin cette thérapeutique demeure associée par certains publics professionnels ou non à une image négative.

À ce propos, si une grande partie des patients considère l'ECT comme un traitement salubre, voire salvateur, certaines personnes y compris les patients, leur famille et le personnel médical continuent à percevoir l'ECT comme une expérience terrifiante. Une stigmatisation sociale importante a été longtemps, voire reste encore, associée à ce traitement (6). Une des raisons de la mauvaise perception de ce traitement est en partie liée à la méconnaissance de son mode d'action. Les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à l'efficacité de l'ECT sont, aujourd'hui, loin d'être complètement élucidés. Ce traitement est alors vu comme une méthode barbare et occulte, tant par le grand public que par certains psychiatres.

L'ECT constitue aujourd'hui un traitement efficace dont la tolérance globale est bonne. Ce traitement occupe toujours une place importante dans la stratégie thérapeutique. Mais cette « vieille thérapeutique du futur » (7) présente certaines limites, comme la méconnaissance de son mode d'action, un délai d'action encore important et une mauvaise tolérance cognitive. Ces limites sont des objectifs clefs dans la recherche sur l'ECT et sont en partie l'objet de ce travail.

Dans une première partie, nous aborderons les aspects théoriques de notre travail. Nous commencerons par nous intéresser à l'ECT en elle-même (CHAPITRE 1 : LE TRAITEMENT PAR ECT). Nous rappellerons l'histoire de ce traitement, ses indications et ses modalités actuelles, ses mécanismes d'action supposés et pour terminer, ses limites et les pistes de développements à venir. Nous étudierons ensuite l'implication de la voie glutamatergique dans la dépression (CHAPITRE 2 : GLUTAMATE, DÉPRESSION ET ECT). Il s'agira de synthétiser les différentes hypothèses physiopathologiques dans la dépression résistante, le rôle du glutamate et des récepteurs au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) dans cette maladie. Pour terminer cette première partie, nous tenterons de voir en quoi la kétamine (antagoniste non compétitif des récepteurs au glutamate) associée à l'ECT pourrait offrir une action synergique et justifier une nouvelle étude (CHAPITRE 3 : KÉTAMINE ET ECT). Dans la seconde partie de ce travail, nous développerons les aspects expérimentaux issus des observations théoriques faites dans la première partie. Nous avons en effet mis en place une étude pilote visant à explorer l'action de la kétamine en association à l'ECT. Nous évoquerons d'abord l'aspect matériel et méthode de cette étude (CHAPITRE 1 : MATÉRIELS ET MÉTHODES). Nous présenterons ensuite les résultats préliminaires obtenus (CHAPITRE 2 : RÉSULTATS). Par la suite, nous discuterons de la méthodologie et des principaux résultats et proposerons de nouvelles perspectives issues de nos observations (CHAPITRE 3 : DISCUSSION). Enfin, nous conclurons ce travail par un résumé des principaux aspects théoriques et expérimentaux et par une mise en perspective de ceux-ci (CONCLUSIONS).

PARTIE I : ASPECTS THÉORIQUES

CHAPITRE 1 : LE TRAITEMENT PAR ECT

HISTORIQUE DE L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

Des fondements antiques

L'ECT est un traitement souvent considéré par le grand public comme ancien et révolu. Ancien, ce traitement l'est en effet. Les fondements lointains de l'ECT se retrouvent dans l'antiquité. Hippocrate vers 400 av. J.-C. observe que certaines personnes souffrant de maladies mentales sont guéries par les convulsions associées à la malaria. Par la suite, et bien que l'électricité est encore pour ainsi dire inconnue, les médecins ont cherché le moyen de soigner certaines maladies nerveuses par application de secousses électriques sur la tête. Le médecin romain Scribonus Largus, en 48 av. J.-C., fut un des premiers à prescrire une cure d'« électrochocs ». Dans son traité de thérapeutique *Compositiones medicamentorum*, il écrivait : « *un ancien et intolérable mal de tête qui se manifeste avec insistance peut être immédiatement soulagé si on le soigne au moyen d'un poisson torpille vivant, de couleur noire, appliqué sur le lieu de la douleur jusqu'à ce que la douleur cesse et que la partie soit engourdie. À peine cela arrivé, on enlèvera le remède afin de ne pas abolir la sensibilité de la partie. Il sera nécessaire de préparer un certain nombre de ces poissons torpilles, le bénéfice de la cure, c'est-à-dire la torpeur, qui est l'indice de l'effet utile, survenant souvent après deux ou trois applications* » (8).

D'après les connaissances actuelles sur ces poissons, on estime que ces applications électriques devaient atteindre un maximum d'environ 25 à 30 volts. Ce voltage est insuffisant pour déclencher une convulsion électrique. Par contre, ces stimulations peuvent avoir des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Bien qu'assez loin de l'ECT actuelle, ces premiers électrochocs sont l'affirmation du principe d'une thérapie des troubles psychiques par des décharges électriques (9).

Le traitement par le choc

Dès l'Antiquité et de tout temps, les traitements « chocs » sont envisagés comme une solution curative pour les désordres psychiques. Il s'agit d'induire un bouleversement total, mais bref, de l'ensemble des fonctions (somatiques et psychiques) afin d'obtenir la guérison du trouble sous-jacent. Les prêtres du temple d'Apollon, à Leucade, jetaient les insensés, du haut d'une falaise, dans les eaux de la mer Tyrrhénienne, après les avoir liés à des oiseaux marins destinés à ralentir leur chute. Au Moyen-âge, on maintenait sous les eaux la tête du patient, le temps de dire la prière du Miserere. Cette prière se récite jusqu'au commencement de l'asphyxie. Thomas Willis, dans l'ouvrage De Anima Brutorum, signale de brusques guérisons obtenues par ce moyen. Plus tard, Érasme Darwin, grand-père de l'illustre naturaliste, préconise la méthode des vertiges rotatoires. Il s'agit de déclencher des vertiges à l'aide de machines tournantes jusqu'à l'apparition d'un état nauséeux. Cet état devait être ce que nous appelons aujourd'hui une crise d'excitation vagale. C'est probablement aussi ce même type de « crise-choc » que l'on devait chercher à obtenir lors de la cure de dégoût, préconisée à l'époque romantique. Ce choc de dégoût est obtenu à l'aide de l'ipéca ou l'émétique à doses angoissantes (10).

Au 17ème, le Bruxellois Van Helmont préconise la submersion complète du malade, afin de « *détruire jusqu'aux traces primitives les idées extravagantes des aliénés, ce qui ne peut avoir lieu qu'en oblitérant pour ainsi dire ces idées par un état voisin de la mort* ». Un traité sur la folie de 1758, rédigé par William Battie, mentionne les méthodes thérapeutiques alors en usage : brûlures, privation de nourriture, saignées et immersion dans de l'eau bouillante ou glacée. Ces techniques thérapeutiques de l'extrême sont, pour le praticien de l'ECT, celles d'un autre temps. Pourtant certains détracteurs de l'ECT considèrent encore les psychiatres pratiquant l'ECT avec le même regard que celui que nous pouvons porter aujourd'hui sur les techniques passées. Il ne s'agit pas pour le praticien moderne de se contenter d'apposer les mains ou de brancher le patient sur une batterie électrique. Il convient de chercher à comprendre les mécanismes d'actions et les limites des thérapeutiques non médicamenteuses afin d'en réaliser une prescription raisonnée et optimisée.

Aux sources de la thérapie convulsive

L'histoire de la convulsivothérapie semble débiter au 16^{ème} siècle. Il s'agit de traiter le patient grâce à un choc convulsif. Sa naissance a lieu dans l'hermétisme du laboratoire d'un célèbre médecin et alchimiste : Théophrastus Bombastus Von Hohenheim dit Paracelse (Figure 2). Il prescrit du camphre à ingérer à ses patients afin de « *provoquer des convulsions et de guérir de la folie* ». Ce grand chimiste suisse a également ouvert la voie à une série de nouvelles thérapeutiques non médicamenteuses. Il met en avant l'existence de plusieurs phénomènes électromagnétiques et s'en sert pour aider les malades. Il organise des « miracles », et son renom lui vaut le titre de fondateur de l'école de magnétisme et de médecine magique. Il ne s'agit pas ici uniquement de mysticisme. La première publication relatant le traitement d'un patient à l'aide de camphre est attribuée à Léopold Von Auenbrugger en 1764. Il reporte le traitement d'un patient souffrant de « *mania vivorum* » par une ingestion de camphre toutes les deux heures, jusqu'à la survenue d'une convulsion (11). En 1765, un certain Dr Oliver rapporte dans le London Medical Journal sous le titre Effect of camphor in a case of insanity, un cas similaire. Ces résultats sont reproduits en 1798, avec la publication par un médecin russe de huit cas analogues. En 1851, dans l'ouvrage d'un médecin hongrois, qui décrit la méthode du Dr Pauliczki, on peut lire : « *Camphre : commencer par une dose de dix grains et augmenter la quantité de cinq grains par jour, jusqu'à soixante grains par jour. À ce moment, le patient doit avoir des étourdissements et des crises d'épilepsie. Quand il se réveillera des crises, il aura retrouvé la raison* ».



Figure 2 : Paracelse, réalisé par Matthijs Quad von Kinckelbach et publié en 1606 (imprimé à Nuremberg).

Ces thérapies dites convulsives ne cesseront de se développer notamment au cours du 20^{ème} siècle. Lazlo Von Meduna est un neuropsychiatre hongrois (1896-1964). En 1924, il travaille à Budapest sur les modifications anatomopathologiques du cerveau. Il compare les cerveaux de cadavres de patients épileptiques et de patients schizophrènes. Lazlo Von Meduna observe une différence entre les deux types de cerveau : diminution des cellules gliales sur le cerveau schizophrénique et prolifération des cellules gliales sur le cerveau épileptique. Il observe également que, sur 6000 schizophrènes, 8 seulement ont une pathologie épileptique associée. Par ailleurs, il constate que les patients épileptiques qui développent des symptômes schizophréniques ont une nette réduction de la fréquence des crises d'épilepsie. Von Meduna conclut alors à l'existence d'un antagonisme biologique entre épilepsie et schizophrénie : *« Ce que j'éprouvais le besoin de prouver, c'est que les deux affections, l'épilepsie et la schizophrénie, pour une raison quelconque, ne vont pas de pair, lorsque l'une des deux affections entre en jeu, l'autre disparaît ou s'atténue beaucoup ».*

Von Meduna conçoit le projet de provoquer des convulsions chez les schizophrènes pour les traiter. Après avoir vérifié chez l'animal l'innocuité de la méthode, il utilise d'abord le camphre en injection. Les difficultés techniques l'ont rapidement amené à substituer au camphre le pentylènetétrazol (Cardiazol®), après avoir essayé successivement la strychnine, la thébaïne et la pilocarpine. Sa technique consiste à injecter rapidement dans une veine du malade 40 centigrammes de Cardiazol® (dérivé du camphre), l'injection étant suivie, après quelques secondes, d'une crise convulsive généralisée. On pratique en moyenne une douzaine de séances, espacées l'une de l'autre, de quelques jours. En janvier 1935, il rapporta des résultats favorables chez 10 schizophrènes sur 26 traités (12). Les premiers résultats s'étant révélés très encourageants, la méthode jouit, d'une grande faveur parmi les spécialistes, faveur qui ne sera éclipsée que par la découverte de l'électrochoc.

En effet, l'extension de la cardiazolthérapie à des psychoses non schizophréniques et les résultats heureux qui suivirent firent naître l'idée d'une action propre à la crise épileptique, et non d'un antagonisme particulier entre celle-ci et l'état mental morbide. Il devenait donc naturel de considérer la réalisation de l'épilepsie provoquée comme un but essentiel, et de rechercher parmi tous les procédés convulsivants ceux qui comportent le moins de risques.

De la thérapie par l'électricité à l'ECT

Dans l'histoire de la médecine, et parallèlement au développement des thérapies de chocs ou convulsives, c'est au 18^{ème} siècle que se développe à nouveau l'idée de l'usage de l'électricité comme moyen curatif. Le révolutionnaire Marat est un des pionniers de l'électrothérapie. Il réalise une liste de maladies dans lesquelles l'électricité peut convenir et en fixe les modes d'administration. Différentes méthodes sont alors utilisées :

- L'électrisation par étincelles à l'aide d'un excitateur ;
- Le bain électrique (méthode la plus utilisée à l'époque) : le malade placé sur un tabouret se trouvait entouré d'une véritable atmosphère de fluide électrique ; cette méthode était utilisée dans l'obésité et le diabète ;
- La douche électrique était utilisée dans la neurasthénie, les névralgies, la migraine, l'ataxie. Le sujet placé sur un tabouret isolant recevait sur la tête ou la région affaiblie, à travers un peigne métallique, le fluide de l'un des conducteurs ;
- Le vent électrique était utilisé pour calmer et fortifier ;
- L'électrisation par commotion était réservée aux affections qui ont leur siège dans les parties musculaires ou nerveuses.

La suite des avancées dans ce domaine se fait, au cours du 19^{ème} siècle, grâce aux travaux d'Aldini. Giovanni Aldini, neveu du célèbre Galvani, publie en 1804 son Essai théorique et expérimental sur le galvanisme (13). Cet ouvrage traite de l'application de l'électricité à la folie et à bien d'autres maladies. Il note à la fin de son introduction : « *je pense que l'influence du galvanisme sur les systèmes nerveux et musculaires est aujourd'hui assez constatée pour qu'on puisse le proposer avec quelque confiance dans l'asphyxie et l'aliénation mentale par mélancolie* » ().

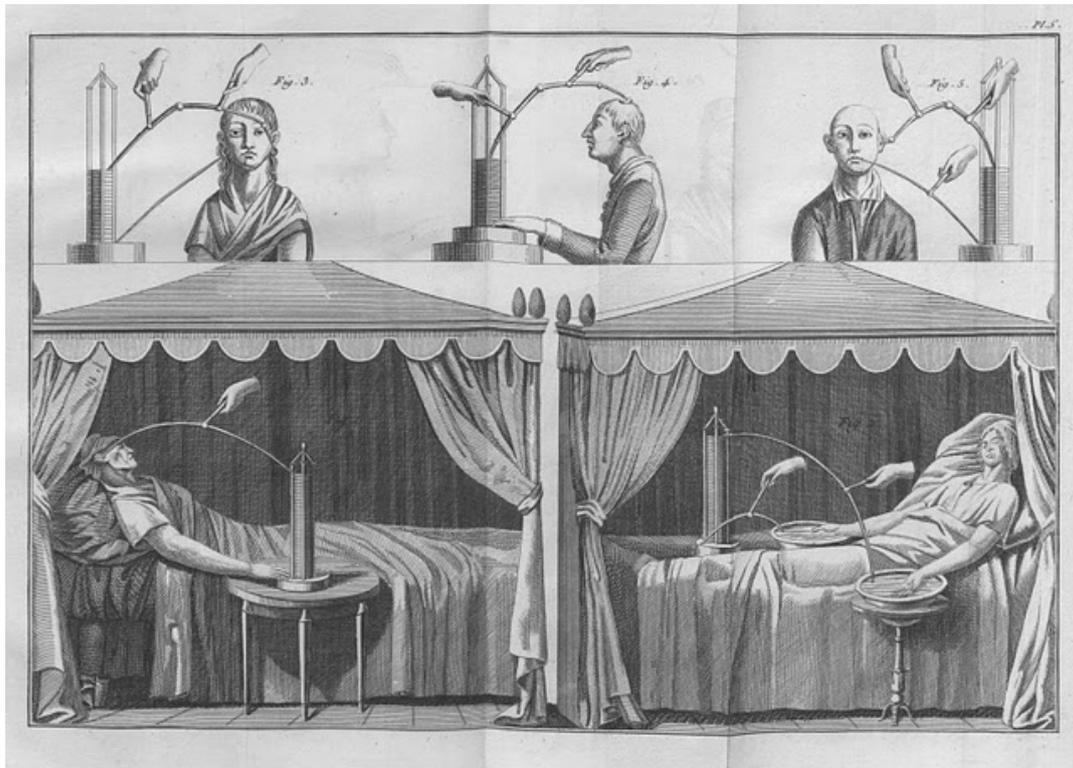


Figure 3 : Illustration représentant les expériences réalisées sur des personnes vivantes, dans *Essai théorique et expérimental sur le galvanisme* – 1804 – (Giovanni Aldini – 1762-1834).

Il détaille dans la suite de son ouvrage le traitement de deux patients souffrant de mélancolie : Louis Lanzarini, agriculteur de profession, âgé de 27 ans, et Charles Bellini, laboureur. Les patients sont reliés à une pile à colonnes (constituées de disques de cuivre et de zinc). Aldini décrit ainsi la réalisation pratique : *« La suture pariétale était rasée et le lieu d'application du courant mouillé et recouvert d'une pièce d'argent, le malade plaçait ses mains à la base de la pile et l'on établissait un arc de communication de cette pile à l'armature métallique posée sur la tête. [...] Le résultat fut un changement subit et très sensible dans les traits du sujet, qui parut étonné et comme arraché à l'objet de ses rêveries. [...] Le surlendemain et les jours suivants, on le galvanisa de nouveau, mais plus fortement, et toujours avec un succès qui devenait de plus en plus marqué : sa physionomie s'animait à la vue de l'appareil et pendant son action. Ce n'était point cet homme sombre et abattu : une douceur se répandait sur son visage, il laissait quelquefois échapper un léger sourire qui n'avait absolument rien de niais ni de stupide ».*

Cette description est la première connue et aussi détaillée de l'existence d'une guérison par application d'électricité. On ne peut parler ici de cures d'ECT à proprement parler. Il est émis l'hypothèse qu'Aldini soit le précurseur de l'ECT. En effet, la description des séances peut correspondre, non pas à une crise convulsive généralisée, mais à une crise de type absence. Les piles délivrant un courant continu et les sensations décrites peuvent aussi se rapprocher d'une technique de neuro-modulation actuellement en plein essor : la stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS).

Il faut attendre 1875 pour que soit créé, à la Salpêtrière, le premier service d'électrothérapie sous l'initiative du Dr Vigouroux et avec l'appui du Professeur Charcot (14). Ce service est composé dans sa partie centrale d'un système combiné de dynamos et de moteurs électriques destinés à actionner les machines statiques. L'électricité tant statique que dynamique est appliquée soit localement, soit généralement, à un ensemble de 250 à 300 malades à chaque consultation. « *D'une façon générale, notifie le Dr Larat, l'électricité statique est un mode commode d'application électrothérapique. [...] Elle se trouve indiquée chaque fois qu'on s'adresse à un état général névropathique, quelle qu'en soit l'origine* ». Ce traitement par l'électrisation est alors utilisé dans presque toutes les pathologies rencontrées, depuis l'agalactie jusqu'au zona, en passant par les douleurs de l'enfantement, les rhumatismes, l'amaurose... et bien sûr l'aliénation mentale (15).

Dans le journal hebdomadaire Le monde illustré publié le 14 août 1887, un article est consacré au service d'électrothérapie dirigé par le Dr Vigouroux. L'extrait suivant de cet article résume bien l'effervescence présente autour de ce service de la Salpêtrière :

« Des milliers de malades ont été traités, ces dernières années, à la Salpêtrière. À chaque consultation, la moyenne des malades varie entre deux cent cinquante et trois cents. Notre première gravure (Figure 4) représente l'examen d'un malade à la table électrothérapique, inventée par le Dr Vigouroux dont l'ingénieuse combinaison permet d'interroger les nerfs et les muscles, au moyen de réactions provoquées par divers courants électriques.

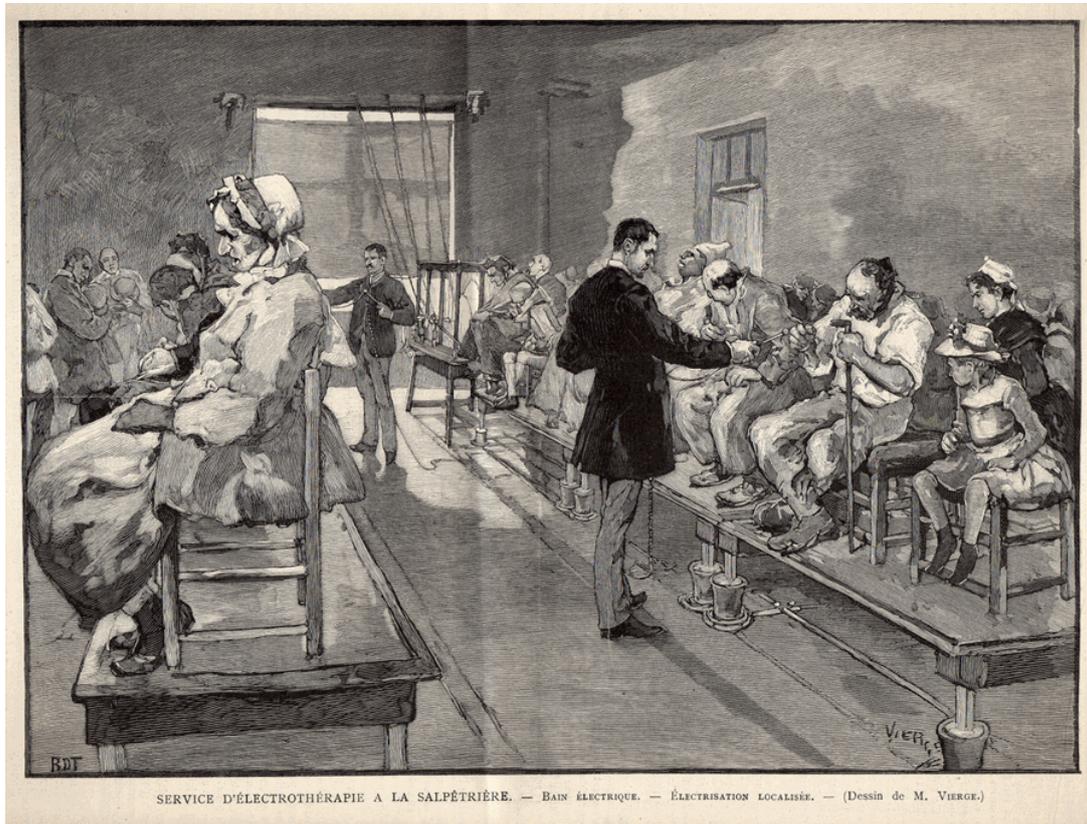
Dans notre seconde gravure (Figure 5), les malades en traitement sont placés sur une série de tabourets isolants reliés à une machine électrique. C'est ce qu'on appelle le bain électrique. Sous son influence, on constate divers phénomènes physiologiques (chaleur, circulation du sang, etc., etc.), trop techniques pour trouver ici leur place. L'électrisation localisée se fait au moyen d'excitateurs appropriés. Les principales affections que l'on traite à la clinique de la Salpêtrière appartiennent à deux classes ; les

maladies nerveuses (hystérie, névralgies, paralysies de toute espèce) et les maladies de nutrition dans lesquelles on comprend la dyspepsie, dilatation de l'estomac, chlorose, anémie, rhumatisme, etc. Le nombre toujours croissant des malades qui affluent à chaque consultation est la meilleure preuve de l'efficacité de ce traitement.

Déjà connue, mais pas assez encore, cette nouvelle méthode thérapeutique, qui a déjà pris la plus grande extension, est appelée au plus brillant avenir ».



Figure 4 : Gravure représentant le déroulement d'un électrodiagnostic par le Dr Vigouroux, dans le service d'électrothérapie à la Salpêtrière (Document numérisé et traité par Le Compendium).



SERVICE D'ÉLECTROTHERAPIE A LA SALPÊTRIÈRE. — BAIN ÉLECTRIQUE. — ÉLECTRISATION LOCALISÉE. — (Dessin de M. VIERGE.)

Figure 5 : Gravure représentant une séance de bain électrique (*Document numérisé et traité par Le Compendium*).

La prochaine étape clef dans le développement vers l'ECT est la découverte en 1870 par Fritsch et Hitzig de l'épilepsie électrique. Ces deux physiologistes constatent l'excitabilité électrique du cerveau et démontrent que des courants suffisamment intenses, appliqués sur le cortex mis à nu, peuvent déclencher l'apparition d'une crise épileptique. Vers 1898, Stéphane Leduc, entreprends une série de recherches sur le sommeil et l'anesthésie provoqués par les courants électriques. Il applique un courant rectangulaire qui porte aujourd'hui son nom (courant de Leduc), sur le crâne de lapin. Il en résulte « un état d'inhibition cérébrale » caractérisé par l'inconscience et des convulsions des muscles du tronc et des membres. Il fit chez l'homme des constatations de même ordre (16).

Ses élèves, A. Zimmern et G. Dimier, dans une synthèse présentée à la Société de Biologie en 1903, confirment qu'il s'agit bien d'une épilepsie induite : *« L'analyse des phénomènes observés, au cours d'expériences similaires, nous a amenés à envisager les effets obtenus par l'excitation cérébrale, au moyen des courants de Leduc, comme relevant tous du syndrome de l'épilepsie vraie. C'est ainsi que, suivant les conditions expérimentales où l'on se place, on pourra provoquer tantôt des phénomènes moteurs, tantôt des équivalents moteurs, tantôt des phénomènes d'inhibition répondant indiscutablement à la période de coma du mal convulsif ».*

Nous l'avons vu, le début du 20^{ème} siècle est aussi la période de la découverte, par Von Meduna, de la thérapeutique convulsivante au Cardiazol® et son effet sur la schizophrénie. Ugo Cerletti (1877-1963), Professeur de neuropsychiatrie à l'université de Rome, est l'un des pionniers sur la question de l'épilepsie. Il travaille avec Lucio Bini (1908-1964) sur la mise en place de protocoles expérimentaux chez l'animal. Ils observent que les crises induites par le Cardiazol® chez le chien sont analogues aux crises observées chez l'homme. Cette observation leur donne tout naturellement l'idée d'induire par l'électricité des crises d'épilepsie chez l'homme, comme ils le font chez l'animal. L'effet nocif du courant électrique sur l'organisme humain, pouvant aller jusqu'à l'électrocution mortelle, apparaît alors comme un frein au développement de cette technique. Cependant, Cerletti obstiné, trouve la solution lors d'une visite aux abattoirs :

« J'étais effrayé à l'idée d'essayer sur l'homme, je ne pouvais pas m'empêcher de penser à la chaise électrique et à tous les cas d'accidents mortels survenus par électrocution, même avec des courants de faible voltage. Je n'aurais certainement jamais proposé l'électrochoc si une circonstance fortuite ne s'était présentée.

Un jour, un fonctionnaire des abattoirs de Rome me dit qu'on tuait les porcs avec le courant électrique. Eh bien, ce fut pour justifier mon refus d'utiliser le courant électrique chez les malades mentaux que je voulus assister à l'abattage des porcs. Il y avait là un homme armé d'une grande pince dont les deux leviers étaient reliés au courant électrique de 125 volts de la ville. Quand les porcs passaient devant lui, il serrait les deux extrémités de la pince, qui étaient revêtues de linges mouillés d'eau salée, au niveau des oreilles du porc, et aussitôt l'animal s'effondrait sans conscience, immobile et rigide, comme mes chiens (Figure 6). Mais, avant que la crise d'épilepsie ne survienne, le tueur avec son couteau égorgeait le porc immobile et inconscient, ce qui n'empêchait pas ensuite la crise

d'épilepsie de se produire et qui, par ses secousses convulsives, facilitait l'écoulement du sang de l'animal, recueilli à part pour la charcuterie.

Ainsi l'animal était sacrifié non par le courant électrique comme on me l'avait déclaré, mais par le couteau du tueur. Avec l'autorisation du directeur, je revins faire des expériences pour essayer de provoquer la mort chez le porc avec le courant électrique seul. Je pus constater alors qu'avec des temps de passage supérieurs à plusieurs secondes, les porcs ne mouraient pas, même après de très fortes crises d'épilepsie. Ils se remettaient toujours, surtout si on leur faisait passer le courant à travers la tête.

Ces constatations répétées de diverses manières finirent par me convaincre de l'innocuité desdites applications et m'induisent finalement à affronter la grave responsabilité d'essais sur l'homme. »



Figure 6 : Hugo Cerletti, assistant à l'abattage des porcs.

Le premier électrochoc

En mars 1938, avec un appareil très simple réalisé en collaboration avec Bini, Ugo Cerletti traite pour la première fois un schizophrène par électrochoc. Il s'agissait d'un homme de 39 ans, résidant à Milan. Par précaution, le choc est limité à 70 volts pendant 1/10^{ème} de seconde, ce qui produit, comme prévu, seulement un léger spasme, à la suite duquel le patient « *se met à chanter* ». Il est alors décidé de recommencer à un voltage supérieur. Le choc est efficace. Après le réveil, Bini demande au patient : que vous est-il arrivé ? Ce dernier répond : « *je ne sais pas, peut-être ais-je dormi* ». Progressivement, il put raconter complètement son histoire, sans aucun trouble du langage et sortir du centre « *complètement guéri, après onze traitements complets et trois incomplets sur une durée de deux mois* ».

Le 15 avril 1938, Cerletti communique ses premiers résultats à l'académie de médecine de Rome : « *Un nuovo metodo di shockterapia : L'elettro shock* » (une nouvelle méthode de thérapie de choc : l'électrochoc). Cerletti établit que, chez l'homme, la crise convulsive peut s'obtenir avec un courant alternatif de 125 – 135 volts, avec un temps de passage de 2/10^{ème} à 5/10^{ème} de seconde. Il conseille de répéter ces électrochocs tous les trois jours, jusqu'à obtention du résultat thérapeutique.

Âge d'or de l'ECT et abus

Cette méthode suscite alors un grand espoir et connaît un rapide engouement. Dès le début des années 40, la crise convulsive électrique tend à remplacer la convulsivothérapie pharmacologique de Von Meduna. En 1941, trois ans après sa première utilisation, l'ECT a conquis 42 % des établissements psychiatriques des États-Unis. Pendant une quinzaine d'années, l'ECT va connaître un âge d'or, avec un développement exponentiel.

En France, c'est Jacques Rondépierre qui instaurera cette technique : « *La guerre empêchait l'achat de l'instrumentation nécessaire. C'est dans ces conditions, en décembre 1940, avec la seule indication de l'intensité et du temps de passage, que nous entreprîmes de réaliser un appareil adapté au but poursuivi. Après de multiples*

expérimentations sur le chien, le lapin et le porc, nous présentions notre sismothère le 28 avril 1941 à la Société Médico-Psychologique ; et le 28 juillet de la même année nous rapportions nos premiers succès thérapeutiques » (17). La Figure 7 montre un exemple de ce premier sismothère.

À l'occasion du premier congrès mondial de psychiatrie qui s'est tenu à Paris en 1950, une grande ovation est réservée à Ugo Cerletti. Le public présent s'accorde à reconnaître l'ECT comme la méthode la plus efficace et relativement inoffensive dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives et des mélancolies (18).



Figure 7 : Sismothère de Lapipe et Rondepierre à courant alternatif sinusoïdal, collection du Musée Saint Anne, Paris.

Cet âge d'or des ECT aboutit à une utilisation excessive de ce traitement. Dans son ouvrage intitulé, Électroconvulsivothérapie et accompagnement infirmier, Dominique Friard, évoque ces abus : « *Dans les rapports annuels des hôpitaux publics datant du début des années 1950, on mentionne abondamment l'utilisation des électrochocs pour maîtriser les patients et non pour les traiter. C'est ainsi qu'assez candidement, il est rapporté que les électrochocs sont appliqués aux patients pour les rendre mieux disposés à l'égard des traitements hospitaliers, et plus maniables. L'électroconvulsivothérapie rend les patients plus dociles et soulage les employés » (19).*

L'ECT est utilisée dans les années 1940 et 1950 dans toutes les formes possibles de psychopathologie, aiguë ou chronique, voire dans des affections somatiques telles que : ulcère gastro-duodéal, névralgie du trijumeau, polyarthrite rhumatoïde... Son utilisation est détournée, parfois au-delà de l'acceptable. L'ECT est alors utilisée, par exemple, en stimulation lombo-pubique dans l'énurésie nocturne de l'enfant. Eyres l'emploie dans le transvestisme. Bini traite par ECT les conduites délinquantes, la « délinquance sexuelle » ou l'« immoralité constitutionnelle ». Leggeri relate avoir traité en 1956 par ECT intensive un garçon de 15 ans pour rébellion, indiscipline, agressivité...

À partir de 1942, Cerletti et Bini pratiquent la « thérapie d'annihilation », qui consiste à administrer de très nombreux électrochocs en peu de jours, de façon à ce que le traitement soit le plus efficace et le plus rapide possible. Quelle que soit la technique elle-même, le but de tous les auteurs utilisant l'ECT intensive est l'obtention d'un état de confusion mentale aiguë. Cette thérapie porta d'ailleurs aussi le nom « d'électrochoc confusionnel ». Dès l'arrêt des électrochocs, habituellement après environ 30 séances, la réorganisation cérébrale s'installe, les symptômes organiques diminuent assez rapidement et, dans le cas d'une bonne réponse au traitement, les symptômes schizophréniques ne réapparaissent plus. Même à un rythme aussi intensif, peu de séquelles sont signalées, hormis des atteintes mnésiques touchant surtout la période morbide.

Vers une amélioration du traitement

Deux grandes améliorations vont marquer l'évolution de l'ECT. Bennet, en 1940, introduit la curarisation, afin d'obtenir un relâchement musculaire lors de la crise généralisée. Cette première amélioration permet d'éviter les fractures et les luxations (complications les plus fréquemment rencontrées). Les effets indésirables se rencontraient chez 40 % des patients avant l'utilisation d'anesthésie avec curarisation. On décrit des fractures dentaires et vertébrales, des morsures de langue, de lèvres, des luxations maxillaires par contraction des masséters et des accidents d'inhalation (20). En France il n'est pas possible de disposer des curares naturels avant la libération. La seconde amélioration est représentée par l'utilisation de l'anesthésie générale, introduite par Holmberg et Tesleff en 1952 sous le terme « électroconvulsivothérapie modifiée ». Cette méthode utilise une anesthésie générale, une curarisation et une oxygénation.

Les développements ultérieurs portent également sur les modalités de la stimulation et sur la qualité du courant électrique. Les scientifiques comparent les efficacités respectives de différents types de voltage, d'intensités et de courants électriques (continus ou alternatifs). Peu à peu, des dispositifs délivrant des impulsions courtes sont mis au point. Ils permettent d'obtenir la dépolarisation neuronale à l'origine de la crise convulsive avec l'énergie la plus faible possible. Les différents positionnements possibles pour les électrodes sont également comparés. La stimulation en uni latérale est découverte et permet de minimiser les effets secondaires cognitifs. Ces améliorations permettent de minimiser les risques, augmenter l'efficacité tout en améliorant la tolérance de l'ECT.

Il faut attendre 1985 pour que le National Health Institut (NIH) publie des recommandations (21) au sujet de l'ECT et tente d'harmoniser les pratiques. C'est donc plus de 30 ans après leurs premières utilisations dans ce traitement que la curarisation et l'anesthésie sont officiellement rendues indispensables.

En quelques mots :

Les fondements théoriques de l'ECT sont présents dès l'antiquité. Les thérapies par l'électricité et par le choc ont de tout temps été pratiquées. Au 16^{ème} siècle, Paracelse, médecin et alchimiste, tente à l'aide du camphre de « *provoquer des convulsions et de guérir de la folie* ». Il faudra attendre 1936 pour que Ladislas Joseph Von Meduna, neuropsychiatre à Budapest, démontre l'efficacité de l'induction de crise pharmacoconvulsive comme moyen thérapeutique dans la schizophrénie. Deux ans plus tard, Cerletti et Bini, réalise pour la première fois l'induction d'une crise convulsive à l'aide d'un courant électrique chez l'homme. L'ECT est alors née et se développe rapidement à travers le monde entier. Cette diffusion exponentielle aboutit à un mésusage de la technique et aux pires dérives. L'ECT revêt alors une image négative, d'un traitement parfois barbare, et est de plus en plus délaissée. La publication de recommandations, par le NIH en 1985, permet de redéfinir un champ d'application et des modalités de pratiques plus saines. Les bases de l'édifice étant posées, les cliniciens et chercheurs, tentent dès lors d'optimiser ce traitement et d'en comprendre les mécanismes.

L'ECT DANS LA PRATIQUE ACTUELLE

L'ECT a été introduite en France dans le traitement des maladies mentales dans les années 40. Les différentes approches et dérives de cette méthode ont constitué le terreau de ses critiques et attaques. Depuis les premières recommandations, le traitement par ECT a évolué et les pratiques se sont harmonisées.

Aujourd'hui, les modalités pratiques de ce traitement sont loin de l'image qu'il a pu véhiculer par le passé. Les séances d'ECT sont réalisées sous anesthésie générale et après curarisation pour limiter les effets secondaires. L'utilisation d'une curarisation recherche un effet myorelaxant ayant pour but de diminuer les convulsions motrices et leurs conséquences traumatiques. L'anesthésie brève (quelques minutes) évite l'angoisse du patient liée à la paralysie des muscles respiratoires engendrée par la curarisation. Le traitement consiste à provoquer une crise convulsive généralisée au moyen d'un courant électrique délivré par des électrodes disposées sur le scalp.

L'ensemble des recommandations françaises (22) ou internationales (23–25) s'accordent sur les grands principes de réalisation de cette technique et sur son positionnement dans la stratégie thérapeutique. Nous verrons dans un premier temps les indications et contre-indications de l'ECT. Ensuite, nous évoquerons les modifications physiologiques induites par l'ECT. Par la suite, nous détaillerons les éléments nécessaires avant de commencer le traitement (examens complémentaires, consultation d'anesthésie, information et consentement du patient) ainsi que les risques possibles et les effets indésirables connus. Pour continuer, nous détaillerons les effets, conduites à tenir et risques pour différentes associations avec des traitements psychotropes. Puis, nous détaillerons les caractéristiques de l'anesthésie générale pour l'ECT et les différents agents anesthésiques possibles. Pour finir, nous détaillerons le déroulement d'une séance d'ECT classique.

Indications

La dépression

Les études sur les indications de l'ECT dans la dépression montrent une efficacité curative rapide sur les dépressions majeures chez 85 à 90 % des patients. Elle diminue la mortalité naturelle de la maladie (26,27). Son efficacité est comparable à celle des antidépresseurs actuels dans les formes moyennes. Elle est d'efficacité supérieure dans les formes majeures ou résistantes aux traitements médicamenteux (27).

Les contraintes et les risques liés à l'ECT font préférer, en première intention, le traitement pharmacologique, sauf lorsqu'une amélioration rapide et puissante est nécessaire (risque suicidaire, dénutrition et déshydratation sévère...). Dans un contexte d'inefficacité des traitements pharmacologiques, les études démontrent que l'ECT a une efficacité antidépressive significative (études comparatives chez des patients pour lesquels les antidépresseurs n'ont pas donné de résultats).

Il est donc consensuel de retenir l'indication d'un traitement par ECT dans la pathologie dépressive :

- En première intention pour les patients atteints de dépressions majeures psychotiques ou lorsque le pronostic vital est engagé (risque suicidaire, altération grave de l'état général)
- En deuxième intention lorsque la thérapeutique pharmacologique de la dépression a échoué, ou a été mal tolérée.

Dans l'année qui suit la cure d'ECT, 35 à 80 % de rechutes dépressives sont observées. Leur prévention peut se faire avec des antidépresseurs ou bien avec des séances d'ECT de consolidation au décours de la série et d'ECT d'entretien par la suite.

Les accès maniaques

L'ECT a été utilisée avec succès dans les accès maniaques aigus, surtout lorsque les traitements pharmacologiques n'étaient pas encore disponibles. Actuellement, les normothymiques, notamment le lithium, et les neuroleptiques sont préférentiellement utilisés en première intention dans les accès maniaques. L'ECT permet d'obtenir une action rapide sur l'agitation et l'exaltation. L'ECT reste un traitement efficace et utile des états maniaques aigus ou des états mixtes lorsque l'agitation est mal contrôlée par les thérapeutiques médicamenteuses ou lorsque l'amélioration tarde à se manifester. Le nombre de séances d'ECT nécessaires pour obtenir un résultat dans la manie est souvent inférieur à celui de la dépression.

La schizophrénie

Les conférences de consensus actuelles sur les traitements de la schizophrénie s'accordent à proposer en première intention une chimiothérapie par neuroleptiques. De nombreuses études ont comparé les neuroleptiques avec l'ECT. L'ECT a une efficacité dans les exacerbations symptomatiques schizophréniques, permettant d'obtenir un soulagement rapide et à court terme. Ce traitement est notamment indiqué dans les troubles schizoaffectifs ; dans les syndromes paranoïdes aigus lorsqu'il existe un risque de passage à l'acte ; dans la catatonie et lorsque des épisodes antérieurs ont été traités avec succès par l'ECT. L'ECT est alors souvent utilisée en association aux neuroleptiques.

Les indications plus rares

Les troubles de l'humeur sévères concomitants à des pathologies somatiques ou en cas de contre-indications aux traitements chimiothérapeutiques (démence, SIDA, maladie de Parkinson...). Dans la maladie de Parkinson, la place de l'ECT reste discutée. L'ECT a un effet antiparkinsonien uniquement à court terme. Le syndrome malin des neuroleptiques peut être une indication de l'ECT.

Situations particulières

L'ECT est aussi indiquée dans certaines situations particulières avec des précautions supplémentaires :

- **La grossesse** : L'ECT peut être utilisée tout au long de la grossesse. Une consultation et une surveillance obstétricales sont nécessaires pour la réalisation de l'ECT. Une surveillance de l'état du fœtus lors de chaque séance d'ECT et lors de la période de réveil est conseillée. Chez toute femme en période d'activité génitale, une grossesse doit être recherchée avant d'entreprendre le traitement.

- **L'enfant et l'adolescent** : Les indications sont les mêmes que chez l'adulte. L'usage de l'ECT chez les enfants reste cependant exceptionnel, bien que très bien toléré. Son usage doit être limité aux cas où tous les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués. Le seuil épiléptogène est en général très bas chez l'enfant et devra nécessiter une titration de ce seuil au début du traitement. Actuellement, les risques d'effets secondaires sur le cerveau en maturation de l'enfant n'ont pas fait l'objet d'étude.

- **La personne âgée** : L'efficacité de l'ECT ne diminue pas avec l'âge. À l'inverse, des résultats intéressants ont été observés lors de l'association avec des troubles démentiels. L'expérience clinique suggère que l'ECT est souvent mieux tolérée que certains traitements antidépresseurs chez les patients âgés. Il faut tenir compte de l'élévation du seuil épiléptogène avec l'âge pour adapter l'intensité du stimulus. Les comorbidités, en particulier cardio-vasculaires, doivent être soigneusement prises en compte dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque lors de l'indication du traitement.

Contre-Indications

Les contre-indications sont peu nombreuses. La seule contre-indication absolue est l'hypertension intracrânienne du fait du risque d'engagement cérébral, par élévation de la pression intracrânienne lors de la crise convulsive provoquée par l'ECT.

Les contre-indications relatives relèvent de l'appréciation du rapport bénéfique/risque pour chaque patient. Elles tiennent compte notamment :

- Des risques inhérents à l'anesthésie et à la curarisation, d'ordre cardio-vasculaire, respiratoire, allergique ;
- De l'existence de lésions expansives intracrâniennes sans hypertension intracrânienne ;
- De la proximité d'un épisode d'hémorragie cérébrale ;
- D'un infarctus du myocarde récent ou d'une maladie emboligène ;
- De la présence d'anévrismes ou malformations vasculaires à risque hémorragique ;
- De l'existence d'un décollement de la rétine ;
- De l'existence d'un phéochromocytome ;
- D'un antécédent de traitement par ECT inefficace ou ayant eu des effets secondaires graves ;
- De la prise de certains traitements (par exemple : anticoagulants).

Modifications physiologiques induites par l'ECT

L'application du courant électrique induit une brève période de vasoconstriction des vaisseaux cérébraux. Il s'installe secondairement une vasodilatation avec augmentation du débit sanguin cérébral, associée à une augmentation de la pression intracrânienne et une élévation de la consommation d'oxygène cérébrale. Ces manifestations sont maximales à la troisième minute et se normalisent trente à soixante minutes après l'ECT (28).

Au niveau du système nerveux autonome, la réponse à l'ECT se décompose en deux phases. Dans un premier temps, lors du passage du courant électrique, il existe une

intense et courte hypertonie parasymphatique (15 secondes). C'est la phase tonique de la crise convulsive. On observe une hypotension artérielle, et une bradycardie sinusale. L'hypersialorrhée est constante en l'absence d'atropinisation. Secondairement, la phase clonique est caractérisée par une hypertonie orthosymphatique. Celle-ci se traduit par une hypertension artérielle, une tachycardie et des troubles du rythme cardiaque. La concentration d'adrénaline plasmatique peut atteindre quinze fois la normale en une minute avec un retour aux valeurs basales en 10 minutes (29). Les modes d'action supposés seront abordés plus loin dans ce travail.

Examen complémentaire et consultation d'anesthésie

Elle doit être faite quelques jours avant la première séance d'ECT. L'interrogatoire peut s'avérer difficile et être peu contributif chez certains patients. L'examen clinique doit être complet. La demande d'examens complémentaires n'a rien de spécifique, mais elle s'attachera en particulier à rechercher toute atteinte myocardique, susceptible d'être aggravée par un excès de catécholamines endogènes. La recherche d'un terrain allergique est particulièrement importante compte tenu de l'utilisation de myorelaxants. Un examen buccodentaire et veineux complétera la consultation.

Une imagerie cérébrale de moins de 6 mois est très souvent exigée. Idéalement, l'évaluation initiale doit s'accompagner de la passation d'échelles psychométriques afin d'objectiver les améliorations obtenues par la suite.

Information et consentement du patient et/ou de son entourage

Conformément à l'article 16-3 du Code civil, « *il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas en mesure de consentir* ».

L'information complète concernant l'ECT est donnée par l'équipe de psychiatrie. L'information sur l'anesthésie est délivrée par l'anesthésiste. Des formulaires d'informations ont été développés par la SFAR et par la fédération de psychiatrie et reprise par L'ANAES (aujourd'hui HAS) afin d'harmoniser les informations délivrées aux patients (22). Un exemplaire de la feuille d'information remise au patient, au sujet de l'ECT et de l'anesthésie, est disponible en ANNEXE 1.

Risques et effets indésirables

La mortalité globale (anesthésique ou autre) est estimée à 1 pour 10 000 patients traités, c'est-à-dire comparable à celle de l'anesthésie générale pour les interventions mineures. D'autres sources rapportent 2 décès pour 100 000 séances d'ECT (30). La morbidité actuelle est estimée à 1 accident pour 1 300 à 1 400 séances. Ce traitement est régulièrement prescrit chez des sujets à risques (personnes âgées, femmes enceintes...). Le taux actuellement estimé d'événements indésirables est d'environ 0,4 % (31).

Il arrive encore d'observer des traumatismes dentaires et buccaux liés au fait que, même curarisés, les muscles faciaux se contractent, stimulés directement par la charge électrique. Les effets indésirables les plus souvent observés restent rares et sont des céphalées, des douleurs musculaires et des nausées.

Par ailleurs, lors du traitement en lui-même il est décrit un risque de laryngospasmes, des défaillances circulatoires, des états de mal épileptique, des paralysies de nerfs périphériques, des brûlures cutanées, des apnées prolongées. Les incidents les plus fréquents sont en rapport avec les modifications cardiocirculatoires engendrées par l'ECT. Une bradycardie avec hypotension transitoire peut accompagner et suivre le passage du courant par stimulation vagale centrale. En période per-ictale, une tachycardie et une hypertension artérielle s'installent toujours. Des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir, puis disparaître sans séquelles. Un certain nombre de troubles immédiats (état confusionnel postcritique, amnésies transitoires, céphalées, nausées, douleurs musculaires) peuvent apparaître. Ces troubles disparaissent en quelques minutes ou quelques heures après la séance d'ECT. Ils sont d'autant plus

fréquents que la charge électrique est élevée par rapport au seuil, que les électrodes sont en position BiT ou que le nombre de séances est élevé (32).

Certains effets indésirables sont décrits comme étant plus durables. Ce sont principalement les troubles mnésiques. Le plus fréquent et le plus persistant de ces troubles est une amnésie de type rétrograde. Sur le plan cognitif, l'ECT peut également être responsable d'atteintes de la mémoire autobiographique et de la mémoire antérograde, verbale et non verbale. Ces atteintes sont observées immédiatement après la séance d'ECT. Dans une moindre mesure, il a été observé une altération possible de la fluence verbale, de la mémoire de travail et une réduction de la vitesse de traitement.

L'atteinte de la mémoire autobiographique est le seul domaine dans lequel des modifications persistent au long court. Elle peut encore être observée six mois après l'ECT. On note cependant que celle-ci s'améliore nettement à distance du traitement. Néanmoins, pour de nombreux patients, la récupération est incomplète, avec une amnésie permanente de certains événements s'étant déroulés autour de la période de traitement. La mémoire antérograde verbale et non verbale est très rapidement normalisée, voire améliorée (33). La fluence verbale revient à son niveau basal en un et six mois après le traitement par ECT. Certains patients ont un vécu subjectif très douloureux de ces atteintes, surtout pour les pertes mnésiques.

Certains paramètres de la cure influent directement sur la fréquence et l'intensité de ces effets secondaires. Le traitement est habituellement administré à raison de 2 séances par semaine. Une administration moins fréquente produit moins d'effets secondaires sur le plan cognitif, mais n'a pas démontré d'efficacité sur le plan clinique. Le traitement par une stimulation unilatérale produit également moins d'effets secondaires sur la mémoire qu'une stimulation bilatérale. Le traitement en unilatéral est donc recommandé en première intention (25).

Les paramètres du courant, et notamment la largeur des pulses, sont aussi un facteur déterminant dans la survenue de ces effets secondaires. Les nouvelles techniques de stimulation, par pulses ultrabrefs, sont mieux tolérées. La largeur du pulse est réduite à 0,3 ms au lieu de 0,5, voire 1 ms (34).

Interférences médicamenteuses

Aucun médicament couramment utilisé en psychiatrie est une contre-indication absolue à l'anesthésie ou au traitement par ECT en lui-même. Cependant, tous les psychotropes (ou autres) non indispensables doivent si possible être évités. Cette règle ne vaut pas pour les traitements de fonds dans la schizophrénie, voire dans le trouble bipolaire.

Les antidépresseurs tricycliques augmentent les effets indésirables de l'ECT (hypertension, troubles du rythme ou de la conduction), ainsi que les risques de confusion par leur activité anticholinergique. Quelques crises prolongées ont été rapportées avec les IMAO réversibles (moclobémide). Des états de mal épileptique ont pu être observés avec certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline).

Le lithium peut être responsable de syndromes confusionnels, de troubles mnésiques et d'allongement du temps de curarisation avec les curares dépolarisants. L'association lithium-ECT est déconseillée. En cas d'ECT d'entretien, on adaptera le traitement de façon à obtenir une lithémie à la limite basse ($0,6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$).

L'ECT associée aux neuroleptiques permet une diminution de leur posologie et leur association est plus efficace qu'une des thérapeutiques prises isolément (35). La clozapine abaisse le seuil épileptogène. L'ECT peut être utilisée en potentialisation du traitement par clozapine (36).

Les médicaments susceptibles d'élever le seuil épileptogène (benzodiazépines, barbituriques, carbamazépine, valproate de sodium...) doivent être progressivement arrêtés. Le sevrage en benzodiazépines, surtout s'il est brutal, diminue le seuil épileptogène et peut entraîner l'apparition de crises spontanées ou d'état de mal. Il devra donc être prudent, et si possible anticipé suffisamment en amont du traitement par ECT. Les médicaments nécessaires au contrôle d'une épilepsie antérieure sont, en pratique, le plus souvent poursuivis pendant le traitement.

Caractéristiques de l'anesthésie générale

L'anesthésie générale vise à supprimer la perception de la décharge électrique et de la curarisation. Elle est un des temps clefs de ce traitement. Le choix des modalités de l'anesthésie va fortement influencer la qualité du traitement que ce soit sur le plan de l'efficacité ou de la tolérance. Le patient doit être à jeun depuis au moins six heures.

La myorelaxation par curare est très brève et permet de faciliter la ventilation manuelle, en oxygène pur. Elle limite également l'intensité des phases tonique et clonique. La succinylcholine aux doses de 0,5 à 1 mg/kg est le curare le plus prescrit (37). Le risque principal représenté par la succinylcholine est la réaction anaphylactique.

Le patient une fois endormi est ventilé en oxygène pur dès l'apnée. Cette ventilation se poursuit jusqu'à la reprise d'une respiration efficace. L'utilisation d'un rouleau de compresses placé entre les dents ou d'un protège-dents adapté permet d'éviter la morsure de la langue ou des lèvres et des fractures dentaires. Il est retiré à la fin de la crise motrice et est remplacé si nécessaire par une canule de Guedel. L'ECG, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'oxymétrie sont surveillés pendant la totalité de la séance.

L'anesthésie pour l'ECT présente certaines caractéristiques spécifiques. Il s'agit d'une anesthésie de courte durée et itérative, chez des patients qui retournent après leur traitement dans un service de psychiatrie générale, rarement équipé pour une surveillance rapprochée. Dans ces conditions, cette anesthésie doit être conduite comme une anesthésie ambulatoire avec les impératifs liés à ce contexte. Le retour du patient en unité d'hospitalisation doit s'accompagner de consignes écrites (surveillance, reprise des boissons, de l'alimentation et des traitements). Le patient ambulatoire est confié à la surveillance d'un proche responsable et ne doit pas rester seul les 24 h suivant le traitement. L'anesthésique doit donc avoir pour caractéristique : un délai d'action bref, une durée d'action courte, la possibilité d'être utilisé de manière répétée, et interférer le moins possible avec le seuil épiléptogène. Quatre agents peuvent répondre à ces critères : le thiopental, le méthohexital, le propofol et l'étomidate (37).

Thiopental

Historiquement, cet agent a été le premier prescrit. Utilisé à 2 mg/kg, il peut induire des hypotensions et est assez mal toléré. Il n'est aujourd'hui presque plus utilisé.

Méthohexital

Il a longtemps été considéré comme un agent de référence par un certain nombre d'équipes. Sa demi-vie d'élimination prolongée nécessite une surveillance post-anesthésique parfois difficile à appliquer en milieu psychiatrique. Il a l'inconvénient de diminuer la durée de la crise convulsive. Il n'est aujourd'hui plus commercialisé en France.

Propofol

C'est l'hypnotique le plus largement prescrit, en raison de son court délai d'action et de sa réversibilité rapide. Il est utilisé à des doses faibles de 1 à 1,5 mg/kg. Son injection peut être douloureuse. Le choix de veines de gros calibre permet d'éviter en partie les douleurs liées à l'injection. Ces douleurs peuvent être prévenues par l'injection préalable de lidocaïne sans pour autant interférer avec le seuil épileptogène. Le propofol a l'inconvénient d'élever le seuil convulsivant et de réduire la durée des crises. Cette réduction de durée en moyenne de 25 % peut atteindre 45 % et plus (38). Certains auteurs pensent que cette modification de la durée de crise n'interfère pas avec l'efficacité thérapeutique de l'ECT (39). D'autres auteurs, en l'absence de réponses claires, recommandent à l'heure actuelle d'éviter l'utilisation du propofol pour l'ECT.

Étomidate

Il est administré à la dose de 0,15 à 0,3 mg/kg. Il est aussi largement prescrit. Son injection dans les veines de petit calibre est douloureuse, il s'accompagne d'un réveil rapide, parfois légèrement plus tardif que le propofol. Il induit parfois, lors de l'endormissement, la survenue de mouvements intempestifs et de myoclonies qui ne doivent pas être confondus avec des convulsions induites par l'ECT. L'augmentation de la durée des convulsions, observée avec l'étomidate, pourrait accroître l'efficacité thérapeutique de l'ECT (40). La mauvaise qualité du réveil est une des limites à son utilisation.

Chacun des différents agents anesthésiques offre des avantages et des inconvénients. L'étomidate apparaît favoriser la crise, mais sa tolérance est moins bonne, notamment au réveil. Le propofol est dans l'ensemble mieux toléré, mais il aurait l'inconvénient de diminuer la durée et la qualité des crises. De nombreuses publications tentent de définir quel est le meilleur agent en étudiant les différents paramètres du traitement. Une étude naturalistique récente montre que, quel que soit le produit choisi, la réponse finale à l'ECT ne semble pas être affectée (41).

Déroulement de la séance

Le traitement par ECT est réalisé en unilatéral droit (ULD) ou en bitemporal (BiT) après réalisation d'une titration du seuil épileptogène (**Figure 8**). Cette titration consiste à stimuler à des doses très faibles jusqu'à obtenir une crise convulsive généralisée. La dose de première stimulation est prédéfinie en fonction de l'âge (42). Lors d'une séance de titration, le nombre maximum de tentatives de stimulation est de 5. Lors des séances suivantes, la stimulation sera effectuée à une dose dite thérapeutique. La dose délivrée sera de 6 fois le seuil défini lors de la première séance lors de stimulation en ULD ou de 2,5 fois le seuil pour une stimulation en BiT. La dose délivrée pourra être augmentée, au cours de la cure, selon les recommandations actuelles et en cas de crise ne répondant pas aux critères d'efficacité.

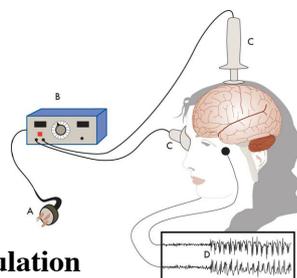
Il est logique en dehors d'un traitement en urgence de fixer les paramètres afin d'optimiser le rapport bénéfices-risques. La cure initiale se fera donc avec une stimulation en ULD avec des pulses ultrabrefs. Le choix de la dose délivrée se fera en fonction du seuil épileptogène déterminé lors des premières séances. En cas de traitement réalisé en urgence du fait de l'engagement du pronostic vital (comme pour un patient très suicidaire ou très fragile sur le plan somatique) le choix pourra être fait de traiter d'emblée en BiT.

La cure d'ECT est réalisée à raison de 2 séances par semaine et jusqu'à rémission symptomatique. Un maximum de 20 séances est généralement admis avant de parler de résistance au traitement. Une fois la rémission obtenue des protocoles de consolidation ou de maintenance des effets peuvent être mise en place.



Stimulation Bitemporale (BiT)

Stimulation Unilatérale Droite (ULD)



Dispositif de stimulation

Figure 8 : Présentation du dispositif de stimulation et des sites de stimulations.

Procédure standardisée de prise en charge

La description de la séance proposée ici se base sur les modalités du traitement tel qu'il est pratiqué dans l'Unité ECT – rTMS, au CH le Vinatier, à Bron.

- Le patient doit avoir été vu en consultation d'anesthésie dans les deux mois qui précèdent. Une visite pré anesthésique a lieu avant chaque séance.
- Il doit être à jeun strictement en dehors des traitements et de la prémédication éventuelle.
- Il devra être accompagné lorsqu'il quittera le service.
- Avant toute anesthésie générale, des vérifications de sécurité sont nécessaires et protocolisées.
- Les substances pharmacologiques utilisées sont notées sur la feuille d'anesthésie.
- Une voie veineuse est mise en place.

- Une surveillance est réalisée par la prise de tension, le monitoring du rythme cardiaque et la saturation du sang en oxygène
- Un chariot d'urgence doit être à disposition.
- Après la phase des convulsions, la ventilation enrichie en oxygène est assurée au masque jusqu'à reprise de la ventilation spontanée.
- Le patient se repose ensuite dans le service pendant deux heures.
- Il pourra alors quitter le service, mais il doit être accompagné.
- Lors du traitement en salle d'ECT, sont présents :
 - une infirmière référente qui tient les électrodes,
 - le médecin psychiatre qui pratique les séances,
 - le médecin anesthésiste.
- À l'issue de l'acte, ces intervenants remplissent la feuille de séance et le récapitulatif des actes.
 - Pour les patients hospitalisés, l'infirmier(e) qui accompagne le patient est également présent(e) lors de la séance et durant tout le séjour du patient dans l'unité.

Aujourd'hui la procédure de réalisation du traitement par ECT est relativement standardisée et sécurisée. Ses indications dans les différentes pathologies psychiatriques sont bien établies. L'ECT est surtout indiquée dans les troubles affectifs, et tout particulièrement la dépression résistante. La « maîtrise technique » de ce traitement a ouvert la porte à de nouvelles interrogations. De nouvelles questions sont nées de l'observation de l'impact de l'agent anesthésique, des traitements concomitants, du positionnement des électrodes, de la largeur du pulse... Les paramètres sous-tendant ces modifications sont devenus des objets de recherche et de développement. Plus globalement, c'est la question du mode d'action sous-jacent qui se pose. Nous présenterons dans la partie suivante les hypothèses actuelles sur les mécanismes d'actions neurobiologiques de ce traitement.

En quelques mots :

L'ECT bénéficie d'un regain d'intérêt depuis les années 90. Progressivement, ces évolutions ont abouti à une standardisation de sa procédure de réalisation et de ses indications. En France, et en Europe, son indication principale est la dépression résistante. Actuellement, une série de recommandations nationales et internationales régissent cette pratique, notamment sur le plan de la procédure anesthésique et de la sécurité du traitement. Les contre-indications et les risques potentiels sont aujourd'hui bien connus et font l'objet d'une information spécifique au patient. L'impact des traitements psychotropes associés est important et doit faire l'objet d'une attention particulière afin de minimiser au maximum la iatrogénie potentielle du traitement.

La technique anesthésique doit contrôler les voies aériennes supérieures, ne pas interférer avec le seuil épileptogène et supprimer les conséquences mécaniques des convulsions (curarisation). Le choix de l'agent anesthésique est source de nombreux débats, mais son impact sur l'efficacité globale du traitement ne semble pas être aussi important qu'initialement envisagé. Ce temps anesthésique peut être l'objet de potentiels développements afin d'optimiser la technique.

La maîtrise progressive de ces aspects techniques a ouvert la voie aux questionnements concernant les mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

MÉCANISMES D' ACTIONS NEUROBIOLOGIQUES

Les bases biologiques qui sous-tendent les modifications symptomatiques induites par l'ECT sont encore mal connues. La connaissance des mécanismes responsables des effets de ce traitement est un élément clef pour sa démystification et pour son optimisation. Des études sont développées aux niveaux comportemental, cognitif, neurophysiologique et biologique sur l'animal et sur l'homme afin de mieux comprendre le mode d'action de l'ECT.

Modèles animaux et effets des ECS/ECT

Avant de pouvoir développer des études animales sur les modes d'action de l'ECT, il a fallu créer un équivalent de ce traitement à l'échelle animale. Il s'agit des stimulations électroconvulsives (ECS). Ces modèles font appel à des primates non humains et des rongeurs. Comme chez l'Homme, les ECS sont administrées aux singes sous anesthésie générale, myorelaxation et ventilation continue. Les ECS sont administrées bilatéralement à environ 2.5 fois le seuil de crise convulsive établie pour chaque individu ce qui correspond approximativement aux protocoles de cure chez l'homme. Chez les rongeurs, les ECS sont généralement appliquées via des électrodes fixées bilatéralement par des clips sur les oreilles. Les protocoles diffèrent par les paramètres de stimulation aiguë (voltage, fréquence, intensité, forme, durée et nombre de pulses) et de répétition dans des conditions chroniques (nombre de sessions administrées, intervalle de temps entre les sessions). En général, l'activité de la crise tonico-clonique induite dure moins d'une minute et a lieu sous anesthésie, sans curarisation (43–45).

Outre la technique de stimulation, il convient pour ce type d'études de sélectionner des modèles d'animaux ayant des symptômes et/ou des atteintes biologiques proches de la dépression. Les modèles d'animaux pour la dépression sont obtenus en soumettant les animaux à des protocoles de stress chroniques ou subchroniques. D'autres modèles sont basés sur des anomalies comportementales et/ou biologiques innées et sont considérés comme des modèles génétiques. Les effets des ECS sont évalués chez l'animal à la fois

aux niveaux comportemental, cognitif, neurobiologique et neurophysiologique. Ces tests sont les mêmes que ceux déjà validés dans l'évaluation des effets des traitements antidépresseurs (test de la nage forcée, test de suspension par la queue, test de résignation apprise ou « learned helpness » et différents tests d'interactions sociales entre congénères). Les rongeurs peuvent également être testés au niveau cognitif pour explorer notamment les effets des ECS sur les capacités mnésiques.

Les études en neurobiologie et neurophysiologie ont surtout été développées chez les rongeurs. Ces études ont pour but de détecter des modifications induites par les ECS tant aux niveaux anatomiques (histologie, cytologie), génétiques et biochimiques, qu'aux niveaux métaboliques, énergétiques et électrophysiologiques. Elles font appel à l'ensemble des techniques usuelles qui permettent d'explorer *in vivo et in vitro post mortem*, et cela du gène jusqu'aux réseaux neuronaux.

Innocuité des ECS/ECT

Dans la mesure où les crises électroconvulsives présentent un certain nombre de similarités par rapport aux crises d'épilepsie, la question de l'innocuité de l'ECT est posée de façon récurrente (46). En effet les crises d'épilepsie, et surtout leur répétition, sont connues pour provoquer des dommages cérébraux, en particulier au niveau anatomique. Il convient de rappeler, tout d'abord, qu'au cours des séances d'ECT/ECS, ni le passage de l'électricité, ni l'effet thermique associé, ni la rupture transitoire de la barrière hématoencéphalique n'induisent de dommages structuraux conséquents dans le cerveau (47). L'absence de conséquences délétères réside probablement dans le fait que les conditions de stimulation qui provoquent une perte neuronale ne sont généralement pas atteintes avec les protocoles d'ECT mis en œuvre au niveau clinique. Aucune donnée d'imagerie chez l'Homme (48) ou donnée histologique chez le primate non humain (49,50) ne montre de perte cellulaire ou d'altération structurale qui pourrait être imputable à l'ECT appliquée dans des conditions cliniques.

Différentes études, chez le rongeur, s'accordent sur le fait que les ECS induisent des réactions gliales, beaucoup plus faibles en intensité et en durée par rapport à ce qui peut être mesuré dans le cas de crises d'épilepsie. Les modifications de ces cellules

gliales sont parfois observées en réponse à des dégâts cérébraux, phénomène connu sous le nom de « gliose réactive ». Dans une phase précoce, la réactivité gliale va participer à la protection neuronale via la sécrétion de facteurs trophiques tandis qu'après un dommage sévère la microglie et les astrocytes vont sécréter des toxines qui accentuent les dégâts cérébraux. Une augmentation massive de la prolifération astrocytaire n'a soit pas été démontrée après ECS (50,51), soit trouvée comme présente très transitoirement dans l'hippocampe, les structures parahippocampiques et le cortex préfrontal (52). Le caractère transitoire de l'activation astrocytaire suggère plutôt un rôle protecteur. Quelques études montrent que les ECS peuvent induire une augmentation de prolifération de la microglie (53,54) dans l'hippocampe et l'amygdale et des altérations morphologiques de cette microglie dans l'hippocampe (51). L'induction, si elle existe, de la phagocytose microgliale pourrait être en lien avec une atteinte des neurones hippocampique. Elle pourrait aussi correspondre à un phénomène adaptatif correspondant à l'élimination des cellules apoptotiques de neurones hippocampiques nouvellement formés et non intégrés dans les circuits préexistants. Une étude qui a mesuré des marqueurs périphériques de l'intégrité neuronale va dans ce sens (55).

Une étude récente sur le macaque utilisant des marqueurs immunohistochimiques spécifiques des neurones et des cellules gliales, n'a pu mettre en évidence des modifications pouvant être considérées comme pathologiques pour des stimulations appliquées bien plus intenses que celles utilisées en pratique clinique (50). Néanmoins, certaines études récentes rapportent des altérations structurales après des administrations répétées d'ECS qui pourraient être extrapolés comme pathologiques. Ces altérations semblent très ciblées. Elles concernent essentiellement l'hippocampe, et plus particulièrement l'hilus du gyrus denté, et des structures parahippocampiques, comme le cortex piriforme ou le cortex entorhinal, qui sont particulièrement vulnérables aux crises convulsives. Néanmoins, les études ayant montré ces atteintes utilisent des stimulations très élevées en nombre et en fréquence, et donc des conditions très éloignées des études cliniques et précliniques qui montrent l'innocuité de l'ECT. Par exemple dans certaines études les auteurs répètent les ECS toutes les 2-4 heures (56,57) !

Les études en imagerie chez l'homme n'ont pas permis de mettre en avant d'atteinte significative. Les comparaisons anatomiques réalisées avant et après la cure (ou entre les deux hémisphères) n'observent pas de modification des temps de relaxation T1 et T2 pour chaque hémisphère (58,59) et aucune modification structurelle anatomique

(48,59). Steffens et son équipe, en 2001, se sont intéressés à l'effet de l'ECT chez des patients âgés de plus de 70 ans. Leur travail a montré que les patients présentant des anomalies de la substance grise sous corticale mettent plus de temps à répondre que les autres patients (60). L'interprétation de ces résultats doit être prudente du fait que ces anomalies pourraient correspondre à de nombreuses variables (type de lésions, sévérités...). Cependant ces résultats suggèrent que l'ECT, plutôt que d'induire des lésions, pourrait voir sa réponse dépendre de la bonne intégrité des structures cérébrales.

Il apparaît donc que, dans des conditions d'utilisations adaptées, l'ECT n'aboutit pas à des phénomènes délétères, mais à l'inverse, comme nous le verrons plus loin, à des effets de types neurotrophiques.

Bases biologiques et mécanismes d'action des ECS/ECT

Les premières études cherchant à mettre en avant les mécanismes d'action de l'ECT datent du milieu du XX^{ème} siècle. Ottosson et son équipe, en 1960, ont mis en évidence le rôle de la crise convulsive dans l'efficacité du traitement en modifiant celle-ci par l'injection d'une molécule ayant des propriétés anticonvulsivantes comme la lidocaïne (61). Plus tard, Sackeim et son équipe constatent que « *les crises électroconvulsives ne sont pas toutes équivalentes. Il semble que tant le site anatomique de l'initiation de la crise, que le type et l'intensité du stimulus électrique affectent à la fois l'efficacité et les effets cognitifs* » (62).

Actuellement, quatre principales théories sur les mécanismes d'action de l'ECT coexistent : la théorie classique de la modification des neurotransmetteurs monoaminergiques, la théorie dite neuroendocrinienne, la théorie de l'effet anticonvulsivant et la théorie neurotrophique. Cependant ces modifications sont complexes et plus ou moins spécifiques. L'ensemble des modifications biologiques induites par l'ECT pourrait donc être liées, et leur cooccurrence, voire leur synergisme, concourir aux bénéfiques thérapeutiques induits.

L'efficacité du traitement n'apparaît qu'après l'administration répétée des séances d'ECT. Les études ont donc cherché à mettre principalement en avant des mécanismes reposant sur des changements neuronaux progressifs induits par des stimulations répétées. Les données actuellement disponibles montrent un certain nombre d'effets biologiques identiques sont induits par des traitements antidépresseurs pharmacologiques ou par ECS/ECT. Certains effets semblent cependant spécifiques à chacun des types de traitements, voire opposés.

Certaines de ces modifications sont ubiquitaires et peuvent toucher des fonctions cérébrales globales, d'autres sont ciblées et touchent particulièrement les régions impliquées dans la physiopathologie de la dépression, à savoir l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus et le cortex préfrontal (63).

Théorie de l'effet anticonvulsivant

La théorie de l'effet anticonvulsivant postule que l'efficacité de l'ECT est le résultat de la nature anticonvulsivante du traitement. La preuve de ce mécanisme repose sur les observations selon lesquelles le seuil épileptogène est augmenté au décours des différentes séances (parallèlement à la diminution de la durée de la crise). Cette hypothèse repose également sur l'observation d'un effet antidépresseur propre à certains médicaments anticonvulsivants comme la lamotrigine.

Intérêt et rôle du seuil épileptogène

Le seuil épileptogène correspond à la charge électrique minimale qui déclenche une crise généralisée de durée suffisante. Chez l'homme, ce seuil peut varier ou rester stable lors d'une cure d'ECT. Il ne peut jamais diminuer. Il augmente en moyenne de 40 à 100 % pendant la durée de la cure d'ECT (64,65). L'augmentation du seuil semble nécessaire à un effet thérapeutique. Sackeim et son équipe ont montré que l'ECT en BiT entraînait une plus grande augmentation de ce seuil que l'ECT en ULD. Ils ont également

montré que les patients améliorés par l'ECT en ULD avaient des seuils plus hauts au cours du traitement (66). Ce même lien entre augmentation du seuil en cours du traitement et efficacité thérapeutique est observé sur une série de patients maniaque (67).

Mécanismes neurobiologiques

Les études chez le rongeur ont permis de mettre en avant le rôle du GABA et des opioïdes endogènes dans cette modification du seuil épileptogène. L'administration répétée d'ECS élève le seuil épileptogène et libère du GABA dans le cortex et le striatum (68). La densité en récepteurs GABA_B tissulaires est augmentée à la suite d'ECS répétées (69). La pharmacologie animale plaide aussi en faveur du rôle du GABA. L'ECS contrairement au placebo corrige au niveau du néocortex et de l'hippocampe le déséquilibre GABA/Glutamate induit par l'immobilisation forcée dans un modèle de Learned Helplessness (70).

Les opioïdes endogènes participent également à ce phénomène. Tortella montre, que chez le rat, l'adjonction de naloxone (antagonistes des opiacés) atténue, voire fait disparaître, l'apparition de crise convulsive induite par flurothyl (71). Lors d'une série d'ECS, la quantité d'opioïdes endogènes augmente ainsi que la densité de certains de leurs récepteurs (72). Certaines substances opioïdes pourraient donc avoir un effet anticonvulsivant.

Chez les patients déprimés, l'analyse post mortem montre une baisse du nombre de neurones GABAergiques dans le cerveau (73). Le taux de GABA tissulaire, mesuré par spectroscopie par résonance magnétique protonique, est diminué dans le cortex occipital des patients atteints d'EDM. Ce taux de GABA tissulaire est multiplié par 2 après ECT (74). Ce phénomène n'est pas retrouvé avec d'autres traitements de l'EDM comme une thérapie cognitivo comportementale (75). L'imagerie SPECT, avant et 7 jours après une cure d'ECT efficace montre un accroissement marqué de la capture au niveau des récepteurs GABA benzodiazépiniques (76).

Seuil convulsivant et morphologie EEG

Ces expériences montrent l'implication des systèmes GABA et opioïde dans l'effet anticonvulsivant. Afin de mieux comprendre ce phénomène et son importance dans l'effet thérapeutique, de nombreuses études ont été menées chez l'homme à l'aide notamment de l'électroencéphalogramme (EEG). Différents travaux montrent que la qualité du silence électrique post-ictal, et à un moindre degré l'amplitude des ondes lentes observées (77,78), sont des critères prédictifs robustes de l'efficacité de l'ECT, et ceci quelque soit le mode de stimulation (78,79). La relation entre le seuil épileptogène et la morphologie des ondes lentes est complexe. Le seuil épileptogène initial covarie avec la morphologie EEG. Plus le seuil est élevé, moins la durée de la crise, la durée de la phase d'ondes lentes et l'amplitude des pics des ondes lentes sont importantes (77). De même plus le seuil épileptogène initial est élevé, moins la probabilité d'observer un silence électrique sera grande (80). Ces résultats seront confirmés par la suite par différents travaux montrant que plus le seuil épileptogène est élevé moins les ondes delta, thêta, alpha et bêta sont amples et moins il apparaît de silence électrique post-ictal (65,81, 82). Ainsi le seuil épileptogène, la qualité du silence post-ictal et la morphologie EEG sont liés entre eux et à l'efficacité thérapeutique.

Théorie de la neurotransmission monoaminergique

De manière générale, la neurotransmission est considérée comme un des mécanismes physiologiques atteints dans la dépression. Cette neurotransmission est d'ailleurs la cible des thérapies médicamenteuses. Il est établi que l'ECT améliore la neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique et adrénergique. Il existe aussi des modifications du GABA et du glutamate (83). Ces modifications s'effectuent par l'augmentation de la disponibilité des neurotransmetteurs et/ou la sensibilité des récepteurs. Chez l'animal il est constaté que les ECS agissent sur la neurotransmission par différents mécanismes. En présynaptique ils favorisent les mécanismes d'exocytose (régulation positive de l'expression des protéines SNAP29, synapsine I, synapsine III, Vamp2 et Vamp5 et négative pour la synaptotagmine III dans l'hippocampe) (45). En postsynaptique, les ECS agissent au niveau fonctionnel des récepteurs par des modifications des voies de signalisation. En lien avec l'hypothèse d'une régulation par les

ECS/ECT de la neurotransmission, on trouve une modification de l'expression des gènes qui régulent la transmission de type aminergique (dopamine, sérotonine, noradrénaline), de type acide aminé (glutamate et GABA) et de type neuropeptidergique (comme le neuropeptide Y et la somatostatine) (84,85). De plus, les ECS/ECT entraînent des modifications de l'expression d'un certain nombre de gènes qui codent des protéines intracellulaires impliquées dans les mécanismes de plasticité synaptique et d'activation neuronale.

La neurotransmission sérotoninergique (5HT)

Les effets des ECS sur la transmission sérotoninergique ont été principalement mis en évidence au niveau des corps cellulaires des raphés dorsal et médian et des régions de terminaisons de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Au niveau du raphé et du cortex préfrontal, les ECS induisent une diminution du transporteur de la sérotonine (86,87). Au niveau de l'hippocampe, contrairement aux antidépresseurs pharmacologiques, les ECS ne modifient pas la sensibilité des autorécepteurs de type 5HT_{1A}. À l'inverse, comme la plupart des antidépresseurs, les ECS augmentent la sensibilité de ces récepteurs quand ils sont situés au niveau postsynaptique (88), probablement du fait d'une augmentation du nombre de récepteurs 5HT_{1A} (89,90). Certaines études mettent en avant des effets opposés entre antidépresseurs et ECS comme pour les récepteurs 5HT_{2A} (90,91) et 5HT₃ (92,93). Les dosages tissulaires de la sérotonine n'ont montré aucune modification par les ECS aussi bien au niveau cortical qu'au niveau de l'hippocampe (94).

Chez l'homme, des travaux ont été menés en imagerie afin de mieux comprendre ces phénomènes. Saijo et son équipe ont étudié, en 2010, le récepteur 5-HT_{1A} grâce à la tomographie par émission de positons (TEP). Ils ont marqué les récepteurs et les ont observés avant et après la cure d'ECT alors que les patients sont toujours traités par ISRS. Comparé aux témoins, le potentiel de liaison du récepteur 5-HT_{1A} est abaissé chez les patients que ce soit avant ou après ECT et ne varie pas avec la réalisation de la cure (95). Ces résultats n'ont pas permis de mettre en avant le rôle des récepteurs 5-HT_{1A}, mais non pas permis de l'exclure. Une étude récente a comparé le potentiel de liaison des récepteurs 5-HT_{1A}, avant et après ECT, et a révélé une réduction généralisée de celui-ci

dans les régions corticales et sous-corticales, à l'exception du cortex occipital et du cervelet. Des réductions plus fortes ont été trouvées dans des régions habituellement atteintes dans la dépression et impliquées dans la régulation des émotions, comme la partie subgénérale du cortex cingulaire antérieur (-27.5 %), le cortex orbitofrontal (-30.1 %), l'amygdale (-31.8 %), l'hippocampe (-30.6 %) et l'insula (-28.9 %). Aucun changement significatif n'a été constaté dans les noyaux du raphé. Cette étude met en avant la participation des récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1A} dans l'efficacité de l'ECT (96). Une autre étude a récemment tenté d'analyser les variations des récepteurs 5-HT_{2C} avant et après ECT chez des patients déprimés. Contrairement à ce qui est observé chez les rongeurs, et comme avec les antidépresseurs, l'ECT réduit le taux des récepteurs 5-HT_{2C} chez des patients atteints d'EDM résistant. Cette capacité de l'ECT à réguler, à la baisse, le récepteur 5-HT_{2C} chez les personnes n'ayant pas répondu aux antidépresseurs pourrait expliquer son efficacité chez les personnes souffrant d'EDM résistant (97).

La neurotransmission catécholaminergique

La neurotransmission de type catécholaminergique (dopamine et noradrénaline) chez les patients qui présentent une dépression majeure est connue pour être modifiée par les traitements pharmacologiques et par ECT (98). Chez l'animal, les études *in vivo* menées dans le cortex préfrontal montrent que chaque ECS induit une augmentation de la concentration extracellulaire des principaux métabolites de la dopamine (acide dihydroxyphénylacétique et acide homovanilique). Les concentrations extracellulaires de DA ne seraient pas modifiées dans le cortex préfrontal (99) tandis que les concentrations tissulaires seraient augmentées au niveau frontal (94). En parallèle, les ECS induiraient une régulation positive des sites de fixation des récepteurs dopaminergiques dans les régions limbiques (100) associée à une augmentation de l'expression de ces récepteurs (101). Ces augmentations pourraient être traduites fonctionnellement puisqu'il a été observé, après ECS, une exacerbation de l'activité locomotrice qui impliquerait les deux sous-types de récepteurs dopaminergiques (D1 et D2) (102,103). Il est montré, chez l'animal naïf, que les ECS peuvent augmenter l'expression de la tyrosine hydroxylase, enzyme de synthèse de la NA, au niveau des corps cellulaires du locus coeruleus (104). Les quantités tissulaires de NA sont, par contre, diminuées au niveau des terminaisons du cortex et l'hippocampe (94).

Chez l'homme, Saijo et son équipe ont étudié l'évolution des récepteurs D2 chez 7 patients dépressifs unipolaires traités par ECT en BiT. Ces patients ont bénéficié d'une TEP avant et après la cure d'ECT alors qu'ils étaient toujours traités par ISRS. Après réussite du traitement par ECT, le potentiel de liaison du récepteur D2 est observé comme étant abaissé dans le cortex cingulaire antérieur droit (105).

Une étude récente s'est intéressée aux rôles du récepteur D3 dans l'efficacité de l'ECT. Des dysfonctionnements des récepteurs D3, en particulier dans le système mésocorticolimbique, ont été identifiés comme liés à la pathogenèse de l'EDM. Les auteurs ont évalué l'impact potentiel des variations du gène du récepteur D3 de la dopamine (DRD3) sur l'efficacité de l'ECT dans le traitement de l'EDM résistant. Cette évaluation a été réalisée en appliquant une approche combinée de génétique moléculaire et d'imagerie. Au total, 10 variants couvrant 95,4 % des variations du gène de DRD3 ont été étudiés en association à l'efficacité de l'ECT dans un échantillon de 104 patients atteints d'EDM résistant (71 femmes, 33 hommes). En outre, la réactivité du striatum ventral à la présentation de visages heureux a été évaluée au moyen de l'IRM fonctionnelle à 3 T. Les résultats de l'étude suggèrent un impact des variations de gènes codant pour le DRD3 sur la réponse à l'ECT. Cet impact serait potentiellement médié par une altération du fonctionnement du striatum lors du traitement des stimuli émotionnellement gratifiants (106). Ces résultats montrent que la dopamine joue un rôle dans les mécanismes d'action de l'ECT même si ces mécanismes restent encore non élucidés.

La neurotransmission glutamatergique

La voie glutamatergique est de plus en plus au centre des recherches concernant la dépression, surtout au niveau de l'hippocampe. Chez l'animal, les quatre types de récepteurs au glutamate ont été étudiés, à savoir les récepteurs de type NMDA, AMPA, Kainate et métabotropiques (mGlu). L'ensemble de ces récepteurs est impliqué dans les mécanismes de plasticité synaptique. Il est observé que la stimulation répétée des récepteurs NMDA par les ECS modifie jusqu'à la structure même de ces récepteurs. Les ECS augmentent l'expression des ARNm qui codent pour sous-unités des récepteurs NMDA (NR2A et NR2B) et ceci de manière distincte au niveau temporel et spatial au sein

même de l'hippocampe (107,108). Ces modifications touchent d'autres récepteurs de la voie glutamatergique. Il est montré que les ECS augmentaient l'expression des ARNm des récepteurs de type AMPA (109). En ce qui concerne les 2 sous types de récepteurs kaïnate, il est montré que non seulement les ECS pouvaient les modifier dans des directions opposées (augmentation pour le type 1 et diminution pour le type 2), mais que les modifications sont distinctes selon la région de l'hippocampe ou le temps après les ECS (110). Enfin parmi les différents sous types de récepteurs métabotropiques, il est connu que les ECS diminuent l'expression des ARNm des sous-types mGlu5b (107).

En ce qui concerne l'effet des ECS sur les niveaux de glutamate, les résultats disponibles ne permettent pas de conclure dans la mesure où les paramètres mesurés et les conditions expérimentales sont très variables. L'augmentation de l'expression d'un certain nombre de transporteurs du glutamate au niveau astrocytaire (GLT1) et neuronal (EAAC-1) et de la glutamine synthétase par les ECS suggère une augmentation de la libération de glutamate (85,111). Cette augmentation pourrait participer à l'augmentation de glutamate total vue *in vivo* par imagerie spectroscopique par résonance magnétique (112). Des études suggèrent que la part tissulaire du glutamate est aussi affectée par les ECS en sens inverse. En effet, des mesures *post mortem* montrent que les taux tissulaires hippocampiques de glutamate, très élevés dans un modèle animal pour la dépression par rapport à des animaux naïfs, sont significativement diminués, voire régularisés par les ECS (108,113).

Chez l'homme différentes études ont cherché à caractériser les variations du glutamate au décours du traitement par ECT. Chez les patients répondeurs à l'ECT, le taux de glutamate, mesuré en spectroRMN, varie parallèlement au taux de N-Acétyl-Aspartate et est augmenté uniquement chez les patients répondeurs à l'ECT (114). Pfeiderer et son équipe, en 2003, se sont intéressés spécifiquement aux effets de l'ECT sur le métabolisme du glutamate. Les auteurs ont cherché à quantifier le taux de Glutamine/Glutamate dans le cortex cingulaire antérieur gauche chez des patients souffrant d'EDM et traité par ECT en ULD. Ce taux est connu pour être abaissé durant la dépression. Une normalisation du rapport glutamine/glutamate est observée chez les patients répondeurs, contrairement aux non-répondeurs (115). Ces données compatibles avec les observations faites chez l'animal viennent souligner le rôle important du glutamate dans l'efficacité de l'ECT.

La neurotransmission GABAergique

Une augmentation des contenus en GABA est observée au niveau de l'hippocampe après ECS dans un modèle animal pour la dépression (113). Cette augmentation pourrait participer à l'augmentation de GABA total mesurée chez l'Homme après ECT (74). Des études plus précises au niveau des enzymes de synthèse du GABA, à savoir les deux isoformes de l'acide glutamique décarboxylase (GAD65 et GAD67), suggèrent que cette augmentation pourrait être liée à une augmentation spécifique de la densité de GAD65 dans les neurones de l'hippocampe plutôt qu'à une modification du nombre de neurones GABAergiques (113,116). Les données sur les niveaux extracellulaires de GABA en lien avec la dépression et les ECS/ECT font défaut.

Une étude qui a mesuré les taux sériques chez l'Homme suggère que la dépression s'accompagne d'un déficit de GABA circulant, déficit qui serait régularisé par ECT (83). Sanacora et son équipe ont étudiés, en 2003, le taux de GABA grâce à la spectroRMN chez des patients atteints d'EDM unipolaire. Cependant pour des raisons techniques, liées à la spectro RMN, seul le lobe occipital a pu être étudié avant et après cure d'ECT BiT. Les résultats montrent une augmentation significative du taux de GABA. Cette augmentation n'est cependant pas statistiquement corrélée à l'amélioration clinique des patients (76).

La balance Glutamate/GABA

Les neurotransmissions glutamatergiques et GABAergique peuvent être vues comme un équilibre entre excitation et inhibition et appréciées par le rapport glutamate/GABA. Cette théorie offre un nouvel éclairage des voies de régulation, proposant d'analyser l'ensemble comme un « système accélérateur/frein ». Ce rapport glutamate/GABA, établi au niveau tissulaire, est augmenté dans l'hippocampe et le cortex préfrontal d'animaux modèles pour la dépression par rapport à des animaux contrôles (70,113). La diminution de ce rapport par les ECS est compatible avec les diminutions de glutamate et les augmentations de GABA tissulaires rapportées ci-dessus.

La neurotransmission peptidergique

Comme les antidépresseurs pharmacologiques, les ECS semblent induire, dans l'hippocampe et l'hypothalamus des activations de l'expression, des niveaux biochimiques d'un certain nombre de neuropeptides et/ou de leurs récepteurs comme le neuropeptide Y (NPY), la somatostatine, les tachykinines et la cholecystokinine qui s'accumulent avec la répétition des ECS pour atteindre un plateau après une quinzaine de séances (117–120). Cette accumulation pourrait donc jouer un rôle important dans les effets antidépresseurs de l'ECT. Ces voies de signalisation restent cependant dans l'ensemble assez peu documentées.

Théorie neuroendocrinienne

Le stress est connu pour induire une augmentation d'un certain nombre d'hormones dites hormones du stress, dont les glucocorticoïdes (corticostérone chez le rat) via l'activation de l'axe l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il s'agit d'une des modifications biologiques les plus courantes dans les dépressions majeures. On retrouve chez plus de 50 % des sujets déprimés une hyperactivité de cet axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ainsi, il a été proposé que les stress et les glucocorticoïdes sous-tendent les symptômes aussi bien que la physiopathologie des troubles de l'humeur. Chez le rat, le stress augmente la taille des glandes surrénales et entraîne une diminution de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes (121). Le stress et les glucocorticoïdes diminuent la neurogénèse dans l'hippocampe avec une rétractation de l'arborisation dendritique (122,123), les cellules les plus atteintes sont celles en contact étroit avec la microcirculation sanguine (124), et la prolifération des cellules gliales et endothéliales dans le cortex préfrontal (125).

Bien que les effets des ECS/ECT sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ne sont pas très bien décryptés, la guérison d'un épisode dépressif majeure chez l'homme semble associée à une réduction des niveaux d'hormones du stress (126). Pourtant chez le rat, les ECS activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, avec une augmentation des niveaux plasmatiques d'ACTH, de corticostérone et de la taille des surrénales

(104,127). Ce type de résultats a été obtenu chez le rat naïf. Quand un modèle de rat stressé chroniquement est utilisé, les ECS normalisent les déficits biologiques présents dans l'hippocampe (121,123). Au niveau hypothalamique, plusieurs études chez le rat suggèrent que les ECS modifient un certain nombre de neuropeptides et d'hormones tels que le neuropeptide Y (NPY), l'hormone corticotropin-releasing (CRH), la vasopressine et l'ocytocine (104,128,129) *via* des modifications anatomiques (prolifération des cellules endothéliales) et fonctionnelles (augmentation de l'activité neuronale-Cfos) dans un certain nombre de sous-régions hypothalamiques comme le noyau paraventriculaire (PVN), le noyau supra optique (SON) et le noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH).

Le PVN de l'hypothalamus est une région clef dans les troubles de l'humeur de par son rôle de régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans le PVN on distingue la partie parvocellulaire qui en réponse au stress va libérer le CRH et entraîner la sécrétion de glucocorticoïdes au niveau des glandes surrénales. La partie magnocellulaire du PVN et le SON contiennent les neurones à ocytocine qui présentent des propriétés anxiolytiques et des neurones à vasopressine qui agissent en synergie avec le CRH sur la sécrétion des glucocorticoïdes. Au niveau périphérique, l'ECT augmente, chez l'homme, les niveaux plasmatiques d'ocytocine et de vasopressine, niveaux souvent altérés chez les patients qui présentent une dépression majeure (130,131). Au niveau central, chez le rongeur, les ECS induisent dans la partie parvocellulaire du PVN une augmentation de la prolifération des cellules endothéliales et une amplitude de l'activation neuronale (mesurée par C-Fos) plus importante que dans la partie magnocellulaire du PVN (132). Ce résultat est en faveur d'une corrélation entre ces 2 paramètres.

Le VMH est une région hypothalamique impliquée dans la régulation de l'appétit, les neurones y secrètent notamment du NPY. En dehors de stimuler l'appétit le NPY a des propriétés anxiolytiques. Ainsi il a été montré que les patients avec une dépression sévère ont des taux plasmatiques de NPY réduits et que l'ECT augmente la production de ce peptide. De plus, en réponse aux ECS chez l'animal, le VMH présente une très forte augmentation de la prolifération des cellules endothéliales combinée à une forte activation neuronale (132). Dans la mesure où le NPY stimule l'angiogenèse en agissant à plusieurs niveaux, la forte réponse angiogénique aux ECS dans le VMH pourrait être au moins en partie due à une augmentation de la sécrétion de NPY dans ce noyau.

D'autres noyaux hypothalamiques médians, comme le noyau arqué, le noyau suprachiasmatique, très intimement connectés avec les PVN, le SON et le VMH partagent avec ces noyaux la régulation de nombreuses fonctions altérées dans la dépression sévère. Ces arguments sont en faveur d'un trouble des interactions entre ces noyaux plutôt qu'à des troubles indépendants dans quelques-uns de ces noyaux (133).

Théorie neurotrophique

La théorie neurotrophique établit que l'ECT induit un phénomène de neurogénèse et active certaines voies de signalisation neurotrophique. Des études animales montrent une augmentation de la neurogénèse et de la synaptogenèse dans l'hippocampe du rat après ECS (43,134). Les facteurs neurotrophiques, tels que Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), sont augmentés après des ECS chez les animaux et après des stimulations répétées par ECT chez l'homme (135,136). Cette stimulation de la prolifération cellulaire au niveau du système nerveux central est aussi observée chez les primates (137). L'étude de la neuroplasticité chez l'homme reste difficile et ne peut se faire que de façon indirecte. Chez les rongeurs, des marqueurs directs et indirects de la neurogénèse et de la neuroplasticité après ECS ont été étudiés. Les modifications induites sont de longue durée et touchent majoritairement les régions impliquées dans la physiopathologie de la dépression, à savoir l'hippocampe et les régions parahippocampiques comme l'amygdale, le cortex enthorinal et le cortex piriforme, l'hypothalamus et le cortex préfrontal.

La neurogénèse peut être étudiée, sur le plan histologique, grâce à un marquage des cellules nouvellement formées par le bromodeoxyuridine (BrdU, analogue de la thymidine qui permet de mettre en évidence la synthèse d'ADN). L'association du marquage BrdU avec un marqueur spécifique de la différenciation neuronale permet alors de différencier la neurogénèse des autres proliférations cellulaires. Il est aussi possible d'étudier la présence ou non de facteur neurotrophique comme le BDNF. Le BDNF facilite la prolifération et la différenciation cellulaires pendant le développement normal et dans les processus de remodelage du cerveau après un traumatisme quelconque. L'hippocampe, en particulier au niveau du gyrus denté, est le siège d'une neurogénèse continue à l'âge adulte chez l'homme et l'animal. Les ECS induisent, comme les

traitements pharmacologiques de la dépression, une augmentation du nombre de neurones, du nombre de synapses et/ou de l'arborisation dendritique. Au niveau histologique, les ECS sont connues pour augmenter la neurogène des cellules granulaires (43,138). Un mois après la dernière stimulation, on observe qu'un grand nombre des cellules nouvellement formées sont des neurones (138). La stimulation de la neurogène est visible à tous les niveaux : prolifération accrue des cellules progénitrice dans la zone sous-granulaire, augmentation du nombre de précurseurs neuronaux, augmentation du nombre de neurones indifférenciés et du nombre de nouveaux neurones (139,140). D'autre part, les ECS augmentent l'arborisation dendritique des fibres moussues dans la couche moléculaire (141–143). Il est à noter que ce bourgeonnement des fibres moussues n'est pas retrouvé avec les traitements pharmacologiques antidépresseurs, en particulier avec la fluoxétine et la desipramine (143). La prolifération cellulaire concerne également, les cellules gliales et endothéliales (52–54,138). Comme les antidépresseurs pharmacologiques, les ECS induisent une prolifération des cellules endothéliales dans l'hippocampe associée à une angiogène (44,111,144–146). Des études mécanistiques récentes ont par ailleurs montré que les voies de signalisation liées au facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) étaient suffisantes pour que les ECS induisent la prolifération de précurseurs neuronaux (140). Ainsi le VEGF, caractérisé initialement pour son rôle dans l'angiogène, aurait un rôle direct sur la neurogène.

Cette prolifération des cellules endothéliales est aussi observée dans l'hypothalamus. Elle est corrélée à une augmentation de l'activation neuronale dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, le noyau supra optique, le noyau ventromédian. Dans le cortex préfrontal, des cellules nouvellement divisées sont observées après ECS, mais expriment des marqueurs spécifiques des cellules endothéliales, des oligodendrocytes et très transitoirement de type astrocytaire et microglie (52,147). Il semble donc qu'il ne s'agisse pas de neurogène à proprement parler.

Ces phénomènes de neurogène peuvent aussi être observés au niveau biochimique et génétique. Il est démontré que les ECS augmentent les niveaux de certains facteurs de croissance comme le BDNF, que ce soit chez l'animal « naïf » ou dans des modèles animaux de dépression dans lesquels les niveaux endogènes de BDNF sont diminués (148–151). Par ailleurs il est montré que des infusions de BDNF dans des modèles animaux pour la dépression renforcent le rôle antidépresseur de ce facteur

neurotrophique (152). Les ECS augmentent aussi le nerve growth factor (NGF) ou le fibroblast growth factor (FGF-2) (153–156). L'utilisation de marqueurs peu spécifiques comme la gliale fibrillary acidic protein (GFAP) a permis de suggérer que les ECS induisaient une activation astrocytaire dans l'hippocampe et les structures parahippocampiques (157). Cette activation est très transitoire (52). Ces augmentations ne sont pas aussi évidentes chez l'homme. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que chez l'homme les mesures sont réalisées au niveau périphérique. Les corrélations entre les variations périphériques et centrales de ces marqueurs ne sont pas toujours corrélées ni même avérées (158). En lien avec l'hypothèse d'une activation par les ECS/ECT des mécanismes de neuroplasticité, on trouve en général une régulation positive de l'expression des gènes qui codent directement les facteurs neurotrophiques, les facteurs de croissance, les facteurs angiogéniques, les facteurs de neuroprotection ou anti-apoptotiques, comme une régulation négative de gènes qui codent pour des facteurs proapoptotiques (159).

Au niveau génique, les ECS sont connues pour modifier des facteurs qui régulent directement ou indirectement l'expression de certains facteurs trophiques comme le BDNF, le NGF (144,150,160). L'expression du BDNF et de ses récepteurs, tyrosine receptor kinase B (TrkB) est augmenté après ECS dans l'hippocampe, mais également dans le cortex piriforme et préfrontal (160). Il est important de noter ici que ces effets diffèrent en partie de ceux obtenus avec les traitements pharmacologiques. Cette expression serait 10 fois plus importante après ECS chroniques qu'après traitements pharmacologiques. De plus ce phénomène apparaît plus précocement au cours du traitement par ECS et régule différemment la transcription du gène BDNF (160–162). À l'instar des antidépresseurs, les ECS augmentent les niveaux de la protéine CREB et la transcription des gènes liés, ceci principalement dans l'hippocampe et le cortex (163–165). Certains des gènes cibles régulés par CREB sont des gènes codant pour des facteurs trophiques comme le BDNF, ses récepteurs trkB et le VEGF.

Afin de mieux cerner l'impact de ces modifications, il convient de regarder leurs impacts au niveau fonctionnel. Pour cela l'outil principal est l'électrophysiologie. L'aspect fonctionnel de la neuroplasticité peut être évalué par des mesures électrophysiologiques de l'efficacité synaptique à court (potentiels évoqués) et à long terme (potentialisation à long terme ou LTP). La LTP hippocampique est un processus associé aux processus d'apprentissage et de mémoire (stockage d'information). La LTP est surtout étudiée dans

l'hippocampe grâce aux variations d'amplitude et de durée. L'augmentation de la connectivité synaptique par les ECS, *in vivo*, se traduit par des augmentations d'amplitude et de durée des potentiels évoqués. Il s'agit d'un processus de type LTP (LTP-like). Il est observé un effet cumulatif en fonction de la répétition des sessions d'ECS. Ce phénomène dure pendant plusieurs semaines (166–169). L'augmentation de l'efficacité synaptique hippocampique, induite par les ECS, est en partie due à une modification dans la transmission glutamatergique. Ces variations se feraient via des modifications structurales et fonctionnelles des récepteurs de type NMDA (166), AMPA (109), kainate (110) et/ou de type métabotrope (mGlu) (107). Cependant l'augmentation de l'efficacité synaptique par les ECS, comme lors d'un traitement pharmacologique, réduit l'occurrence de nouvelles LTP ou du moins réduit leurs amplitudes (166,167,170,171).

Chez l'homme, la neuroplasticité est surtout étudiée au travers du BDNF. Il est difficile de comparer les différentes études entre elles pour des raisons méthodologiques. En effet, les différentes études portent sur des populations différentes, avec des pathologies et des traitements non homogènes, des paramètres de stimulation variables et des méthodes de dosage également variables. De façon globale, il semble au vu de la littérature (135,172–180) que la majorité des études rapporte une augmentation de concentration de BDNF au terme d'une série de séances d'ECT. Des doutes persistent cependant quant à la corrélation entre efficacités et BDNF ou quant à l'utilisation du BDNF comme un marqueur de réponse. L'augmentation du taux de BDNF est une des hypothèses de l'action antidépressive de l'ECT, du fait d'un mécanisme neurotrophique qui pourrait expliquer l'augmentation de volume hippocampique chez les patients en rémission après ECT (181). Le rôle des autres neurotrophines chez l'homme est en cours d'exploration et pourrait aboutir à de nouvelles perspectives de recherche dans les années à venir.

Nordanskog et son équipe en 2010 ont étudié l'effet d'une cure d'ECT sur le volume hippocampique chez des patients atteints d'EDM grâce à une IRM haute résolution. Les résultats montrent une augmentation significative de l'hippocampe à droite et à gauche. Ces résultats concordent avec les observations faites chez l'animal et sont en faveur d'une implication des phénomènes de neuroplasticité dans l'efficacité de l'ECT (182).

Bases biologiques de l'amnésie transitoire

Le principal effet secondaire de l'ECT est l'induction d'une amnésie surtout rétrograde et plus ou moins durable. Ce trouble porte surtout sur les mémoires autobiographiques et épisodiques. De nombreuses études ont été développées pour repérer les mécanismes à l'origine de ces atteintes mnésiques (183). Plusieurs hypothèses sont avancées : un effet direct du courant appliqué sur les aires du lobe temporal médian impliquées dans la mémoire, une libération massive des neurotransmetteurs excitateurs et l'activation excessive de leurs récepteurs, une diminution de la transmission cholinergique ou encore une altération des mécanismes de LTP. En fait, la plupart des mécanismes sous-tendant les effets bénéfiques de l'ECT sont considérés comme potentiellement impliqués dans ces effets délétères. Plusieurs hypothèses ont été testées chez l'animal en utilisant essentiellement des approches pharmacologiques avec pour but de diminuer les effets secondaires des ECS. Des molécules qui modulent la pression artérielle, la transmission noradrénergique, les processus inflammatoires au niveau du système nerveux central ont donné des résultats non conclusifs, voire contradictoires (184).

Les recherches sur l'amnésie rétrograde suggèrent qu'elle pourrait être liée à l'envahissement du lobe medio temporal par la crise, avec l'implication particulière de l'hippocampe siège de différents mécanismes impliqués dans la mémoire.

Les hypothèses actuelles s'étayent principalement sur des arguments de correspondance « chronologique » et sur la différence entre les modifications observées en aigu et en chronique. Par exemple, le fait que l'expression de la protéine Arc (activity-regulated cytoskeletal-associated protein), qui joue un rôle critique dans la phase de maintenance de la LTP, soit augmentée après ECS aiguës, mais diminuée après ECS chroniques a incité Larsen et son équipe (185) à faire l'hypothèse de son implication dans le déclin de la consolidation mnésique plutôt que dans les effets bénéfiques de la thérapie électroconvulsive. Plus généralement, de par ses caractéristiques, les effets sur la plasticité synaptique hippocampique mise en évidence par des modifications de la LTP sont souvent considérés comme susceptibles d'expliquer les problèmes de mémoire après ECS/ECT (171). Les arguments avancés sont de différents ordres. La LTP hippocampique est impliquée dans les mécanismes de la mémoire. Ses modifications par les ECS/ECT ont une durée moyenne comparable à l'amnésie transitoire induite par ce traitement. De

par le lien fonctionnel entre LTP et transmission glutamatergique, il a d'ailleurs été proposé que la kétamine, antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, et donc bloqueur des mécanismes de LTP, pourrait permettre de potentialiser l'effet antidépresseur de l'ECT tout en minimisant les effets secondaires (183).

Une autre méthode de recherche pour élucider les modifications biologiques responsables de cette amnésie post ECT est de considérer les effets biologiques induits spécifiquement par les ECS/ECT par comparaison avec les effets biologiques induits par des traitements chroniques pharmacologiques. Ainsi, parce qu'ils retrouvent les mêmes modifications de plasticité synaptique, y compris de LTP, après un traitement à la fluoxétine et par électroconvulsothérapie, Stewart et Reid (167) suggèrent que les modifications décrites sont liées aux effets antidépresseurs que ces traitements partagent, et pas aux effets secondaires qui les distinguent. Par contre, au niveau histologique, les ECS comparées aux traitements pharmacologiques antidépresseurs entraînent un bourgeonnement des fibres mossues dans l'hippocampe, qui n'est pas observé avec les traitements pharmacologiques antidépresseurs (143). Une telle spécificité pourrait être impliquée dans les déficits de mémoire antérograde qui affectent transitoirement certains patients traités par ECT, mais pourrait aussi expliquer la plus grande efficacité du traitement par stimulation.

Suaud Chagny et son équipe suggèrent que les effets thérapeutiques et les effets secondaires des stimulations électroconvulsives reposent sur les mêmes mécanismes biologiques liés à la neuroplasticité et à la neurogénèse (133). Ils font l'hypothèse que les effets des stimulations sont de plus grandes amplitudes que les effets induits par les traitements pharmacologiques. Cette potentialisation pourrait contribuer à une meilleure efficacité des stimulations. Cependant cette « suractivation » risque de dépasser le niveau « seuil » de plasticité et de neurogénèse à partir duquel l'effet délétère sur la mémoire est atteint.

Au final, il apparaît difficile aujourd'hui de dire précisément quels sont les mécanismes responsables des effets thérapeutiques et secondaires de l'ECT. Les ECS/ECT modifient un très grand nombre de paramètres biologiques. Les structures principalement impliquées sont l'hippocampe et les structures parahippocampiques, l'hypothalamus et le cortex préfrontal. La diversité des paramètres de stimulation utilisés dans les études, le manque de consensus sur le type de paramètres qui mimerait au

mieux l'ECT chez l'animal et le choix du modèle animal sont des facteurs limitant dans l'analyse et la généralisation des résultats.

Au niveau de l'hippocampe, il semble que la prolifération endothéliale induite par les ECS/ECT soit liée à l'induction d'une stimulation synaptique. En réponse, cette prolifération endothéliale pourrait stimuler une prolifération cellulaire de types neuronale et gliale. La prolifération neuronale serait liée à la fois à une augmentation de la division des précurseurs neuronaux, mais aussi à une augmentation de la survie neuronale de neurones matures ou de neurones nouvellement formés.

La régulation positive d'un grand nombre de paramètres qui interviennent dans la régulation du glutamate est en faveur de l'hypothèse d'une augmentation du métabolisme énergétique, mais aussi de la neurotransmission glutamatergique après ECS/ECT. L'augmentation de la neurotransmission glutamatergique pourrait être impliquée dans l'augmentation des capacités de LTP des cellules granulaires. Ces modifications hippocampiques pourraient se répercuter sur les structures cérébrales directement connectées, comme le cortex préfrontal et l'hypothalamus. Par exemple, dans la mesure où l'hippocampe est connu pour fournir une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire une activation hippocampique par les ECS/ECT pourrait entraîner une réduction de l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En conclusion, chez l'homme, très peu de données sont disponibles concernant les effets biochimiques de l'ECT. Leur exploration en toute innocuité dépend du développement de techniques spécifiques. Les espoirs reposent en grande partie sur le développement de l'imagerie moléculaire, comme l'imagerie du proton par spectroscopie de résonance magnétique (SRM) ou des mesures de la neuroplasticité à l'aide de la rTMS par exemple. Dans cette perspective, certaines équipes développent une recherche translationnelle pour proposer à la recherche clinique des marqueurs prouvant l'absence de perte neuronale et des marqueurs de l'efficacité thérapeutique des ECT (55,150,186,187). Les années à venir verront probablement naître de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes à l'origine de l'efficacité de ce traitement, mais aussi de ces effets secondaires. Dans la partie suivante, nous analyserons quelles sont les limites de l'ECT et quelles sont les pistes d'optimisation du traitement à explorer au vu de son histoire, de sa pratique actuelle et de ses mécanismes d'action.

En quelques mots :

Les mécanismes d'action de l'ECT sont encore mal connus. Ce traitement semble modifier un grand nombre de paramètres biologiques impliqués dans plusieurs grandes fonctions cérébrales. Les moyens d'accès à ces mécanismes sont limités chez l'homme. L'étude de leur équivalent chez l'animal, l'ECS, permet d'explorer différentes grandes hypothèses. La diversité des paramètres de stimulation utilisés et le choix du modèle animal utilisé sont des facteurs limitants dans cette approche. Il en va de même de la question de la validité de la transposition des observations animales à l'homme.

Les différentes études menées chez les rongeurs, les singes macaques ou l'homme concluent en faveur d'une absence de lésions induites observées. Ces observations ne sont valables que dans des conditions de traitement normal et donc se différencient des lésions observées lors des crises d'épilepsies prolongées. À l'inverse, il apparaît même que l'efficacité de l'ECT serait en partie liée à des phénomènes de neurotrophicité.

Actuellement il est possible de classer les différentes hypothèses neurobiologiques en 4 grandes théories :

– La théorie de l'effet anticonvulsivant qui repose sur l'observation initiale de l'élévation du seuil épileptogène lors de la cure d'ECT. Ce seuil apparaît être corrélé à la morphologie des ondes lentes à l'EEG et de la qualité silence post-ictal. Ces deux facteurs sont des paramètres prédictifs de l'efficacité de l'ECT. Cette hypothèse s'appuie sur l'existence d'une modification du GABA lors de la cure d'ECS/ECT et d'une correction du déséquilibre GABA/glutamate. Le système des opioïdes endogènes serait également un des mécanismes anticonvulsivants mis en jeu.

– La théorie neuroendocrine se base sur la normalisation observée après ECT des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien induites par l'EDM. L'hypothalamus est connu pour jouer un rôle clef dans les phénomènes de stress chroniques et donc des troubles affectifs. Les données actuelles sont en faveur du rôle clef du neuropeptide Y, dont le taux plasmatique est augmenté chez l'homme par l'ECT. Ce peptide agirait en favorisant entre autres l'angiogenèse et corrigerait probablement les défauts d'interactions entre les différents noyaux thalamiques.

– La théorie de la modification de la neurotransmission monoaminergique établit que l'ECT améliore la neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique et adrénergique. Le GABA et le Glutamate seraient également modifiés. Différents mécanismes sont mis en jeu chez l'animal : majoration de l'exocytose présynaptique, modifications des voies de signalisation post synaptiques. Ces modifications semblent aboutir in fine à des

modifications de l'expression d'un certain nombre de gènes en lien avec la plasticité synaptique et l'activation neuronale, rejoignant ainsi la dernière des théories.

– La théorie neurotrophique est la théorie qui occupe actuellement le devant de la scène. Les mécanismes génétiques et biochimiques sous-jacents, observés chez l'animal, sont nombreux et variés. Cependant deux éléments clefs semblent au cœur de cette théorie : la modification de la LTP hippocampique via la voie glutamatergique et l'implication du BDNF. C'est la perturbation de ces mêmes mécanismes que l'on suppose également être à la source des effets secondaires cognitifs de l'ECT.

Les différentes études et hypothèses au sujet des modes d'action de l'ECT semblent mettre en évidence un rôle important des phénomènes de neuroplasticité et du système glutamatergique. Ces deux éléments se retrouvent également dans les hypothèses sur l'origine des effets secondaires cognitifs de l'ECT. Il convient donc de pouvoir faire un état des lieux des limites de l'ECT et d'analyser ensuite comment il serait possible de tenter d'y remédier en analysant plus particulièrement le rôle du système glutamatergique.

LIMITES ACTUELLES ET PISTES DE DÉVELOPPEMENT

L'ECT est un des traitements clefs dans la prise en charge de l'EDM sévère et/ou résistant. Efficace et bien toléré dans l'ensemble, ce traitement présente certaines limites. Tout d'abord, bien que plus précoce que les traitements pharmacologiques, l'efficacité de l'ECT reste longue à obtenir (2-3 semaines contre 4-8 semaines pour les traitements médicamenteux). Ensuite, l'ECT peut induire des effets indésirables sur le plan cognitif. Le plus fréquent, et le plus persistant des troubles cognitifs, est une amnésie de type rétrograde. Ces atteintes sont observées immédiatement après la séance d'ECT et ces modifications peuvent persister au long court. Elle peut encore être observée six mois après l'ECT. Certains patients ont un vécu subjectif très douloureux de ces pertes mnésiques. Enfin, une grande partie des patients considère l'ECT comme un traitement salutaire, voire salvateur. Cependant, certaines personnes, y compris les patients, leur famille et le personnel médical continuent à percevoir l'ECT comme une expérience terrifiante. Une stigmatisation sociale importante est associée à ce traitement (6). Cette mauvaise image est probablement héritée des nombreux excès du passé, mais pas seulement. Une des raisons de la mauvaise perception de ce traitement est en partie liée à la méconnaissance de son mode d'action et de ses effets. Les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à l'efficacité de l'ECT sont, aujourd'hui, loin d'être complètement élucidés. Ce traitement est alors vu comme une méthode barbare et occulte, tant par le grand public que par certains psychiatres. Le public, non-spécialiste dans ce domaine, est souvent persuadé que l'ECT induit des lésions neuronales plus ou moins massives et permanentes.

Chacun de ces points doit pouvoir être travaillé afin d'améliorer le traitement par ECT.

Nous l'avons vu, le délai d'action de l'ECT pourrait encore être amélioré. Les sites de stimulations sont connus pour influencer sur la rapidité de réponse. Le nombre de séances hebdomadaire n'influe que peu sur la rapidité de réponse. L'agent anesthésique utilisé joue également beaucoup sur l'efficacité du traitement. Certains essais cliniques ont été récemment développés pour améliorer ce délai d'action en ciblant notamment l'intérêt de la stratégie anesthésique. La kétamine (antagoniste NMDA) fait partie des différentes pistes explorées. Il existe, dans le monde médical et scientifique, un intérêt récemment

renouvelé pour cette molécule. Ces nouvelles pistes de recherche sont en lien avec l'intérêt de la transmission glutamatergique dans la physiopathologie de la dépression (188). Il semblerait que cette molécule puisse aboutir à des perspectives intéressantes dans l'amélioration du traitement par ECT.

Si depuis 20 ans les améliorations portées sur les procédures de traitement (mode de courant utilisé – dosage de la quantité d'énergie délivrée – traitements pharmacologiques...) ont permis d'en améliorer la tolérance, les effets secondaires cognitifs temporaires persistent encore trop fréquemment et restent une des principales craintes du patient avant la réalisation de ce traitement. La modification des paramètres et des modalités de stimulations ont permis de réelles améliorations, mais les avancées dans ce domaine semblent stagner. Il est donc essentiel de poursuivre les essais afin de chercher à les rendre moins fréquents et/ou moins intenses. L'exploration des mécanismes responsables de ces effets secondaires et la mise en place de stratégie de neuroprotection sont une piste de recherche importante. Le phénomène de la LTP hippocampique et l'implication de la voie glutamatergique et des récepteurs NMDA pourraient servir de support à ces effets secondaires et ouvrir de nouvelles pistes de recherche.

La méconnaissance des mécanismes d'action est aussi une des limites de ce traitement. Une des théories faisant l'objet des recherches les plus récentes est la théorie neurotrophique. Cette théorie est difficile à affirmer du fait d'un manque d'accès direct à des marqueurs spécifiques chez l'homme. Elle est principalement étayée par les résultats de la recherche chez l'animal, modèle imparfait. La littérature chez les rongeurs indique que les stimulations électroconvulsives stimulent la neurogénèse, le bourgeonnement cellulaire et le remodelage synaptique. Les cellules gliales et vasculaires sont également affectées. Dans la plupart des études, l'évolution temporelle de la neurogénèse hippocampique (prolifération, migration et intégration) semble correspondre à peu près à l'évolution dans le temps de l'effet antidépresseur observé lors de l'ECT (\approx 1 mois) (189). Cependant, une étude récente a révélé que la neurogénèse se produit très lentement chez les primates (et donc peut-être chez l'homme). La neurogénèse serait au moins 6 fois plus lente que chez les rongeurs (190). Le délai n'est plus alors strictement compatible avec le délai d'action des séances d'ECT. Ce décalage temporel entre, l'effet antidépresseur de l'ECT chez l'homme et la neurogénèse, souligne la nécessité de repenser les hypothèses établies. Il est possible que l'ECT (ou les stimulations électroconvulsives chez le rat)

agisse sur la neurogénèse en augmentant la prolifération des progénitures, mais aussi par l'accélération de la maturation et de l'intégration des neurones immatures (133). Les stimulations électroconvulsives induisent une régulation de nombreux facteurs neurotrophiques et de leurs récepteurs au niveau génique et biologique. Des mesures, in vivo, des paramètres électrophysiologiques, y compris des potentiels évoqués et de la LTP, ont mis en évidence que les stimulations sont responsables de changements fonctionnels dans la plasticité de l'hippocampe à court et long terme. Ces changements sont supposés être liés à des variations dans la transmission glutamatergique, mais des études approfondies sont absentes.

Le système glutamatergique, longtemps mis de côté dans l'exploration des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la dépression et à l'ECT, semble aujourd'hui une cible d'intérêt dans la compréhension de ces mécanismes. Afin de tenter d'améliorer rapidité de réponse et tolérance, nous nous sommes intéressés au rôle du glutamate dans la dépression. Nous avons également cherché à comprendre le mode d'action de la kétamine sur ces voies de signalisation. Enfin, nous avons envisagé l'utilisation de la kétamine en complément de l'anesthésie lors de la réalisation de la séance d'ECT afin d'en améliorer l'efficacité, la tolérance et de comprendre les mécanismes sous-jacents.

En quelques mots :

Actuellement, il existe trois grands points à optimiser pour l'ECT :

- le délai d'action, bien que plus précoce qu'avec d'autres traitements, reste encore long dans les situations d'urgence ;
- la mauvaise tolérance cognitive du traitement est un effet secondaire important et fréquent qui pourrait être aussi amélioré ;
- le manque de connaissance sur les mécanismes d'action de l'ECT contribue à sa stigmatisation et son évitement par les patients et certains professionnels.

L'ECT induit une régulation de nombreux facteurs neurotrophiques et de leurs récepteurs au niveau génique et biologique. Le système glutamatergique, longtemps mis de côté dans l'exploration des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la dépression et à l'ECT, semble aujourd'hui une cible d'intérêt dans la compréhension de ces mécanismes et dans l'optimisation de ce traitement et de sa tolérance, comme l'illustre l'exemple de la kétamine. Il convient alors de chercher à mieux comprendre le rôle du glutamate dans la dépression et dans l'ECT.

CHAPITRE 2 : GLUTAMATE, DÉPRESSION ET ECT

SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE ET DÉPRESSION

Rappel sur le Glutamate et ses récepteurs

Le cycle du glutamate

L'acide glutamique (ou glutamate sous la forme anionique de l'acide glutamique) est un des acides α – aminés. Le glutamate, forme ionisée de l'acide glutamique, est le neurotransmetteur exciteur le plus important du système nerveux central. Il serait le médiateur de près de 50 % des neurones centraux. Il est aussi le précurseur du GABA dans les neurones GABAergiques. Le glutamate est un agoniste mixte : il active plusieurs classes de récepteurs qui coexistent sur une même cellule ou sur les éléments pré et post-synaptiques. L'acide glutamique lui-même franchit peu la barrière hématoencéphalique, à moins d'avoir été transformé en L-glutamine utilisable dans le système nerveux central.

Le glutamate est formé dans les mitochondries des neurones suivant deux voies : soit par une transamination de l'alpha-cétoglutarate (un métabolite du cycle de Krebs mitochondrial), soit par une désamination oxydative de la glutamine par l'enzyme glutaminase. Il est ensuite stocké dans les vésicules des neurones glutaminergiques, par un mécanisme ATP-dépendant. Le transporteur est hautement spécifique et ne prend pas en charge d'autres aminoacides. Lorsque la terminaison nerveuse est dépolarisée, le glutamate vésiculaire est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium – dépendant et exerce ses effets post-synaptiques par l'intermédiaire de familles distinctes de récepteurs (étape 1 de la **Figure 9**).

Libéré dans la fente synaptique, le glutamate peut activer les récepteurs ionotropes AMPA, NMDA et kaïnate KAR, ainsi que les récepteurs métabotropes (étape 2 de la **Figure 9**). Dans la fente synaptique, le glutamate n'est pas métabolisé. Les molécules qui ne sont pas captées par les récepteurs post-synaptiques sont alors principalement captées par les cellules gliales voisines. Cette recapture est réalisée par un transporteur sodium-dépendant (étape 3 de la **Figure 9**), qui peut également transporter l'aspartate. Cinq sous-types de transporteurs à 10 segments transmembranaires ont été clonés chez l'homme (EAAT1 à 5). Dans les cellules gliales, le glutamate est converti en glutamine sous l'action de la glutamine synthétase (Glutamate + ATP + NH₃ → Glutamine + ADP + phosphate). La glutamine est ensuite exportée dans le milieu extracellulaire où elle sera captée par les neurones glutaminergiques. La glutamine est alors recyclée en glutamate dans les terminaisons nerveuses par la glutaminase mitochondriale activée par le phosphate (étape 4 de la **Figure 9**). Ce recyclage est le cycle glutamate-glutamine.

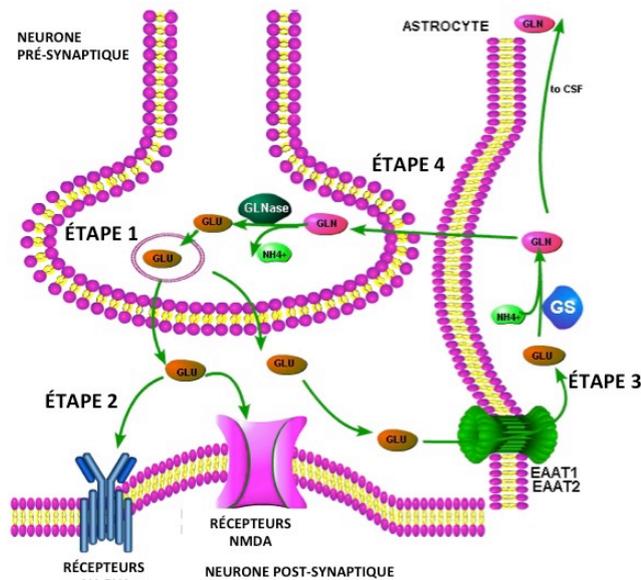


Figure 9 : Représentation du cycle glutamate-glutamine dans le cerveau. Le glutamate, libéré dans la fente synaptique, se fixe sur les récepteurs post-synaptiques (NMDA ou autres sous types de récepteurs au glutamate). Le glutamate est ensuite rapidement éliminé de la fente synaptique par les transporteurs du glutamate (par exemple EAAT1 et EAAT2) qui sont principalement situés sur les astrocytes environnants. Dans les astrocytes, du glutamate et de l'ammoniaque sont combinés par la glutamine synthétase (GS) pour former de la glutamine. La glutamine est ensuite libérée par les astrocytes et recapturée par les neurones glutaminergiques. La glutamine est clivée par une glutaminase en glutamate et ammoniaque. Le glutamate est ensuite incorporé dans des vésicules synaptiques qui le libéreront de la fente synaptique, en commençant un nouveau cycle. (191).

Les récepteurs du glutamate

Les récepteurs glutamatergiques sont ubiquitaires dans le système nerveux central. Ils sont particulièrement présents dans les structures impliquées dans la nociception (afférences primaires ou corne postérieure de la moelle), dans la mémorisation (hippocampe) et dans un ensemble de fonctions cognitives essentielles (neurones pyramidaux). On classe habituellement les récepteurs au glutamate en deux grandes catégories : les récepteurs ionotropiques et les récepteurs métabotropiques.

Les récepteurs ionotropiques

L'activation des récepteurs ionotropiques post-synaptiques provoque l'ouverture d'un canal ionique responsable à son tour d'une dépolarisation membranaire qui augmente la probabilité que la cellule post-synaptique génère un potentiel d'action (processus de facilitation). Ces récepteurs laissent entrer des cations (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). L'entrée de charges positives active les canaux sodiques voltage-dépendants qui déclenchent la décharge d'un potentiel d'action.

Il existe 3 classes de récepteurs ionotropiques au glutamate, habituellement distingués en récepteurs NMDA et non-NMDA (192) :

- les récepteurs NMDA, spécifiquement activés par le N-méthyl-D-aspartate,
- les récepteurs AMPA, activé par l'acide alpha-amino-3 – hydroxy-5 – méthyl-4 – isoxazole-propionique.
- les récepteurs au kainate ou récepteurs KA ;

Les récepteurs NMDA:

Les récepteurs NMDA sont des tétramères, formés de deux sous-unités NR1 et de deux sous-unités NR2 (NR2A, NR2B, NR2C ou NR2D). Les sous-unités NR1 sont obligatoires. Un résidu asparagine y régule la perméabilité calcique. Les sous-unités NR2

spécifient les propriétés électrophysiologiques des récepteurs NMDA, comme leur sensibilité au glutamate, leur perméabilité au calcium, l'inhibition du magnésium. Parmi les 4 sous-types (qui déterminent le type de récepteur), les types A et B sont les plus répandus (193,194).

Ces sous-unités partagent des séquences communes avec celles des récepteurs AMPA et kainate. Elles possèdent 4 segments hydrophobes (M1 à M4) localisés dans leur région centrale. Le segment M2 a une disposition en fer à cheval et fait face au cytoplasme. Il est probablement dévolu à la constitution du canal ionique (195).

L'activation des récepteurs NMDA est complexe et implique un ensemble de mécanismes interagissants. Pour être activé, il lui faut une coopération entre certains amines, aminoacides et cations d'une part et d'autre part la présence simultanée d'une forte dépolarisation membranaire (196). La nécessité de cette double activation par des mécanismes indépendants explique son délai d'activation retardé par rapport aux autres récepteurs comme les canaux AMPA, par exemple. Cette modalité particulière d'activation en fait aussi toute sa particularité. Le récepteur NMDA est impliqué dans des phénomènes d'amplification du signal tels qu'on en rencontre dans les processus de mémorisation (LTP).

La **Figure 10** montre les modalités de l'activation du récepteur NMDA. Le glutamate et la glycine sont décrits comme « coagonistes » du système (partie A de la **Figure 10**). Le site de liaison au glutamate est situé sur l'unité NR2. La glycine se fixe à un site distinct sur l'unité NR1. Ces deux sites doivent être occupés simultanément pour activer le récepteur. Cette première étape, bien qu'indispensable, n'est pas suffisante. Le mécanisme régulateur essentiel est le blocage du récepteur NMDA par le magnésium selon un mécanisme voltage-dépendant. Au potentiel membranaire de repos (environ -70 mV), les ions Mg^{2+} extracellulaires obstruent le canal associé au récepteur, même si les coagonistes (glutamate et glycine) sont liés à leurs sites respectifs (partie B de la **Figure 10**). La constante de dissociation du magnésium est une fonction exponentielle selon le voltage membranaire (197). En cas de dépolarisation neuronale, les forces électrostatiques négatives qui attireraient l'ion Mg^{2+} au niveau de la sous-unité NR2 s'effondrent et le cation est libéré. Cette éjection du « bouchon magnésium » autorise, sous l'action des coagonistes, un influx calcique. Cet influx est d'autant plus important, que la dépolarisation est marquée (partie C de la **Figure 10**).

D'autres ions et molécules peuvent moduler le fonctionnement du canal NMDA. Les polyamines (putrescine, spermidine et spermine), sans être indispensables, potentialisent l'ouverture du canal sous l'action conjointe du glutamate et de la glycine. Les donneurs de NO comme les dérivés nitrés sont ainsi susceptibles de diminuer l'ouverture du canal. Ils s'agissent par S-nitrosylation (transfert de radical NO sur le groupement thiol ou sulfhydryle – SH) de sites redox à l'extrémité N-terminale du récepteur, située dans la portion extracellulaire, notamment sur l'unité NR2A. Cette nitrosylation entraîne une down-régulation de l'activité du récepteur. L'ion zinc Zn^{2+} , colibéré avec le glutamate dans les vésicules synaptiques, se lie à l'unité NR2 (198) et a un effet biphasique : inhibition puis potentialisation du récepteur par le biais d'une phosphorylation impliquant une tyrosine kinase Src (199,200). Enfin, les antagonistes non compétitifs (phencyclidine ou angel dust, MK801, kétamine, dextrométhorphan) se lient à un site intracanalair appelé « site phencyclidine » (PCP), qui recouvre partiellement le site de fixation du magnésium (partie D de la **Figure 10**).

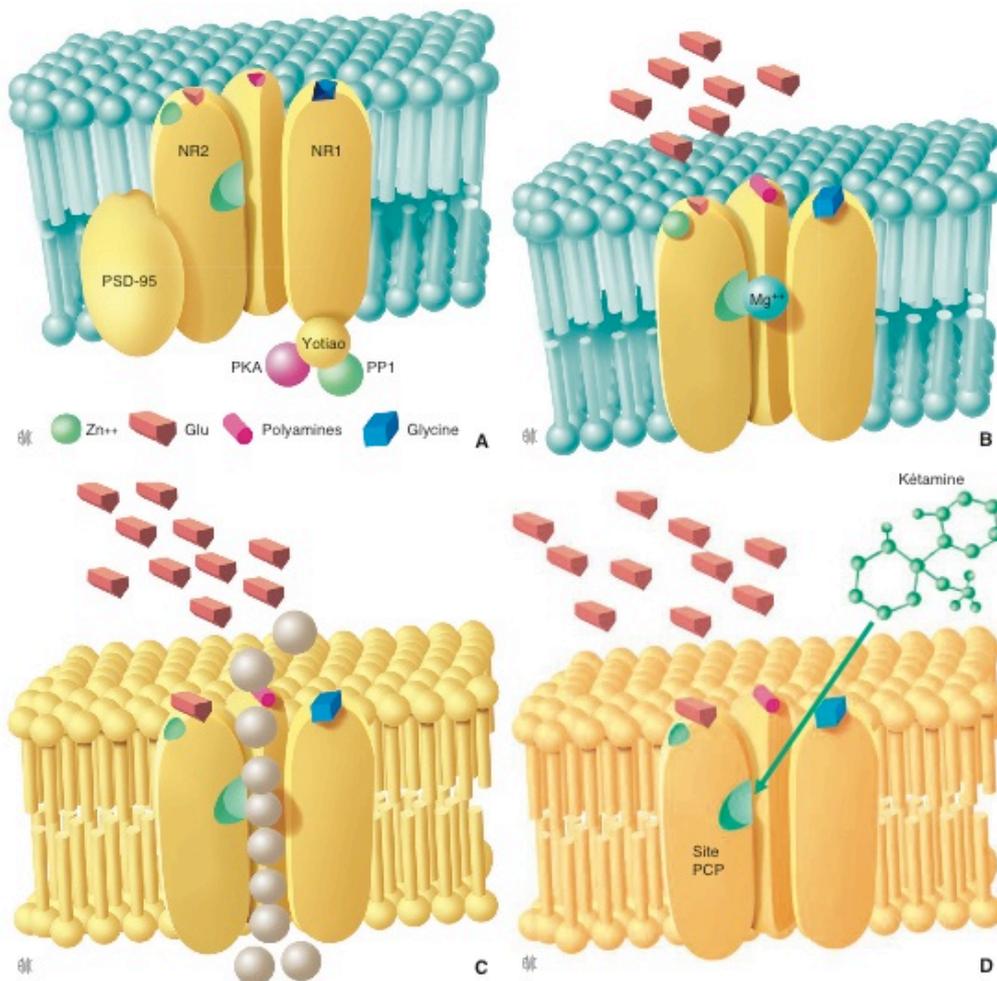


Figure 10 : Modalités de l'activation du récepteur NMDA. Ancré dans la membrane (bleu-ciel), le récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) est associé à un canal sélectif pour les cations (A). L'unité modulatrice comporte plusieurs sites de liaison : le site de liaison du glutamate, activé sélectivement par le NMDA, le site de la glycine, qui agit comme coagoniste du glutamate, et le site de modulation par les polyamines. Lorsque les agonistes n'occupent pas les sites de liaison, le canal est fermé. Dans le cas contraire (B), le canal s'ouvre, mais à l'état normal, même en cas d'afflux de glutamate, il est obstrué par un ion Mg^{2+} . En revanche, toute dépolarisation membranaire (phospholipides représentés en jaune) provoque le départ de l'ion Mg^{2+} (bloc voltage-dépendant) et autorise un influx massif de calcium (sphères blanches) si les coagonistes occupent leur site de liaison (C). La molécule de kétamine ou d'autres dérivés de la phencyclidine inactivent le canal en se fixant sur le site phencyclidine (PCP), intracanalair (représenté en vert) (D). PKA : protéine kinase adénosine monophosphate cyclique (AMPC) – dépendante ; PSD-95 : protéine postsynaptic density 95 ; NR : NMDA receptor ; PP1 : protéine phosphatase de type I. D'après (201)

Tous ces mécanismes régulent l'entrée intraneuronale de calcium. Cette concentration calcique est amplifiée par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants et par l'inositol triphosphate (IP3) générée par l'activation des récepteurs métabotropiques. Cette variation du calcium intracellulaire va induire une série de phénomènes à l'origine des effets de l'activation du récepteur. L'élévation du calcium est responsable de la synthèse de seconds et troisièmes messagers, prostaglandines et oxyde nitrique, qui facilitent la libération présynaptique de glutamate.

L'augmentation intraneuronale de calcium entraîne également l'activation de kinases qui régulent l'activité des récepteurs et modulent en aval l'expression de gènes précoces, tel c-fos. Deux phosphoprotéines modulent en sens inverse le fonctionnement du récepteur NMDA : la protéine phosphatase de type I (PP1) et la protéine kinase AMPc-dépendante (PKA). Ces deux protéines régulatrices sont attachées à l'unité NR1 du récepteur NMDA par une protéine de liaison appelée Yotiao (202). Ce type de régulation (présence simultanée d'une kinase et d'une phosphatase qui gèrent la phosphorylation d'un récepteur) est typique de nombreux canaux ioniques (203).

Le fonctionnement de ces récepteurs est l'objet de nombreuses recherches. Les voies de signalisation intracellulaire mise en jeu sont nombreuses. Nous nous intéresserons plus particulièrement, dans la suite de ce travail, à celles modifiées par la kétamine.

Récepteurs AMPA

L'activation des récepteurs AMPA génère la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le système nerveux central (204). Ces récepteurs sont des multimères hétéromériques de composition variable (sous-unités GluR1 à GluR4). Ils sont très peu perméables au calcium, et l'ouverture de leur canal provoque pour la plupart d'entre eux un influx sodique. Leur cinétique d'activation et de désactivation est très rapide. Leur activation répétée provoque une dépolarisation post-synaptique qui favorise la levée du blocage par le magnésium du récepteur NMDA. Les 2-3 – benzodiazépines sont des antagonistes non compétitifs des canaux AMPA (205).

Récepteurs au kainate

Le kainate est un analogue cyclique du glutamate. Il est spécifique de cette famille de récepteurs bloquée en général par les antagonistes AMPA à forte concentration. Ces récepteurs, qui sont constitués de sous-unités GluR5-7 et KA1 ou KA2, ont une cinétique rapide, comme les récepteurs AMPA (205). Des études animales récentes ont montré que les récepteurs kainate sont aussi inhibés par la kétamine. Situés en présynaptiques, ils atténuent la libération de glutamate (201).

Les récepteurs métabotropiques

Les récepteurs couplés aux protéines G (protéine à 7 domaines transmembranaires) sont dits métabotropiques. Ils sont numérotés de mglu1 à mglu8. Ils activent indirectement des canaux ioniques par l'intermédiaire d'une cascade de réactions impliquant les protéines G. En fonction du type de protéine G ou de la cellule concernée, ces récepteurs remplissent plusieurs fonctions :

- activation d'une phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidyl-inositol membranaire en inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). L'IP3 est un second messenger responsable d'une libération de calcium à partir des stocks intracellulaires. La synthèse de DAG est une étape fondamentale qui active, comme le calcium, une protéine kinase C (PKC). Cette PKC module en retour le fonctionnement du canal NMDA et active la cascade de la tyrosine kinase de type Src (206).
- libération d'acide arachidonique (AA) sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) et donc synthèse de prostaglandines (PG) ;
- augmentation du taux d'AMPc intracellulaire qui influence l'activité de la protéine kinase A, par le biais d'une adénylate cyclase (AC) ;
- ils peuvent également ouvrir un canal calcique de type N (canaux calciques spécifiques du système nerveux).

Certains récepteurs métabotropiques, localisés en présynaptique, modulent également le degré de dépolarisation de la membrane. Les récepteurs métabotropiques, comme les autres récepteurs couplés à des protéines G, peuvent subir une désensibilisation sous l'action de kinases activées par d'autres récepteurs (désensibilisation hétérologue) ou par la propre protéine G du récepteur métabotropique (désensibilisation homologue).

Les récepteurs métabotropiques sont ainsi impliqués avec les récepteurs NMDA dans les processus à long terme : sensibilisation centrale, plasticité synaptique, traces mnésiques (201). Ils prolongent l'activation des récepteurs NMDA.

Le système glutamatergique se compose donc d'un ensemble de récepteurs interagissant les uns avec les autres et agissant sur différentes voies moléculaires. Les effets du glutamate sur les neurones sont très variables en fonction de sa concentration et de la durée de l'excitation : lors d'une exposition brève d'un neurone au glutamate, on assiste à un phénomène de neurotrophicité, avec un développement d'épines dendritiques. Mais dès lors que l'exposition s'intensifie ou se prolonge, on observe au contraire un phénomène de neurotoxicité, avec une régression dendritique. Le glutamate joue également un rôle central dans le phénomène de LTP, dont l'inhibition, observée dans les modèles de dépression, est un marqueur des altérations de l'efficacité synaptique, et donc de la neuroplasticité. Le glutamate semble donc être au centre de la physiopathologie de l'EDM.

Glutamate et neuroplasticité dans la dépression

Les recherches neurobiologiques en psychiatrie ont été longtemps dominées par l'hypothèse monoaminergique. Cette hypothèse, en ce qui concerne la dépression, suppose que la pathologie est due à (ou s'accompagne d'une) réduction de la disponibilité des monoamines, en particulier la sérotonine et la noradrénaline. L'action des antidépresseurs se ferait en augmentant la disponibilité extracellulaire de monoamines, en particulier au niveau synaptique (207,208). Cette hypothèse s'est étoffée au fur et à mesure des années et a quelque peu été modifiée face à certaines incohérences : par

exemple l'écart temporel entre les effets immédiats du traitement pharmacologique sur la disponibilité des monoamines (efficace en quelques minutes ou heures) et leurs effets thérapeutiques (plusieurs semaines) (209–211). L'apparition de nouvelles données va aboutir à considérer de nouvelles hypothèses sur la physiopathologie de l'EDM comme l'hypothèse dite glutamatergique.

Les racines de l'« hypothèse glutamatergique » remontent au début des années 1990. La relation entre système glutamatergique et dépression s'est développée à partir de l'observation d'une élévation de l'humeur induite par l'amantadine (antagoniste faible des récepteurs NMDA) (212). En 2000, Berman montre l'existence d'un effet antidépresseur de la kétamine administrée à la dose de 0,5 mg/kg, chez les patients résistants aux traitements conventionnels (213). Dans cette étude, plus de 50 % des patients traités répondent après une seule injection. Depuis, cet effet antidépresseur de la kétamine a été validé sur le plan clinique (214). Cette efficacité bien que très rapide à obtenir reste discutée quant à son maintien dans le temps et ses indications. Son utilisation reste encore aujourd'hui cantonnée au champ de la recherche et les mécanismes d'action sous-tendants son efficacité sont en cours d'étude (nous y reviendrons plus loin).

Sur le plan neurobiologique, de plus en plus de données viennent étayer le rôle du système glutamatergique dans l'EDM. Un accroissement des concentrations de glutamate est observé, post mortem, chez des sujets déprimés au niveau de coupe tissulaire du cortex frontal (215). In vivo, les phénomènes sont plus complexes et les variations de glutamate moins homogènes. Des études en spectroscopie ont permis de mieux comprendre ces variations. Une diminution du taux de glutamate au niveau du cortex préfrontal dorsomédial et antérolatéral, ainsi qu'une augmentation en occipital, ont été mises en évidence, chez le patient atteint d'EDM avant traitement, en spectroscopie par résonance magnétique (216). Les études menées sur des souris transgéniques avec une expression diminuée des récepteurs Glu1 confirment également le rôle important de la voie glutamatergique dans l'apparition des symptômes liés à la dépression (217).

Plus récemment, cette hypothèse a connu de nouveaux développements. Elle intègre aujourd'hui les résultats de recherches dans de nombreux domaines différents comme la signalisation intracellulaire, les mécanismes d'expression des gènes, les mécanismes neurotrophiques, la neurogénèse, la plasticité synaptique, le remodelage des

circuits neuronaux. L'« hypothèse glutamatergique » a progressivement abouti à l'« hypothèse de la neuroplasticité » (211,218,219). Cette hypothèse de la neuroplasticité semble mieux rendre compte de la complexité des phénomènes biologiques.

La neuroplasticité (ou plasticité neuronale) peut se définir comme l'ensemble des manifestations traduisant la capacité des neurones à se modifier et se remodeler tout au long de la vie. Contrairement aux conceptions qui prévalaient jusqu'à la fin du 20^{ème} siècle, il est désormais clairement démontré qu'il existe une neurogènes active tout au long de la vie chez l'homme. Cette neurogènes a principalement été mise en évidence au niveau de l'hippocampe grâce à des molécules marquées se fixant sur les cellules en mitose. La neurogènes consiste en la différenciation de cellules souches en neurones, alors que la neuroplasticité est un processus plus large. La neuroplasticité inclut toutes les modifications biochimiques et cellulaires du cerveau qui lui permettent de s'adapter aux contraintes externes et internes, en perpétuel changement.

De nombreux travaux viennent aujourd'hui étayer l'implication du glutamate dans les mécanismes de neuroplasticité. Les effets du glutamate sur les neurones sont très variables en fonction de sa concentration et de la durée de l'excitation : lors d'une exposition brève d'un neurone au glutamate, on assiste à un phénomène de neurotrophicité, avec un développement d'épines dendritiques (220). Mais dès lors que l'exposition s'intensifie ou se prolonge, on observe au contraire un phénomène de neurotoxicité, avec une régression dendritique (221). Libéré de façon excessive lors d'un stress, le glutamate induit un phénomène de mort cellulaire par effet excitotoxique. Le glutamate joue également un rôle central dans le phénomène de LTP, dont l'inhibition, observée dans les modèles de dépression, est un marqueur des altérations de l'efficacité synaptique, et donc de la neuroplasticité (222).

La LTP est un des éléments clefs des phénomènes de mémorisation et est l'exemple type de la neuroplasticité. Les mécanismes de la LTP reposent sur le glutamate (**Figure 11**). Le glutamate libéré par le neurone présynaptique va se fixer sur le récepteur AMPA. Cette fixation va activer le canal ionique et induire l'entrée de sodium dans le neurone postsynaptique. Cette entrée de sodium provoque la dépolarisation membranaire qui se rapproche du seuil de déclenchement d'un potentiel d'action. Le récepteur NMDA post synaptique (canal ionique spécifique du calcium) est, au repos, obstrué par des ions magnésium. La fixation du glutamate sur le récepteur NMDA du neurone post synaptique

au repos n'aboutit pas à l'entrée de calcium dans le neurone. Pour que le blocage soit levé, il faut que le neurone postsynaptique soit dépolarisé. Cette dépolarisation se produit lors de l'activation soutenue des récepteurs AMPA par un train de potentiels d'action. La dépolarisation produite par l'entrée massive d'ions sodium à travers les récepteurs AMPA provoque la levée du blocage des récepteurs NMDA et l'entrée de calcium à travers ceux-ci. Cette entrée de calcium au sein du neurone post-synaptique va déclencher les mécanismes de la LTP (Figure 12). La cascade de signalisation intracellulaire activée va, à court terme, augmenter l'efficacité des récepteurs AMPA (ils laisseront entrer le sodium plus longtemps, provoquant une dépolarisation plus intense du neurone post-synaptique), et à long terme modifier l'expression des gènes de façon à augmenter le nombre de récepteurs AMPA présents au niveau du neurone post-synaptique (ce qui va augmenter l'efficacité de la transmission synaptique). Ce phénomène est à la source de la neuroplasticité hippocampique.

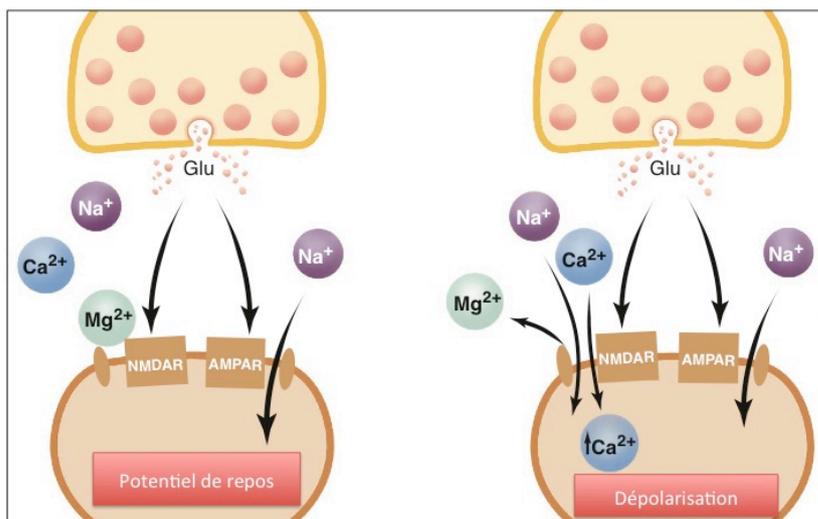


Figure 11 : Potentialisation à long terme et récepteurs au glutamate. Au potentiel de repos du neurone post-synaptique, le canal ionique du récepteur NMDA est obstrué par des ions magnésium (Mg^{2+}). Le glutamate libéré par le neurone présynaptique ne peut activer que les récepteurs AMPA. Lorsque le glutamate se fixe sur les récepteurs AMPA, ils s'ouvrent et laissent entrer du sodium (Na^+). Le sodium va dépolariser le neurone post-synaptique. Si l'activation des récepteurs AMPA est soutenue, la dépolarisation est importante et permet la levée du blocage du canal du récepteur NMDA. Des ions calcium (Ca^{2+}) peuvent alors passer à travers le canal NMDA, provoquant une augmentation des concentrations de calcium dans le neurone post-synaptique. L'entrée de calcium est le signal qui va déclencher la LTP (223).

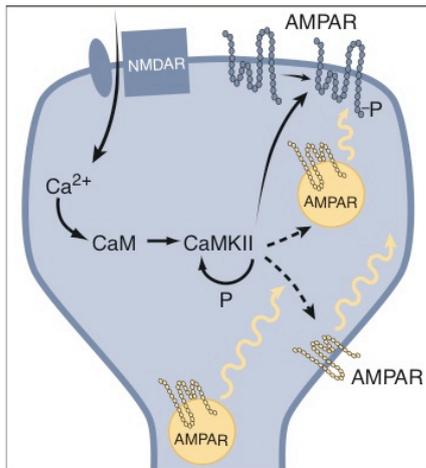


Figure 12 : Modification induite par la LTP. Le calcium entrant dans le neurone post-synaptique par les récepteurs NMDA va activer des cascades de signalisation intracellulaire : 1) à court terme, ces cascades conduisent à la modification de l'efficacité des récepteurs AMPA : ils laisseront passer plus de sodium, pendant plus longtemps. 2) à long terme, ces cascades vont conduire à la modification de l'expression des gènes : de nouveaux récepteurs AMPA sont exprimés par le neurone post-synaptique et de nouvelles synapses sont créées (223).

Les phénomènes de neuroplasticité, à un niveau optimum, permettent une adaptation et sont bénéfiques (comme ceux induits par les antidépresseurs). À l'inverse, cette neuroplasticité peut être inadaptée et aboutir à un effet délétère (comme celui observé lors d'études en neuroimagerie du cerveau des patients déprimés ou dans des modèles animaux de stress). D'autres études témoignent du fait que cette plasticité inadaptée peut être, au moins partiellement, annulée par les antidépresseurs (224–226). Ces changements de neuroplasticité sont détectés dans les systèmes à neurotransmission glutamatergique prédominante. De plus, une grande majorité des neurones des systèmes à la base de la cognition et des émotions sont glutamatergiques (227).

Nous l'avons vu, le système glutamatergique est relié à la dépression par la modulation des phénomènes de neuroplasticité dans la dépression et dans son traitement. Le glutamate semble aussi jouer un rôle clef à d'autres niveaux et notamment dans la régulation des autres monoamines et dans la voie finale d'action des antidépresseurs dits monoaminergiques. L'interaction entre système glutamatergique et sérotoninergique a souvent été mise en cause dans l'efficacité des antidépresseurs monoaminergiques. On sait par ailleurs que les ISRS favorisent l'expression des récepteurs au glutamate de type AMPA (228). La voie glutamatergique ferait probablement partie de la voie commune

finale dans l'action des traitements antidépresseurs (229). D'autres niveaux d'interactions entre les systèmes glutamatergiques et sérotoninergiques ont été mis à jour, notamment l'hétérodimérisation entre des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGLUT2R) et des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2A}). Ces complexes liants de manière covalente les deux récepteurs acquièrent des propriétés particulières quant à leur adressage sur les membranes et leurs modalités de transduction, modifiant considérablement leurs fonctionnalités respectives (230). Le glutamate peut aussi de manière directe ou indirecte stimuler la neurotransmission sérotoninergique. On sait depuis peu que certains éléments neuronaux sérotoninergiques (varicosités axonales et terminaisons) co-expriment les transporteurs VGLUT3 (transporteur vésiculaire 3 du glutamate) avec VMAT2 (transporteur vésiculaire 2 des monoamines) (231,232). Cette co-expression favorise le remplissage des vésicules par les deux neurotransmetteurs (synergie vésiculaire) et finalement la libération de 5 – HT par exocytose. Enfin, de nombreuses afférentes glutamatergiques d'origine locale où plus distante (cortex, hypothalamus, medulla...) viennent moduler l'activité des neurones à sérotonine (233,234).

Toutes ces observations illustrent bien l'étonnante variété des modalités d'interactions entre les systèmes glutamatergiques et sérotoninergiques. S'il est bien établi que la transmission monoaminergique joue un rôle essentiel dans la modulation de l'émotion et de la cognition (235,236), il n'est plus possible de la considérer comme la seule théorie prédominante dans l'EDM. La transmission excitatrice glutamatergique semble être un élément central dans la médiation des changements émotionnels et cognitifs associés à la dépression.

Les développements récents des techniques d'exploration ont permis de mieux comprendre ces phénomènes glutamatergiques. Les connaissances sur les mécanismes de la neuroplasticité vont probablement continuer à s'améliorer, de façon concomitante aux techniques de neuroimagerie, d'explorations cellulaires et/ou moléculaires...

L'analyse des mécanismes glutamatergiques permet de mettre en avant des foyers de dysfonctionnements potentiels. Ces éléments deviennent alors des cibles prioritaires de recherche afin de mieux comprendre la physiopathologie du trouble et de laisser place à de nouvelles voies de développement thérapeutique. Ces dysfonctionnements du système glutamatergique sont donc principalement dus (229) :

- à des atteintes des mécanismes de libération et transmission du glutamate,

- à des dysfonctionnements dans les mécanismes de régulation de la sortie du glutamate en dehors de la fente synaptique et dans le métabolisme du glutamate
- et à des changements morphologiques et cytoarchitecturaux inadaptés au niveau des neurones glutamatergiques.

Bien que la connaissance du système glutamatergique ait fait un bond en avant ces dernières années, de nombreuses incertitudes persistent. L'hypothèse glutamatergique et/ou l'hypothèse de la neuroplasticité offrent une nouvelle façon de penser la neurobiologie des troubles de l'humeur. Outre l'intérêt d'une meilleure connaissance de la physiopathologie des troubles psychiatriques, ces découvertes récentes pourraient aboutir à des nouvelles cibles thérapeutiques ou à l'optimisation des moyens actuels. Nous tacherons dans la suite de ce travail de mettre en avant ces nouvelles possibilités.

CIBLES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES

Les antidépresseurs disponibles sur le marché ont un mécanisme d'action basé sur les monoamines ou ont au moins un composant basé sur les monoamines dans leur mécanisme d'action (211,219). Il n'existe aucun antidépresseur approuvé ciblant directement le système glutamatergique. Actuellement, seuls 50-70 % des patients déprimés répondent au traitement antidépresseur de première intention.

La recherche sur des médicaments ciblant le glutamate, comme le riluzole, la lamotrigine et la kétamine, montre qu'interférer avec les différents sites de la régulation de la transmission du glutamate peut entraîner des changements similaires à ceux obtenus par les traitements classiques (211,218,219,237). Par exemple, une seule perfusion de kétamine à une dose subanesthésique est capable d'induire une efficacité antidépressive rapide chez les patients déprimés et considérés comme résistants au traitement (213,238). Ces effets, bien que transitoires, peuvent persister pendant 2 semaines (239). Des effets similaires ont été observés avec un antagoniste sélectif de GluN2B (240). Sur la base de ces résultats, il est tentant de spéculer que les médicaments ciblant certains

mécanismes dans le système glutamate pourraient contourner le délai traditionnel d'action des médicaments monoaminergiques.

Le principal agent pharmacologique agissant sur le récepteur NMDA disponible aujourd'hui sur le marché et utilisable chez l'homme est la kétamine. Cet agent pharmacologique peut donc être envisagé comme un outil intéressant en recherche et en thérapeutique. Son efficacité dans le traitement de la dépression est de plus en plus documentée. Cependant son effet semble aujourd'hui rester transitoire. Ses stratégies d'administration optimales ne sont pas encore définies. Certaines études cherchent également à voir si la kétamine ne pourrait pas être utilisée en add on d'autres traitements. C'est dans cette optique que nous nous sommes interrogés sur l'impact potentiel de cette molécule lors du traitement par ECT.

En quelques mots :

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur le plus important du système nerveux central. Il serait le médiateur de près de 50 % des neurones centraux. Libéré dans la fente synaptique, le glutamate peut activer les récepteurs ionotropes AMPA, NMDA et kaïnate KAR, ainsi que les récepteurs métabotropes. L'activation des récepteurs NMDA est complexe et implique un ensemble de mécanismes interagissant et coopérant. Pour l'activation du récepteur NMDA, une coopération est nécessaire entre certaines amines, aminoacides et cations d'une part et d'autre part la présence simultanée d'une forte dépolarisation membranaire. Tous ces mécanismes régulent l'entrée intraneuronale de calcium. Cette concentration calcique est amplifiée par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants et par l'IP3 généré par l'activation des récepteurs métabotropiques. Cette variation du calcium intracellulaire va induire une série de phénomènes à l'origine des effets de l'activation du récepteur. L'élévation du calcium est responsable de la synthèse de seconds et troisièmes messagers, prostaglandines et NO, qui facilitent la libération présynaptique de glutamate. Les autres récepteurs ionotropiques (AMPA et Kainate) et métabotropiques présentent chacun des particularités importantes et modulent l'activation induite par les récepteurs NMDA. Les récepteurs NMDA jouent un rôle clef dans les phénomènes de LTP et de neuroplasticité, or ces éléments sont reconnus comme des éléments importants dans la physiopathologie de la dépression.

La relation entre système glutamatergique et dépression s'est développée secondairement, à partir de l'observation d'une élévation de l'humeur induite par l'amantadine (antagoniste faible des récepteurs NMDA). De l'hypothèse initiale dite monoaminergique, les théories actuelles se sont diversifiées et incluent l'« hypothèse glutamatergique » et l'« hypothèse de la neuroplasticité ».

L'interaction entre système glutamatergique et sérotoninergique a souvent été mise en cause dans l'efficacité des antidépresseurs monoaminergiques. On sait par ailleurs que les ISRS favorisent l'expression des récepteurs au glutamate de type AMPA (228). La voie glutamatergique ferait probablement partie de la voie commune finale dans l'action des traitements antidépresseurs (229).

Les phénomènes de neuroplasticité, à un niveau optimum, permettent une adaptation et sont bénéfiques (comme ceux induits par les antidépresseurs). À l'inverse, cette neuroplasticité peut être inadaptée et aboutir à un effet délétère (comme celui observé lors d'études en neuroimagerie du cerveau des patients déprimés ou dans des modèles animaux de stress).

L'hypothèse glutamatergique et/ou l'hypothèse de la neuroplasticité offrent une nouvelle façon de penser la neurobiologie des troubles de l'humeur. Outre l'intérêt d'une meilleure connaissance de la physiopathologie des troubles psychiatriques, ces découvertes récentes pourraient aboutir à la découverte de nouvelle cible thérapeutique ou à l'optimisation des moyens actuels.

La recherche sur des médicaments ciblant le glutamate, comme le riluzole, la lamotrigine et la kétamine, montre qu'interférer avec les différents sites de la régulation de la transmission du glutamate peut entraîner des changements similaires à ceux obtenus par les traitements classiques

Le principal agent pharmacologique agissant sur le récepteur NMDA disponible aujourd'hui sur le marché et utilisable chez l'homme est la kétamine. Cet agent pharmacologique peut donc être envisagé comme un outil intéressant en recherche et en thérapeutique. Son efficacité dans le traitement de la dépression est de plus en plus documentée. C'est dans cette optique que nous nous sommes interrogés sur l'impact potentiel de cette molécule lors du traitement par ECT.

CHAPITRE 3 : KÉTAMINE ET ECT

KÉTAMINE, MODE D'ACTION

La kétamine fut découverte par Calvin Stevens en 1962. Elle fut d'abord utilisée comme anesthésique bref, principalement en médecine vétérinaire (dès 1965). Elle appartient à la famille des cycloalkylarylamines. Elle se présente sous la forme de deux énantiomères, de configuration absolue R et S. L'énantiomère S étant plus actif et le moins psychodysléptique. Aucune spécialité pharmaceutique commerciale disponible en France n'est composée uniquement de la forme S. La seule présentation disponible se compose d'un mélange racémique. La kétamine est disponible sous forme de chlorhydrate (poudre cristalline) soluble dans l'eau et l'alcool.

Sur le plan pharmacocinétique, chez l'homme, cette molécule possède une liaison protéique faible et une forte liposolubilité. Après injection la diffusion cérébrale est rapide avec des concentrations élevées (du fait de l'importance du débit cérébral et de la forte liposolubilité). Le produit se redistribue ensuite dans le tissu adipeux avec un possible effet d'accumulation. La biodisponibilité orale est d'environ 17 %, contre 93 % en intramusculaire ou intravasculaire. La demi-vie de distribution est comprise entre 7 à 11 minutes et explique l'effet anesthésique. La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 3 h et explique la survenue de phénomènes tardifs tels que les hallucinations. Il a été constaté que les benzodiazépines (molécules qui se fixent sur un site des récepteurs GABA_A distinct de celui du GABA, et induisent un effet allostérique positif) prolongeaient la demi-vie d'élimination. Ce produit est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450. Elle est éliminée essentiellement au niveau rénal après glucuroconjugaison (80 %).

Sur le plan pharmacodynamique, la kétamine est un inhibiteur non compétitif du glutamate au niveau des récepteurs NMDA. Son action est observée principalement au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal, ce qui explique ses effets importants sur la mémoire et la conscience. C'est un anesthésique de type dissociatif (dissociation entre le cortex frontal et le reste du cerveau) donnant un état proche de la catalepsie. Cette molécule possède également des effets psychodysléptiques à type de perturbations

visuelles et auditives, de dysphorie, de modification de l'image corporelle ou de sensations de décorporations. Du fait de ces effets psychodysléptiques, la kétamine a longtemps été utilisée en recherche comme un modèle pour induire une « schizophrénie ». Sur le système cardio-vasculaire, l'effet de la kétamine semble être dose-dépendant et peut entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle. Sur le système ventilatoire, la kétamine déprime peu la ventilation, elle préserve la tonicité des muscles et des réflexes pharyngolaryngés. Elle peut également induire une hypersécrétion salivaire bronchique. Cette substance est non histaminolibératrice, les réactions allergiques sont rares.

Sur le plan neurobiologique, les mécanismes d'actions de la kétamine commencent à être documentés. Ils sont principalement expliqués par ses effets sur le système glutamate. La kétamine est un antagoniste non compétitif, c'est à dire ne se fixant pas sur le même site que le glutamate. La kétamine se fixe sur un site situé dans le canal appelé site « phencyclidine » (PCP site). La kétamine a un tropisme plus marqué pour l'unité NR2B (Figure 13). La liaison de la kétamine sur ce site diminue le temps d'ouverture du canal ionique. Les récepteurs NMDA sont couplés à un canal non sélectif Na^+/K^+ voltage-dépendant, perméable au calcium, à un moindre degré au sodium et potassium. Le récepteur est inhibé par le magnésium. L'antagonisme par la kétamine est plus important si le canal NMDA a été préalablement ouvert par la fixation de glutamate.

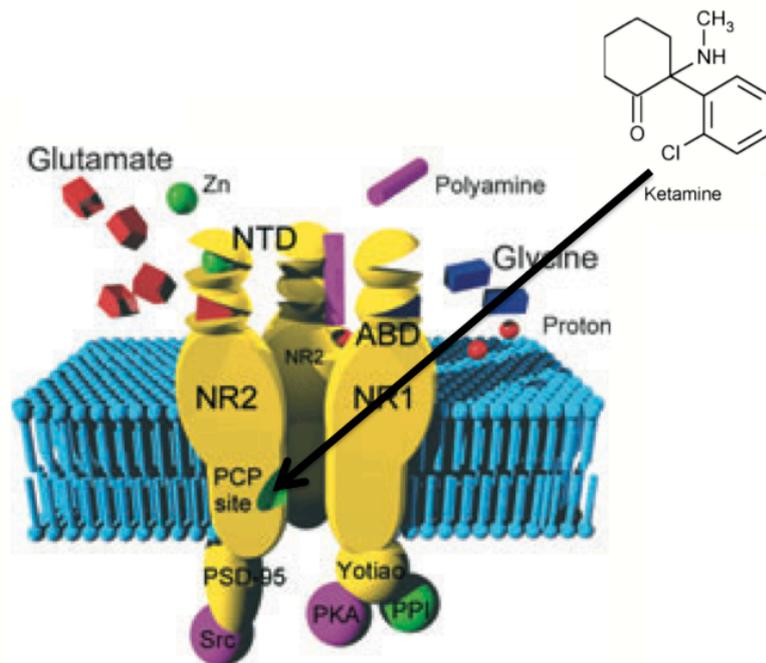


Figure 13 : Structure du récepteur NMDA et site de fixation de la kétamine. Le récepteur NMDA est enchâssé dans la membrane cytoplasmique grâce à la protéine PSD-95 relié à la tyrosine kinase Src. Le récepteur est représenté ouvert, avec ses 4 sous unités (2 NR1 and 2 NR2). Le site ABD de la sous unité NR2 représente le site de fixation du glutamate, tandis que le site ABD de la sous-unité NR1 est le site de fixation de la glycine (co-activateur). Le site NTD de la sous unité NR2 fixe les ions Zinc. Protein phosphatase type I (PP1) et cAMP-dependent protein kinase (PKA) sont reliés à la sous unité NR1 via une protéine d'ancrage Yotiao. La kétamine inactive le récepteur en se fixant sur le site PCP.

On pense actuellement que l'inhibition des récepteurs NMDA conduit, paradoxalement, à une libération de glutamate. Cette libération serait responsable d'une suractivation d'autres récepteurs du glutamate, notamment les récepteurs AMPA. Au niveau post-synaptique, les récepteurs AMPA sont responsables de l'activation du BDNF et de la mammalian target of rapamycin (mTOR). L'épisode dépressif majeur est associé à de faibles niveaux de BDNF ainsi qu'à une faible expression de mTOR (241,242). Il a été observé que la kétamine pouvait être responsable d'une augmentation de la phosphorylation de mTOR (243). La synaptogenèse, induite en réponse à l'activation de mTOR, est supposée contribuer aux effets antidépresseurs aigus et prolongés de la kétamine (239).

Cependant, plusieurs incohérences demeurent. Chez les volontaires sains, la kétamine ne semble pas affecter les niveaux de glutamate du cerveau. Chez la souris, elle ne semble pas activer la signalisation mTOR (214).

En conclusion, les mécanismes sous-jacents à l'action de la kétamine demeurent encore incertains et de nouvelles recherches doivent être conduites en ce sens. Dans le champ de la psychiatrie, la kétamine est réapparue sur le devant de la scène du fait du développement des connaissances sur le système glutamatergique, mais aussi du fait de son utilisation dans l'ECT. Nous allons par la suite tenter de comprendre l'histoire de l'ECT et de la kétamine et les données actuelles sur cette association.

En quelques mots :

La kétamine est un agent anesthésique de type dissociatif connu de longue date. Pendant très longtemps elle est restée cantonnée à la médecine vétérinaire et à son usage récréatif comme drogue hallucinogène.

Sur le plan pharmacologique, la kétamine est un inhibiteur non compétitif du glutamate au niveau des récepteurs NMDA. Son action est observée principalement au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal, ce qui explique ses effets importants sur la mémoire et la conscience.

Sur le plan neurobiologique, les mécanismes d'actions de la kétamine sont principalement expliqués par ses effets sur le système glutamatergique. On pense actuellement que l'inhibition des récepteurs NMDA par la kétamine conduit, paradoxalement, à une libération de glutamate. Cette libération serait responsable d'une suractivation d'autres récepteurs du glutamate, notamment les récepteurs AMPA. Au niveau post-synaptique, les récepteurs AMPA sont responsables de l'activation du BDNF et de la mammalian target of rapamycin (mTOR). Ces deux cibles étant impliquées dans les phénomènes de neuroplasticité, probablement responsables, au moins en partie, de la réponse antidépressive.

La kétamine, en tant qu'agent anesthésique, est utilisée dans l'ECT en cas d'absence de crise avec les traitements anesthésique habituelle. L'étude des données actuelles sur l'association entre ECT et kétamine conduit à mettre en avant de nouvelles possibilités d'optimisation de ce traitement.

KÉTAMINE EN ASSOCIATION À L'ECT

On retrouve l'utilisation de la kétamine dans les traitements par ECT dès 1972, principalement comme anesthésique. Les interrogations initiales portaient sur sa possible utilisation comme nouvel anesthésique dans la procédure d'ECT. Ramussen et son équipe en 1996 étudient l'utilisation de la kétamine comme anesthésiant en la comparant au methohexital. Les auteurs observent une durée de crise diminuée (résultats non statistiquement significatifs). L'utilisation de ce produit semble alors être limitée du fait des hypertensions artérielles induites (en lien avec des doses élevées de produit). Les auteurs ne retrouvent pas d'augmentation de l'agitation ni des symptômes psychotiques comme cela aurait pu être attendu (244). Krystal et son équipe, en 2003, ont réalisé une étude rétrospective portant sur 36 patients ayant reçu de la kétamine comme anesthésique sur 723 patients traités dans leur unité. La kétamine avait alors été utilisée comme traitement potentialisateur afin d'obtenir une meilleure qualité de crise quand celle-ci était insuffisante avec les anesthésiques classiques (245). Les auteurs retrouvent une augmentation de la durée de la crise, quel que soit la position des électrodes, l'âge ou la dose de kétamine utilisée. Ils retrouvent également une diminution du temps de désorientation post traitement. C'est la première fois, dans cette étude, qu'il est également observé, par les auteurs mais de façon subjective, l'existence d'une possible amélioration des effets secondaires cognitifs avec cette procédure. En 2005 la publication d'un case report par Ostroff et son équipe a mis en avant l'effet antidépresseur propre de la kétamine. En effet, la kétamine avait été prescrite comme anesthésique pour une cure d'ECT chez un patient atteint de troubles schizoaffectifs et préalablement traité par de nombreux antidépresseurs y compris l'ECT sans résultat probant. Un effet antidépresseur, immédiat et durable, avait été alors observé dans les suites de la première séance alors même qu'aucune crise efficace n'avait été constatée (246). Mc Daniel et son équipe en 2006 montrent l'intérêt potentiel de la kétamine pour diminuer les effets secondaires cognitifs induits par les séances d'ECT. Les auteurs évoquent un probable rôle de protection contre l'excitotoxicité et le remodelage hippocampique, mais ne sont pas en mesure de le démontrer.

Depuis différentes études cliniques ont été conduites sur ce sujet. Certaines semblent confirmer que l'utilisation de la kétamine permet d'améliorer la rapidité d'action du traitement par ECT sans modifier son efficacité globale ni la tolérance cognitive du traitement (247,248). Okamoto et son équipe, en 2010, étudièrent l'efficacité antidépressive d'un traitement par ECT utilisant soit la kétamine soit le propofol comme

anesthésique. La population étudiée était composée de patients atteints d'épisodes dépressifs majeurs résistants unipolaires. 31 patients avaient été retenus. 8 séances furent réalisées sur quatre semaines. Une HDRS était réalisée après les deuxièmes, quatrièmes, sixièmes et huitièmes séances. L'intensité et la durée de la crise furent également étudiées. La dose moyenne de kétamine utilisée était de 0,86 mg/kg. Les auteurs ont retrouvé une très nette diminution de la HDRS supérieure dans le groupe kétamine contre le groupe propofol à la deuxième et quatrième séance, cette différence n'étant plus significative à la sixième et huitième séance. Sur le plan des effets secondaires il a été retrouvé dans le groupe kétamine une diminution des nausées, des céphalées, de la confusion et une augmentation de la tension artérielle. Les auteurs constatèrent également, dans le groupe kétamine, l'existence d'effets secondaires de type hallucinations au réveil ou un sentiment de frayeur exacerbé (247). D'autres études sont en faveur d'une efficacité globale meilleure lors de l'ajout de kétamine (248).

L'amélioration de l'efficacité peut se doubler d'une meilleure tolérance cognitive (249). Cette protection « cognitive » de la kétamine a également été étudiée avec des modèles animaux. Les différentes études réalisées dans les années 90, principalement sur le rat, ont cherché à expliquer les mécanismes d'action de l'utilisation conjointe kétamine-ECT, mettant principalement en avant une désorganisation plus limitée de la LTP lors de l'ajout de kétamine. Ce phénomène serait responsable de la protection cognitive décrite (166,250–254). Les effets biologiques de la kétamine, nous l'avons vu, sont largement étudiés chez l'animal. Fait intéressant, la kétamine modifie de nombreux mécanismes biologiques considérés comme éventuellement impliqués dans les effets de l'ECT. Il s'agit notamment des mécanismes de plasticité synaptique, la stimulation de l'expression de facteur de croissance (BDNF) et de la stimulation de la neurogenèse (255).

On peut faire l'hypothèse que l'ECT modifie la force des synapses centrales au glutamate. De nombreux mécanismes peuvent déclencher des changements dans la force synaptique tels que les changements dans le nombre de synapses ou des récepteurs glutamatergiques. La kétamine, antagoniste NMDA, pourrait donc s'avérer être un outil utile pour élucider les éventuelles modifications des récepteurs NMDA induites par ECT.

En quelques mots :

On retrouve l'utilisation de la kétamine dans les traitements par ECT à peine 30 ans après la découverte de l'ECT et 10 après celle de la kétamine. Cet anesthésique est alors utilisé comme traitement potentialisateur afin d'obtenir une meilleure qualité de crise quand celle-ci est insuffisante avec les anesthésiques classiques. L'utilisation de ce produit semble alors être limitée du fait des hypertensions artérielles induites par les fortes doses utilisées.

En 2005, la publication d'un case report par Ostroff et son équipe a mis en avant l'effet antidépresseur propre de la kétamine (246). L'année suivante des publications montrent l'intérêt potentiel de la kétamine pour diminuer les effets secondaires cognitifs induits par l'ECT. Très vite la kétamine est utilisée en add on à un autre agent anesthésique, plutôt que seul afin d'améliorer la tolérance. L'hypothèse, alors émise, est que la kétamine aurait un rôle de protection contre l'excitotoxicité et le remodelage hippocampique.

Les études sur l'animal montrent que cette neuroprotection cognitive serait en lien avec une désorganisation plus limitée de la LTP lors de l'ajout de kétamine à l'ECT. La kétamine modifie de nombreux mécanismes biologiques considérés comme éventuellement impliqués dans les effets de l'ECT. Il s'agit notamment des mécanismes de plasticité synaptique, la stimulation de l'expression de facteur de croissance (BDNF) et de la stimulation de la neurogénèse

La kétamine, antagoniste NMDA, pourrait donc s'avérer être un outil utile pour élucider les éventuelles modifications des récepteurs NMDA induites par l'ECT et de permettre d'optimiser ce traitement.

JUSTIFICATION D'UNE NOUVELLE ÉTUDE

Plusieurs études ont été publiées ou sont en cours et visent à vérifier l'efficacité de l'adjonction de kétamine lors de l'ECT. Il s'agit généralement d'études d'efficacité. Les résultats de ces études sont parfois contradictoires ou bien difficilement généralisables du fait de biais méthodologiques. La réalisation de nouvelles études visant à évaluer l'efficacité et la cinétique de réponse semble nécessaire afin de confirmer ou infirmer les données actuelles.

Lorsque nous avons proposé la mise en place d'une nouvelle étude, les données scientifiques disponibles ne permettent pas de répondre avec un bon niveau de preuve sur l'efficacité d'une stratégie anesthésique lors de l'ECT utilisant la kétamine en add on. Sur l'ensemble des études référencées dans Pubmed, quatre études sont de faible niveau de preuve comme des cases report ou des séries de cas (244,246,256,257). D'autres études mieux conduites comparent des stratégies utilisant la kétamine comme seul agent anesthésique, et non en add on, à l'éthomidate (258) ou au propofol (247). Les autres études portent sur la comparaison de la kétamine au tiopental ou en association à celui-ci, et sont soit rétrospectives (249), soit prospectives, mais portant sur de faibles effectifs ou sur la tolérance (259,260). L'utilisation d'un anesthésique principal différent ne permet pas de comparer les résultats à ceux obtenus pour le propofol. Enfin, une étude très récente de Wang et son équipe porte sur la comparaison de trois bras : kétamine seule, propofol seul et kétamine en add on au propofol. Cependant cette étude ne porte que sur une seule séance d'ECT et ces résultats ne sont donc pas généralisables et ne permettent pas d'extrapoler l'efficacité potentiellement obtenue par la répétition des séances (248).

La mise en place d'une nouvelle étude dans le domaine semble donc être justifiée. Cette étude aurait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une stratégie utilisant la kétamine en add on de l'anesthésie par propofol lors de l'ECT. Cependant, cette étude pourrait comporter d'autres aspects. En effets, les mécanismes d'action de cette synergie, si elle est confirmée, sont encore mal connus. L'analyse de la bibliographie est en faveur de l'implication théorique de la voie glutamatergique, des phénomènes de neuroplasticité et probablement des facteurs neurotrophiques comme le BDNF. Le BDNF pourrait alors être dosé afin d'en analyser les variations. La kétamine pourrait également permettre une meilleure tolérance cognitive du traitement. La validation du concept de neuroprotection

cognitive en clinique pourrait permettre d'aboutir à son exploration sur un modèle animal afin de mieux en comprendre les mécanismes.

Cette analyse de la littérature concernant les ECT, le glutamate et la kétamine nous a donc conduits à mettre en place un protocole expérimental, développé dans la seconde partie de ce travail.

En quelques mots :

Les premiers résultats des études d'association entre l'ECT et la kétamine sont peu concluants, voire divergents, et nécessitent des explorations plus larges. La validation, ou non, de l'existence d'effets synergiques de la kétamine avec l'ECT sur l'amélioration des symptômes dépressifs, ainsi que ces effets protecteurs au niveau cognitif sont des éléments importants dans la compréhension des mécanismes sous-jacents aux effets bénéfiques du traitement par ECT et, plus largement, de l'implication de la voie glutamatergique dans les troubles de l'humeur. Les résultats négatifs apporteraient également des arguments importants pour établir de nouvelles hypothèses.

La kétamine devient alors un outil d'exploration neurobiologique et non plus uniquement un traitement pharmacologique. Cette validation de « concept » devrait permettre d'aboutir à la mise en place d'études animales sur ce sujet dans un modèle de recherche translationnelle.

PARTIE 2 : ASPECTS EXPÉRIMENTAUX

Nous l'avons vu dans la première partie de notre travail, les premiers résultats des études d'association entre l'ECT et la kétamine sont peu concluants, voire divergents. La validation, ou non, de l'existence d'effets synergiques de la kétamine avec l'ECT sur l'amélioration des symptômes dépressifs devrait permettre une meilleure compréhension des mécanismes en lien. Ces résultats devraient aider à mieux comprendre l'implication de la voie glutamatergique dans les troubles de l'humeur.

Notre objectif est de tester l'hypothèse selon laquelle la kétamine améliore l'effet bénéfique de l'ECT. Nous avons, dans ce travail, mis au point une étude pilote pour tenter de répondre à cet objectif. Nous avons développé un essai contrôlé randomisé avec 2 bras parallèles dans lequel le patient reçoit soit la kétamine, à la dose subanesthésique de 0,5 mg/kg, soit un placebo, en association au propofol dans la procédure anesthésique du traitement par ECT. Les bénéfices attendus, pour les patients recevant de la kétamine lors de l'ECT, sont une diminution du nombre de séances nécessaires pour parvenir à une amélioration cliniquement significative des symptômes et une meilleure tolérance cognitive. Cette étude pilote avait pour finalité de permettre de vérifier la faisabilité du protocole ainsi que la mise au point des outils d'observations et de mesures. Ce travail a donc permis de vérifier la procédure anesthésique et de traitement par la kétamine, les conditions de stimulations, la tolérance ainsi que la faisabilité des tests cognitifs et des prélèvements biologiques. Dans l'étude définitive, la validation de nos hypothèses au niveau clinique nous permettra d'envisager et/ou confirmer de nouvelles hypothèses sur les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à l'action de ce traitement. La kétamine est alors considérée comme un outil d'exploration neurobiologique et non plus uniquement comme un traitement pharmacologique. Cette validation de « concept » devrait permettre d'aboutir à la mise en place d'études animales sur ce sujet.

Nous développerons dans cette partie le plan expérimental de notre étude de faisabilité. Nous commencerons par la traditionnelle partie matériel et méthode. Nous présenterons ensuite les premiers résultats issus de la réalisation du protocole de recherche. Enfin nous discuterons ces résultats et proposerons des pistes pour la suite de ce travail.

CHAPITRE 1 : MATÉRIELS ET MÉTHODES

PLAN EXPÉRIMENTAL

Il s'agit d'une étude pilote, randomisée, en double aveugle, comparant deux bras parallèles : un bras kétamine versus un bras placebo. Il s'agit d'optimiser la procédure de traitement lors d'un traitement par ECT. L'étude est monocentrique (CH le Vinatier, Bron). La Figure 14 est un schéma synthétisant les différentes étapes du protocole.

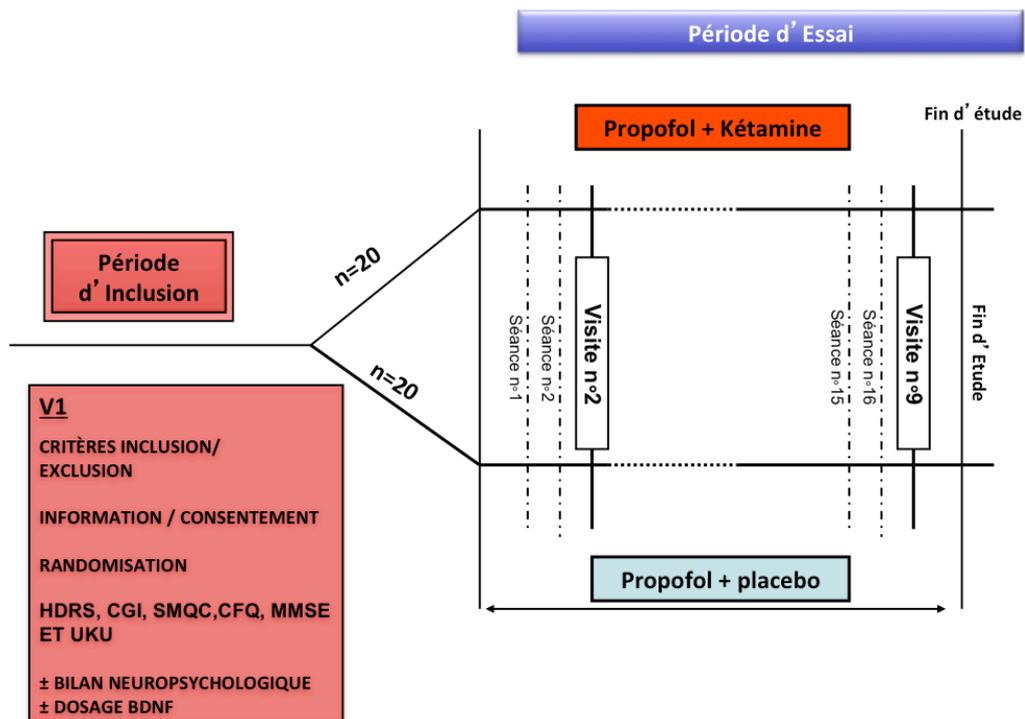


Figure 14 : Représentation schématique du déroulement de l'étude.

OBJECTIFS PRINCIPAUX ET SECONDAIRES

L'objectif principal est d'étudier l'effet de l'adjonction de kétamine lors de l'anesthésie avant ECT sur le taux de patients en rémission (après 10 séances d'ECT) dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs qu'ils soient isolés ou inscrits dans un trouble uni ou bipolaire.

Les objectifs secondaires sont :

- a) Étudier l'effet de la kétamine sur le nombre de patients répondeurs après 4 , 6 , 8 , 10 , 12 , 14 et 16 séances d'ECT dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs.
- b) Évaluer l'efficacité globale du traitement en comparant le nombre moyen de séances nécessaires dans chaque groupe pour atteindre la rémission, ainsi qu'en comparant le nombre total de séances et les scores d'impression clinique globale.
- c) Mesurer l'importance de la composante anxieuse dans chaque groupe, au cours du traitement.
- d) Comparer les deux groupes en termes de tolérances cognitives à l'aide d'autoquestionnaire et de tests neuropsychologiques adaptés.
- e) Comparer les deux groupes sur le plan de la tolérance :
 - Cardio-vasculaire (risque accru d'effets secondaires dans le groupe kétamine), respiratoire et sur la confusion post ECT.
 - Spécifique des effets secondaires psychodysléptiques (phénomènes hallucinatoires...).
- f) Comparer les types de crises obtenues dans chaque groupe en comparant notamment le temps de convulsion sur l'enregistrement EEG (paramètres actuellement considérés comme pronostic de l'efficacité du traitement).

RÉALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE

Le protocole se déroulera selon une série de visites organisées dans le temps de façon à permettre la mise en place optimale de la recherche.

Phase d'inclusion (V1)

- Recueil des données anamnestiques, du traitement, des critères diagnostiques
- Décision de l'indication d'un traitement par ECT et recueil du consentement au traitement par ECT
- Potentialisation du traitement pharmacologique et arrêt si possible des médicaments anticonvulsivants et sevrage en benzodiazépine, si besoin.
- Vérification de l'absence de contre-indication et du feu vert anesthésique
- Réalisation d'un bilan pré ECT et de la consultation anesthésique : TDM cérébrale si aucune dans les 6 mois précédents, ECG (+/- consultation cardiologique si antécédents cardio-vasculaires), radio pulmonaire si antécédents pneumologiques, ionogramme sanguin, NF, TP, TCA, plaquettes en fonction de la prescription de l'anesthésiste.
- Poids
- Information sur l'étude clinique (formulaire en ANNEXE 2)
- Vérification des critères d'inclusions/exclusions
- Recueil du consentement éclairé à l'étude
- Passation des échelles d'évaluations : l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS), l'échelle d'Impression Clinique Globale (CGI), le Squire Subjective Memory Questionnaire (SMQC), le Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), l'Échelle des effets indésirables (U.K.U) et le Mini-mental state examination (MMSE). Ces échelles sont détaillées dans la partie intitulée DESCRIPTION DES ÉCHELLES UTILISÉES et en ANNEXE 3.
- Remise des rendez-vous pour les séances d'ECT et les visites du protocole.

À chaque séance (les mardis et jeudis)

- Examen clinique, et recherche de l'existence d'effets secondaires à l'interrogatoire.
- Réalisation du traitement d'ECT (selon une procédure standardisée) avec adjonction de kétamine ou placebo avant l'anesthésie.
- Recueil TA, FC, SAO₂, de l'état de conscience, de l'existence de phénomènes hallucinatoires avant puis à 5 min, 10 min et 15 minutes après la séance de stimulation de façon systématique. En l'absence de normalisation à 15 min, ces paramètres seront réévalués toutes les 10 min. Recueil également des traitements cardiotropes prescrits en post-critique.
- Recueil des données qualitatives concernant la crise : durée de la convulsion clinique et EEG, type de tracé et d'arrêt.

Visite d'évaluation (V2 jusqu'à V9)

Après chaque séance paire, la première étant à 7 jours (+/- 5 jours). L'évaluation devra s'effectuer à minimum 24 h de la séance afin d'éviter de biaiser les évaluations par une asthénie trop importante dans les suites du traitement.

- Passation d'une MADRS, et d'une HDRS
- Passation d'une MMSE pour la tolérance cognitive
- Recherche d'effets secondaires avec la passation d'une CGI et un interrogatoire clinique
- Échelles visuelles analogiques des effets psychodysléptiques
- Poids (toute variation > 5 % devant être signalée pour procéder à l'adaptation de la préparation kétamine ou placebo)
- Recueil des traitements associés

Si rémission

- Levée d'aveugle
- Passation d'une SMQC, CFQ
- Passation d'une UKU à la recherche des effets secondaires

À 16 séances : Bilan V9 + Bilan Rémission

- Il s'agit de la fin de la période d'essai, le nombre maximal de séances prévues dans le protocole est atteint.
- Levée d'aveugle
- Passation d'une MADRS, et d'une HDRS
- Passation d'une SMQC, CFQ et MMSE pour l'évaluation globale de la tolérance cognitive
- Passation des Échelles visuelles analogiques des effets psychodysléptiques
- Recherche d'effets secondaires et évaluation de la tolérance grâce à un interrogatoire et à la passation d'une CGI et d'une UKU
- Recueil des traitements associés

Tableau résumé des visites :

Visites cliniques	V1	À chaque Séance	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	
	Inclusion		J7 (+/- 5 j) Après 2 séances	J14 (+/- 5j) Après 4 séances	J21 (+/- 5 j) Après 6 séances	J28 (+/- 5 j) Après 8 séances	J35 (+/- 5 j) Après 10 séances	J42 (+/- 5j) Après 12 séances	J49 (+/- 5 j) Après 14 séances	J56 (+/- 5 j) Après 16 séances	
Critères inclusion/exclusion	X										
Consentement	X										
Anamnèse	X										
Traitements associés	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Consultation anesthésique	X										
Bilan PréECT : Biologique, TDM, Cardio	X										
Examen clinique, recueil des constantes, Confusion, H+, Critères EEG		X									
MADRS, HDRS, CGI, MMSE et EVAs	X		X Rémission si MADRS ≤ 10	X Rémission si MADRS ≤ 10	X Rémission si MADRS ≤ 10	X Rémission si MADRS ≤ 10	X Rémission si MADRS ≤ 10	X Rémission si MADRS ≤ 10	X Rémission si MADRS ≤ 10	X	
JKU, CFQ, SMQC,	X		(X) si patient en rémission								X

Tableau 1 Tableau récapitulatif de l'ensemble des visites

POPULATION ÉTUDIÉE

Critères d'inclusion

- Sujets atteints d'un EDM selon les critères du DSM-IV (A.P.A 1994)
- Épisode isolé, trouble uni ou bipolaire
- EDM nécessitant la mise en place d'un traitement ECT selon les recommandations de bonnes pratiques actuelles et ayant donné son consentement pour ce traitement.
- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans
- Score à l'échelle MADRS > 20

Critères de non-inclusion

- Diagnostic comorbide selon l'axe I (DSM IV) de schizophrénie, abus d'alcool et/ou de substances toxiques...
- Éléments hallucinatoires présents à l'évaluation initiale
- Malade hospitalisé sous contrainte ou avec une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle)
- Refus de consentement aux traitements par ECT
- Contre-indications à la pratique des ECT (hypertension intracrânienne) ou à la kétamine (hypersensibilité à l'un des composants, antécédents d'accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée)
- Contre-indications à l'anesthésie
- Grossesse ou allaitement en cours (dosage des β HCG), les patientes devront avoir un moyen de contraception tout au long de l'étude. Tout retard de règles relevé au cours du suivi fera l'objet d'un contrôle du taux des β HCG.
- Affection somatique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales (ex : infection par le VIH, SEP, lupus, maladies de Parkinson, démences...)

PROCÉDURES D'ARRÊT PRÉMATURÉ DE LA RECHERCHE

Dans certains cas précis, les patients devront être sortis de l'étude :

- Non-réponse après 10 séances, définie comme une absence d'amélioration clinique caractérisée par une baisse à la MADRS de moins de 20 %. Dans ce cas, la levée de l'aveugle sera réalisée afin d'adapter la thérapeutique.
- Aggravation clinique constatée par le médecin investigateur et justifiant, d'après son jugement, une adaptation de la prise en charge thérapeutique, quelle que soit la phase du protocole.
- Événements indésirables graves notamment phénomènes hallucinatoires persistant plus de 24 h après la séance bien qu'une prise en charge adaptée ait été réalisée, HTA maligne ou tous autres effets secondaires graves
- Retrait du consentement.

TRAITEMENTS ADMINISTRÉS AUX PATIENTS

Description du traitement

Pour ce qui est du traitement par ECT celui-ci sera réalisé en ULD après réalisation d'une titration permettant de définir le seuil épiléptogène, en débutant à une dose prédéfinie en fonction de l'âge (42). La dose délivrée sera de 6 fois le seuil défini lors de la première séance et pourra être augmentée selon les recommandations en cas de crises ne répondant pas aux critères d'efficacité et selon les recommandations actuelles. L'appareil de stimulation utilisé sera le spECTrum 5000Q, MECTA.

La cure d'ECT sera réalisée à raison de 2 séances par semaine et jusqu'à rémission symptomatique (MADRS \leq 10). Le traitement se réalise sous anesthésie générale (AG) effectuée grâce au propofol à la dose de 1 à 2 mg/kg, associé à une

curarisation brève par chlorure de suxaméthonium entre 0.3 et 0.8 mg/kg. Les doses nécessaires étant adaptées au cas par cas par l'anesthésiste et consignées.

La kétamine à la dose de 0.5mg/kg ou le placebo (chlorure de sodium dans un volume moyen équivalent au volume injecté pour la kétamine) seront administrés en flash, avant le propofol et avant le chlorure de suxaméthonium lors de l'induction anesthésique.

Le reste du traitement se déroulera selon la procédure standardisée de prise en charge du patient lors des traitements par ECT (comme indiqué dans la partie théorique).

Médicaments et traitements autorisés et interdits

Tous les médicaments habituellement pris et nécessaires par le patient sont autorisés au cours de l'étude hors psychotropes. Les médicaments possédants des propriétés anti convulsivantes devront être si possible arrêtés, sinon réduits au maximum.

Les seuls traitements psychotropes autorisés au cours de l'étude seront l'hydroxyzine et la cyaménazine.

Mesures prises pour réduire et éviter les biais

Afin d'éviter au maximum les déséquilibres liés au hasard, les patients inclus seront randomisés en 2 groupes égaux, aboutissant à l'allocation aléatoire dans un des 2 bras de l'étude. Le patient est bien entendu tenu dans l'ignorance du groupe auquel il a été attribué. Cette randomisation sera stratifiée en bloc par le centre investigateur. Afin de limiter au maximum d'éventuels déséquilibres, le tirage au sort sera équilibré par blocs de 6. Cela signifie que tous les 6 patients randomisés, 3 sont dans le bras 1 et 3 dans le bras 2. Ainsi à tout moment, le déséquilibre maximal dû au hasard est maîtrisé.

Cette étude se déroulera en aveugle durant la phase d'essai thérapeutique. En effet l'évaluateur sera un médecin différent de celui réalisant le traitement d'ECT. Afin de contrôler la validité des cotations et en particulier la fidélité inter juges, un entraînement

des évaluateurs à chacun des outils psychométriques sera réalisé dans la phase préparatoire au projet.

Enfin, l'aveugle sera également mis en place au niveau de l'injection de la kétamine. Les seringues contenant le placebo ou la kétamine seront préparées avant le traitement par le médecin anesthésiste et ne seront différenciables que par l'identification du patient. Le médecin réalisant les traitements d'ECT, l'équipe paramédicale et le médecin évaluateur n'auront ainsi pas connaissance du bras d'allocation du patient.

MODALITÉ DE RECUEIL DES DONNÉES

Outils diagnostics

Le diagnostic de dépression et la vérification de l'absence de comorbidités susceptibles d'exclure les patients seront réalisés à partir d'un entretien clinique et de l'entretien structuré utilisant le questionnaire MINI 5.0.

Le MINI est divisé en modules correspondant à une catégorie diagnostique. Au début de chacun des modules, une ou plusieurs questions filtres correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées. À la fin de chaque module, une ou plusieurs boîtes diagnostiques permettent au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

Évaluations cliniques

Celle-ci aura lieu en aveugle durant la phase aiguë (investigateur différent de celui qui délivrera les séances d'ECT). L'intensité de la dépression est évaluée à l'aide des scores à l'échelle MADRS et à HDRS. Les traitements associés et le poids seront consignés à chaque visite.

Les effets secondaires et la tolérance seront systématiquement recherchés à chaque séance et visite à l'aide d'une liste des principaux effets secondaires à rechercher, du monitoring de différents paramètres cardio-vasculaires, de l'état de conscience et de l'existence d'hallucinations recueillies de façon systématique à chaque séance. Cette évaluation sera complétée par la passation d'une CGI à chaque visite.

Les effets secondaires de type psychodysleptique de la kétamine seront recherchés spécifiquement à chaque visite hebdomadaire grâce à une série de 13 EVA.

Une auto-évaluation de la tolérance cognitive du traitement sera effectuée par la passation de deux échelles sous forme d'autoquestionnaire, majoritairement utilisée actuellement dans la littérature, la SMQC, CFQ ainsi que par la passation d'un MMSE

Le fonctionnement cognitif, principalement les fonctions en lien avec la mémoire autobiographique et antérograde, seront évaluées par la passation d'une batterie de test validé dans ces indications, la MEM3, une fois la rémission obtenue ou si échec du traitement. L'évaluation sera effectuée en aveugle par un neuropsychologue. Afin de s'assurer de l'uniformité intergroupe sur le plan cognitif une batterie de tests sera effectuée à l'inclusion (notamment un QI global, des tests mnésiques d'évaluation globale...).

Surveillance des effets indésirables

La recherche d'effets indésirables sera effectuée lors de chaque séance par un examen clinique et un entretien avant la réalisation de la séance d'ECT.

Cette évaluation sera complétée de façon hebdomadaire par le renouvellement de l'examen clinique et par la passation d'une CGI.

Enfin la passation d'une échelle validée (U.K.U.), une fois à l'inclusion et une fois à la fin de la phase d'essai, permettra de les rechercher de la façon la plus exhaustive.

		À l'inclusion	Lors des séances	Lors des visites hebdomadaires	À rémission
CLINIQUE	Examen clinique, Traitements, Poids	x	x	x	x
	Constantes, Caractéristique de la convulsion...		x		
	Effets secondaires (interrogatoire)	x	x	x	x
HUMEUR	HDRS	x		x	x
	MADRS	x		x	x
TOLÉRANCE	EVA	x		x	x
	CGI	x		x	x
	UKU	x			x
COGNITIF	SMQC	x			x
	CFQ	x			x
	MMSE	x		x	x

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes évaluations et de leur périodicité.

DESCRIPTION DES ÉCHELLES UTILISÉES

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) est une échelle d'hétéroévaluation de la sémiologie dépressive. Cette échelle, comme les autres utilisées, est disponible en ANNEXE 3. Elle est courte et d'un emploi relativement facile. Elle fournit un bon indice de gravité globale de la dépression et elle est sensible aux changements. Les espoirs qu'avaient mis en elle ses auteurs n'ont pas été complètement confirmés. Il est nécessaire d'y adjoindre d'autres instruments lorsque l'on veut avoir une étude « exhaustive » de la sémiologie dépressive. La MADRS comprend 10 items (tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide). Chacun des items comporte une définition générale et six degrés de gravité, les degrés 0, 2, 4, 6 étant eux-mêmes définis. La note-seuil de dépression a été fixée à 15 en utilisant les notes d'un groupe de sujets ne présentant pas de critères de dépression, d'une part, et celles de sujets déprimés guéris. La note de 20-21 est généralement considérée comme la note minimum pour l'inclusion dans un essai, un chiffre supérieur étant quelquefois choisi en fonction des exigences de gravité.

Échelle de dépression de Hamilton (HDRS -17)

Elle représente un procédé simple d'enregistrement de la symptomatologie dépressive et de ses modifications dans le temps sous traitement. Elle est sensible au changement. Sa note totale est corrélée à l'intensité générale de la dépression.

De nombreux auteurs utilisent la note totale de l'échelle de dépression de Hamilton comme critère d'inclusion dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs. Cette utilisation sous-entend que cette note totale est un fidèle reflet global de la symptomatologie dépressive.

Les notes seuils pour la dépression, proposées par Bech en 1989, sont les suivantes :

- note globale jusqu'à 7 : absence de dépression
- note globale de 8 à 15 : dépression mineure
- note globale de 16 ou plus : dépression majeure.

La note-seuil globale de 15 est retenue par les auteurs américains (Frank, 1991) pour désigner une dépression « manifeste » (fully symptomatic). Compte tenu des réserves qui ont été émises sur la signification de la note globale et des travaux ayant montré que six items de cette échelle seulement satisfaisaient aux critères d'unidimensionnalité, il est sans doute plus prudent de n'utiliser la note totale que pour la sous-échelle correspondant au « noyau de la dépression » constituée des 6 variables suivantes : humeur dépressive (0 à 4), sentiments de culpabilité (0 à 4), travail et activités (0 à 4), ralentissement (0 à 4), anxiété psychique (0 à 4) et symptômes somatiques généraux (0 à 2).

Clinical Global Impression

L'Impression Clinique Globale concerne l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale, ainsi que la mesure de l'index thérapeutique. L'item 1 sera complété lors de l'évaluation initiale. Les items 2 et 3 seront remplis lors des évaluations suivantes.

L'item de la gravité de la maladie est une bonne mesure globale de l'état actuel du patient et permet de se faire une idée précise de l'état du patient aux différentes visites. L'impression globale de l'amélioration permet d'apprécier l'évolution de l'état du patient. L'index thérapeutique permet de mesurer l'effet du médicament en décrivant le degré d'efficacité thérapeutique et les effets secondaires.

Mini-mental state examination

Le Mini Mental State Examination (MMSE) ou test de Folstein est un questionnaire coté sur 30 points qui est validé dans le dépistage des troubles cognitifs. Il est couramment utilisé en médecine pour le dépistage de la démence. Le temps de passation est d'environ 10 minutes. Il permet d'évaluer différentes fonctions telles que l'arithmétique, la mémoire et l'orientation. Les scores possibles allant de 0 à 30, des scores de 25 ou plus étant traditionnellement considérés comme normaux. Des scores inférieurs à 10 indiquent généralement une déficience grave, tandis que les scores entre 10 et 19 indiquent une démence modérée. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer légère tendent à marquer dans la gamme 19 à 24. Toutefois, il peut être nécessaire d'ajuster ces scores et de les interpréter différemment selon l'âge de la personne, son degré d'éducation, sa culture... Les résultats diminuant avec l'âge et augmentant avec le niveau d'enseignement.

Le MMSE est également utilisé pour estimer la gravité de la déficience cognitive à un moment donné dans le temps et pour ensuite effectuer le suivi de l'évolution sur le plan cognitif chez un individu au fil du temps, ce qui en fait un moyen efficace pour documenter la réponse d'un individu à un traitement.

Squire Subjective Memory Questionnaire

La SMQC est une échelle d'auto-évaluation en 18 questions (261). Elle permet d'évaluer le ressenti subjectif de l'altération des fonctions mnésiques. Elle évalue des éléments tels que « Ma capacité à garder en mémoire des choses que j'ai apprises est... ». Elle invite à comparer la mémoire actuelle avec la mémoire avant de tomber malade (patients) ou il y a 1 an (contrôle), sur une échelle en 9 points allant de -4 (pire qu'avant) à + 4 (mieux qu'avant). Les scores sont additionnés pour obtenir un score total SSMQ (variant de -72 à 72). Un score négatif indique une évaluation subjective négative de sa propre mémoire. Le SSMQ a de bonnes la stabilité test-retest, $r = 0,89$, $n = 113$. Cette échelle est largement utilisée en recherche afin de tester l'évolution de ce ressenti spécifiquement lors d'un traitement par ECT (262).

Nous proposerons une version française de cette échelle qui à ce jour et à notre connaissance n'a pas encore été validée. Cette absence de validation ne représente pas un problème méthodologique majeur puisqu'il s'agit ici d'utiliser cette échelle pour l'évolution du ressenti subjectif individuel. Comme pour le CFQ le processus de traduction est en cours avec validation de la traduction par « back-translation » par une équipe de référence dans le domaine (comme l'équipe du Pr Sackheim, par exemple).

Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)

Le Cognitive Failures Questionnaire (263) est un auto questionnaire évaluant les déficits cognitifs. Ce questionnaire est généralement très utilisé dans les études sur l'ECT, principalement en association avec le SMQC. Il permet une mesure des déficits autodéclarés dans la réalisation de tâches quotidiennes simples qu'une personne devrait normalement être en mesure de terminer sans erreur. Les items évaluent les défaillances de l'attention, de la mémoire, de la perception, et des fonctions motrices. Par exemple, « Pensez-vous qu'il vous arrive d'oublier pourquoi vous êtes allé d'une pièce à l'autre à la maison ? » ou « Vous semble-t'il que vous oubliez vos rendez-vous ? » Les participants sont invités à préciser la fréquence de survenues des erreurs constatées sur une échelle de Likert à 5 points, de 0 (jamais) à 4 (très souvent). Le score total le plus élevé possible est de 100. Plus le score est élevé, plus forte est l'incidence des défaillances cognitives. Ce questionnaire a une forte validité interne ($\alpha = 0,91$) et un taux de fiabilité test-retest de 0,82 (264). Comme pour la SMQC il n'existe pas, à ce jour, de version française validée de ce test.

Échelles Visuelles Analogiques (EVAs)

Cette échelle fut utilisée par Bowdle et son équipe (265) pour évaluer les effets psychodysléptiques de différentes doses de kétamine, cette échelle se compose de 13 EVAS. Elle permet de rechercher les différentes dimensions qui pourraient être ressenties tel que le changement de « l'intensité des couleurs », « le temps qui s'écoulait différemment ? »...

Échelle des effets indésirables (U.K.U)

L'échelle d'effets indésirables permet l'enregistrement des effets indésirables les plus communément observés. L'analyse item par item tient compte de la nature des effets constatés, de leur intensité et de leur date d'apparition au cours du traitement. L'échelle prévoit que soit noté en outre le degré d'imputabilité estimé pour chaque effet et l'évaluation globale de l'interférence des effets observés avec la vie quotidienne du patient.

L'échelle UKU est constituée de 48 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définie et en 3 degrés d'imputabilité. Dix variables correspondent à des effets secondaires psychiques, 8 à des signes neurologiques, 11 à des troubles neurovégétatifs et 19 à des troubles divers : cutanés, pondéraux, sexuels et gynécologiques, maux de tête et dépendance (psychique et physique).

CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES

Nombre de sujets

L'objectif premier présentait dans ce travail est la réalisation d'une étude pilote. Nous effectuerons donc une première analyse de faisabilité sur les 10 premiers patients inclus.

L'objectif est de pouvoir poursuivre l'étude à plus grande échelle. Nous avons donc, en prévision, réalisé le calcul du nombre de sujets nécessaire pour cette étude.

Après analyse de la littérature et notamment d'un article publié en 2010 par Loo (266) nous pouvons faire l'hypothèse qu'après 10 séances, le taux de patients en rémission ($MADRS \leq 10$ à la 10^{ème} séance incluse) est d'environ 36 %. Nous faisons l'hypothèse, que lors de l'adjonction de kétamine, le nombre de patients répondeurs pourrait être doublé, soit un taux de 72 % de patients. En faisant l'hypothèse d'une fréquence de l'événement de 36 % sans traitement et de 72 % avec traitement, il est nécessaire d'inclure 62 patients, soit 31 patients par groupe. Ce calcul est réalisé en

utilisant la méthode d'approximation par ArcSin pour la comparaison de deux proportions observées (pour une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 10 %). Il a été fait le choix d'un risque à 10 % du fait du caractère exploratoire de cette étude préliminaire. Une description des caractéristiques des patients à l'inclusion sera effectuée et comparée entre les deux groupes. Les variables continues seront résumées par la moyenne et l'écart-type pour les distributions normales, médianes et étendues pour les autres. Les variables qualitatives seront résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Une analyse bi variée vérifiera l'absence de déséquilibre initial de ces caractéristiques entre les groupes tirés au sort. Les participants seront recrutés via l'activité du service ECT du CH le Vinatier. Tout patient adressé en consultation au vu d'une indication d'un traitement par ECT pour troubles thymiques pourra être éligible au protocole.

Critères d'évaluations et d'analyses statistiques

L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics Base 20.0.

Critère d'évaluation principal :

L'évaluation du taux de patients en rémission se fera par la comparaison du nombre de patients ayant obtenu un score MADRS ≤ 10 avant ou lors de la 6^{ème} visite (soit juste après la 10^{ème} séance). L'analyse statistique se fera grâce à un test du Chi2 (test d'indépendance de deux variables qualitatives). Si les critères de validité ne sont pas réunis (effectif théorique inférieur à 5 dans une catégorie) on procédera à un test non paramétrique, dit test exact de Fisher.

Critères d'évaluation secondaires :

- a) L'évolution du taux de patients répondeurs sera analysée en comparant le nombre total de patients ayant obtenu une diminution ≥ 50 % du score MADRS ou un score MADRS ≤ 10 après la 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème}, 8^{ème}, 10^{ème}, 12^{ème}, 14^{ème} et 16^{ème} séance. Comme pour le critère principal l'analyse statistique sera réalisée par un test du

Chi², le cas échéant par un test exact de Fisher, pour chaque visite. Les données manquantes seront extrapolées en prenant la moyenne du score précédant et suivant.

- b) Comparaison du nombre moyen de séances nécessaires dans chaque groupe pour obtenir un score HADRS ≤ 8 . Il s'agit ici de comparer les moyennes de série de variables quantitatives indépendantes. Cette comparaison sera effectuée grâce au Test T de Student. En cas de distribution non gaussienne (vérifié par un test de Shapiro-Wilks) ou en cas de non-homogénéité des variances (vérifié par test de Bartlett ou un test de Levene), un test non paramétrique sera utilisé. Il s'agit du Test de Wilcoxon – Mann Whitney. La comparaison de l'impression clinique globale sera réalisée en comparant les moyennes des scores de la CGI entre chaque groupe, grâce à un test T de Student (ou Test de Wilcoxon - Mann Whitney si besoin). Le nombre moyen total de séances réalisées, par patient, dans chaque groupe sera également comparé.
- c) La comparaison de la composante anxieuse se fera grâce à la comparaison de la moyenne du sous-score anxiété en appliquant les mêmes tests que pour le point précédant.
- d) La tolérance cognitive sera analysée en comparant la moyenne des résultats obtenus pour chaque échelle « cognitive » lors des séances pour le MMSE et à rémission pour les autres (Test T de Student et le cas échéant Test de Wilcoxon – Mann Whitney).
- e) L'évaluation de la tolérance
 - Globale : en comparant les données recueillies pour la tension artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, la SaO₂, le degré de confusion avant et à 5 , 10 , 15 min. Les tests utilisés seront le Test T de Student et si besoin le test de Wilcoxon – Mann Whitney. Les mêmes tests statistiques seront réalisés pour les points suivants.
 - Spécifique des effets psychodysléptiques : en comparant les scores obtenus entre chaque groupe lors de l'évaluation hebdomadaire sur une échelle spécifique adaptée (Échelle Visuelle Analogique à 13 items des effets psychodysléptiques).

- f) La comparaison du type de crises sera réalisée en comparant la durée EEG de la crise, le type de tracés et d'arrêts observés grâce à l'enregistrement EEG du patient.

En quelques mots :

L'analyse des aspects théoriques concernant l'ECT et le glutamate a conduit à la mise en place d'un projet d'études visant à mieux étudier l'efficacité de la kétamine en add on de l'anesthésie classique et de comprendre les mécanismes sous-tendants l'efficacité de cette association. Afin de pouvoir initier ce projet, nous avons mis au point une étude pilote. Cette étude porte donc, dans un premier temps, sur un faible nombre de patients afin d'en vérifier la faisabilité. Il s'agit de construire un essai thérapeutique en aveugle, randomisé, mono centrique, contre placebo. Les patients souffrant d'EDM, uni ou bipolaire, ont été randomisés soit dans le bras kétamine (0,5 mg/kg en bolus lors de l'anesthésie), soit dans le bras placebo. Les sujets ont été évalués à l'aide d'échelles cliniques de dépression (MADRS, HDRS). La tolérance a été vérifiée par la passation d'échelles d'évaluations cognitives (MMSE, SMQC, CFQ) et par le recueil des paramètres de traitement et de surveillance cardio-vasculaire. L'objectif principal est d'étudier l'effet de l'adjonction de kétamine lors de l'anesthésie avant ECT sur le taux de patients en rémission (MADRS \leq 10) après 10 séances d'ECT. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le profil de réponse à ce traitement, d'analyser son impact sur les troubles cognitifs observés au cours du traitement par ECT et la tolérance de la kétamine. La faisabilité de l'étude à plus grande échelle a aussi été analysée.

CHAPITRE 2 : RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Au total, 12 patients ont été inclus dans l'étude, 6 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe Kétamine. 2 patients ont été exclus de l'étude, 1 dans chaque groupe. Une patiente n'a pas reçu le bon traitement lors de la première séance de traitement et un autre patient a retiré son consentement. Sur les 10 patients ayant complété le protocole, un certain nombre de données étaient manquantes. Du fait du caractère préliminaire et exploratoire de cette analyse, un risque plus grand d'erreur est admis. Nous avons fixé, pour l'ensemble des analyses statistiques, le risque α à 10 % (p bilatéral). Les données démographiques des deux populations (Tableau 3) n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes sauf en ce qui concerne le niveau d'étude : 11,8 années après le CP dans le groupe Kétamine contre 8,25 dans le groupe Placebo (p=0,056).

	Placebo	Kétamine	P bilatéral, risque $\alpha=10\%$
Effectif Global	5	5	
Caractéristiques démographiques			
Age	64,4 (SD 4,069)	52,4 (SD 7,782)	NS (0,320) <i>np</i>
Sexe (pourcentage de femmes)	20%	80%	NS (0,206) <i>np</i>
Latéralité (pourcentage de droitiers)	80%	100%	NS (1,000) <i>np</i>
Niveau d'études (nbr d'années depuis le CP)	8,25 (SD 1,315)	11,8 (SD 0,917)	*p = 0,056
Caractéristiques cliniques			
Antécédents personnels psychiatriques	80%	80%	NS (1,000) <i>np</i>
Indication pour Trouble Bipolaire	40%	20%	NS (1,000) <i>np</i>
Nombre d'hospitalisations antérieures pour dépression	3,4 (SD 0,927)	4,6 (SD 1,503)	NS (0,516)
Antécédents de traitements par ECT - Nombre de cures	1,6 (SD 0,678)	0,4 (SD 0,4)	NS (0,151) <i>np</i>
Nombre de tentatives de suicide	0,4 (SD 0,245)	2,2 (SD 0,8)	*p=0,056 <i>np</i>
Durée de l'épisode en cours	20 (SD 8,099)	72 (SD 21,466)	*p=0,095 <i>np</i>
Scores lors de l'inclusion			
HDRS à 21 items	29 (SD 1,761)	28 (SD 2,775)	NS (0,769)
Sous-Score Anxiété HDRS	6,6 (SD 1,03)	8,2 (SD 2,083)	NS (0,511)
MADRS	37,4 (SD 1,806)	35 (SD 2,025)	NS (0,402)
MMSE	27,4 (SD 0,678)	28,4 (SD 0,748)	NS (0,351)
CGI (N=4Placebo / 3 = Kétamine)	6,75 (SD 1,109)	5,33 (SD 0,333)	NS (0,400) <i>np</i>
CFQ (N=2/2)	53 (SD 23)	55 (SD 5)	NS (1,000) <i>np</i>
SMQC (N=2/2)	3 (SD 37)	-37 (SD 2)	NS (0,333) <i>np</i>

Exprimé en Moyenne ou Pourcentage / SD : Ecart Type

NS : Non significatif / *p = Significatif

np : test non paramétrique, test exact de Fischer ou test U de Mann-Whitney

Tableau 3 : Description de la population de l'étude.

Pour ce qui est des caractéristiques cliniques, les deux groupes se sont avérés présenter des différences significatives. Il est important de noter que celles-ci n'existent plus lorsque l'on considère un risque $\alpha = 5\%$, plus classiquement utilisé. Les deux groupes sont différents en ce qui concerne le nombre de tentatives de suicide existant dans les antécédents des sujets (2,2 dans le groupe Kétamine contre 0,4 dans le groupe Placebo, $p=0,56$). Une différence significative a également été observée pour la durée depuis laquelle l'épisode actuel a débuté : 72 semaines dans le groupe Kétamine versus 20 semaines dans le groupe Placebo, $p=0,095$. À l'inclusion, les scores d'évaluation de la dépression et des fonctions cognitives (limités aux 2 autoquestionnaires et à la passation du MMSE) ne différaient pas significativement entre les deux groupes. En résumé, au niveau clinique, les deux groupes ne sont pas similaires, principalement, du fait d'une plus longue durée de l'épisode en cours et une prévalence plus importante des antécédents de tentative de suicide dans le groupe Kétamine. Il semblerait que les patients du groupe kétamine souffrent d'épisodes plus « résistants ».

ANALYSE DE L'EFFICACITÉ

Critère de jugement principal

Il s'agit d'évaluer le taux de patients en rémission en comparant le nombre de patients ayant obtenu un score MADRS ≤ 10 avant ou lors de la 6^{ème} visite (soit juste après la 10^{ème} séance). L'analyse du critère de jugement principal n'a pas permis de mettre en avant de différences significatives entre les deux groupes (**Tableau 4**). Le nombre de patients ayant atteint la rémission avant ou juste après la 10^{ème} séance d'ECT est de 60 % dans le groupe Placebo ($n=3$) versus 40 % dans le groupe Kétamine ($n=2$). Les effectifs théoriques étant inférieurs à 5, un test Exact de Fisher a été réalisé et la différence observée était non significative ($p = 1$).

	Placebo N=5	Kétamine N=5	P bilatéral, risque $\alpha=10\%$
Rémission après 10 séances MADRS ≤ 10	60%	40%	NS (1,000) <i>np</i>
Nombre de séances nécessaires pour obtenir une HDRS ≤ 8	9,6 (SD 2,315)	12,00 (SD 1,673)	NS (0,425)
Nombre total de séances nécessaires	10 (SD 2,530)	13,60 (SD 3,286)	NS (0,310) <i>np</i>
Autres Indicateurs			
CGI*	11,26 (SD 1,409)	10,56 (SD 0,993)	NS (0,678)
Sous Score Anxiété**	5,43 (SD 0,505)	5,15 (SD 0,649)	NS (0,744)

* : N=23 groupe Placebo et N=27 groupe Actif

** : N=28 groupe Placebo et N=33 groupe Actif

Résultats exprimés en moyenne et écart type ou en pourcentage / SD : Écart Type / NS : Non significatif

*np** : test non paramétrique exact de Fischer (effectif théorique < 5)

Tableau 4 : Analyse du critère de jugement principal et de l'ensemble des paramètres d'efficacité.

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité (Tableau 5)

L'efficacité est également évaluée en comparant le nombre moyen de séances nécessaires dans chaque groupe pour obtenir un score HADRS ≤ 8 . La comparaison entre les groupes kétamine et placebo a été réalisée après avoir vérifié la normalité des données (test de Shapiro-Wilk avec $p=0,206$) et l'homogénéité des variances (test de Levene avec $p=0,280$). Un test T de Student a donc pu être réalisé. Le nombre moyen de séances dans le groupe Kétamine est de 12,00 contre 9,6 dans le groupe Placebo, mais la différence entre les deux moyennes est non significative ($p=0,425$; IC_{95} : -8,987 ; 4,187).

Le nombre total de séances réalisées en moyenne dans les deux groupes ne diffère pas significativement (10 séances dans le groupe placebo versus 13,6 ; $p=0,310$). De même l'analyse de la CGI et du sous-score anxiété n'a pas montré de différences entre les deux groupes.

La comparaison de l'impression clinique globale, réalisée en comparant les moyennes des scores de la CGI entre chaque groupe, n'a pas mis en évidence de différences significatives (11,26 versus 10,56 ; $p = 0,678$). Plus le score à la CGI est bas, plus l'état de santé et l'efficacité du traitement sont jugés bons.

La comparaison de la composante anxieuse est effectuée en testant la différence entre les moyennes du sous-score anxiété de l'échelle HDRS. Bien que le test ne soit pas significatif, il semble exister une différence avec un score d'anxiété plus faible dans le groupe kétamine (5,15 versus 5,43 ; $p = 0,744$).

	Placebo Exprimé en Moyenne ou Pourcentage N=5	Kétamine N=5	P bilatéral, risque $\alpha=10\%$
Rémission après 10 séances			
MADRS ≤ 10	60%	40%	NS (1,000) <i>np</i>
Nombre de séances nécessaires pour obtenir une HDRS ≤ 8	9,6 (SD 2,315)	12,00 (SD 1,673)	NS (0,425) IC95 (-8,987;4,187)
Autres Indicateurs			
CGI*	11,26 (SD 1,409)	10,56 (SD 0,993)	NS (0,678)
Sous Score Anxiété**	5,43 (SD 0,505)	5,15 (SD 0,649)	NS (0,744)

* : N=23 groupe Placeboe et N=27 groupe Actif

** : N=28 groupe Placeboe et N=33 groupe Actif

Résultats exprimés en moyenne et écart type ou en pourcentage / SD : Écart Type / NS : Non significatif

*np** : test non paramétrique exact de Fischer (effectif théorique < 5)

Tableau 5 : Analyse du critère de jugement principal et de l'ensemble des paramètres d'efficacité.

Évolutions symptomatiques au cours du traitement :

L'évolution du taux de patients répondeurs est analysée en comparant le nombre total de patients ayant obtenu une diminution $\geq 50\%$ du score MADRS ou un score MADRS ≤ 10 après chaque visite paire (**Tableau 6**). Une comparaison point par point, grâce au test exact de Fisher, ne montre pas de différences significatives à l'exception de l'évaluation après la 6^{ème} séance (60 % dans le groupe placebo versus 0 % dans le groupe kétamine ; $p = 0,083$). La **Figure 15** permet de mieux visualiser la cinétique de réponse. Les premières améliorations semblent avoir été plus longues à obtenir dans le groupe Kétamine, contrairement au groupe Placebo, dans lequel une réponse rapide est observée, en terme de pourcentage de diminution du score MADRS.

Taux de patients répondeurs après :	Placebo	Kétamine	P unilatéral, risque $\alpha=10\%$
2 séances	0%	0%	Non calculable
4 séances	20%	0%	NS (0,500) <i>np</i>
6 séances	60%	0%	p = 0,083 <i>np</i>
8 séances	80%	60%	NS (0,500) <i>np</i>
10 séances	80%	60%	NS (0,500) <i>np</i>
12 séances	80% (N=5)	75% (N=4)	NS (0,722) <i>np</i>
14 séances	80% (N=5)	75% (N=4)	NS (0,722) <i>np</i>
16 séances	80% (N=5)	75% (N=4)	NS (0,722) <i>np</i>

Résultats exprimés en pourcentage / NS : Non significatif

np : test non paramétrique exact de Fischer (effectif théorique < 5)

Tableau 6 : Évolution du taux de patients répondeurs en fonction du nombre de séances.

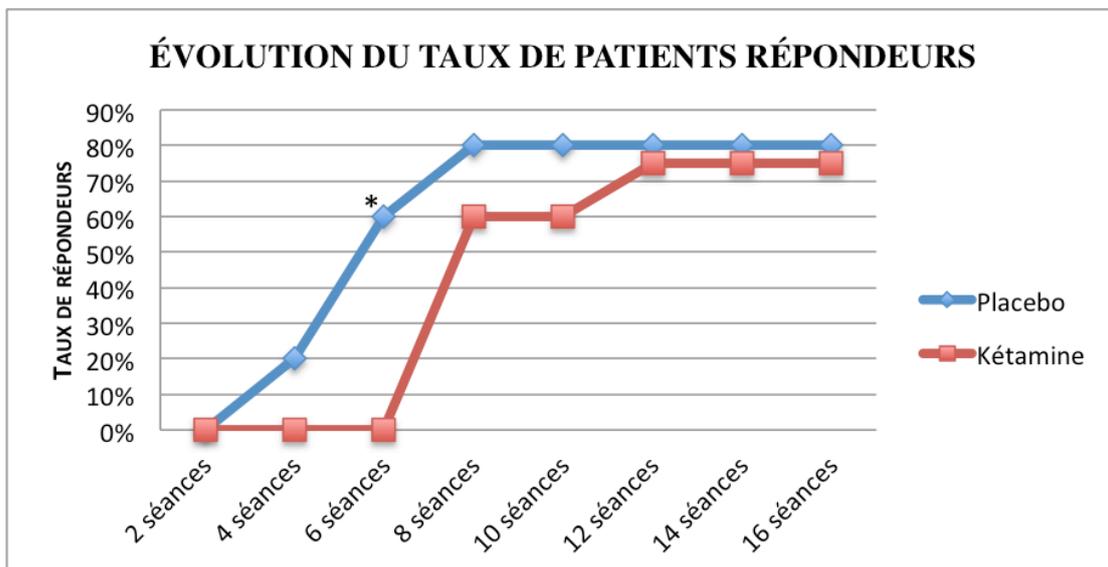


Figure 15 : Représentation graphique du taux de patients répondeurs en pourcentage. Il s'agit du nombre de patients présentant au moins une diminution du score MADRS de 50 % (* = score statistiquement significatif).

TOLÉRANCE COGNITIVE

L'étude des scores aux tests cognitifs (MMSE, CFQ et SMQC ; cf Tableau 7) montre que lorsque l'on se réfère aux hétéroévaluations (réalisées par la passation d'un MMSE), il existe une différence significative entre les deux groupes. Les scores sont plus élevés dans le groupe Kétamine que ce soit pour la moyenne de l'ensemble des scores tout au long du traitement (29,50 dans le groupe kétamine contre 27,15 dans le groupe placebo, $p = 0,052$) ou que ce soit lors de l'obtention de la rémission clinique (30 dans le groupe kétamine contre 27,75 pour le groupe placebo, $p = 0,29$). Il est à noter que l'ensemble des sujets du groupe Kétamine a obtenu la note maximale à ce test lors de la rémission ($N=4$).

L'auto-évaluation repose sur deux autoquestionnaires dont les scores varient en sens inverse. Plus le score est élevé à la CFQ, plus le nombre d'erreurs cognitives rapportées est grand, et donc la mémoire jugée comme atteinte. À l'inverse plus le score de la SMQC est élevé, plus le ressenti subjectif de la mémoire est celui d'un bon fonctionnement de celle-ci. Pour le groupe kétamine les résultats sont en faveur d'une altération de la qualité perçue de la mémoire, pour les deux tests, en comparaison du groupe placebo. Seule la différence entre les résultats pour le CFQ est significative (49,67 dans le groupe Kétamine versus 29,50 dans le groupe Placebo ; $p=0,082$).

	Placebo	Kétamine	P bilatéral, risque $\alpha=10\%$
Hétéroévaluation par MMSE			
Sur l'ensemble du traitement	27,15 (SD 1,115) N=26	29,50 SD(0,209) N=24	* $p = 0,052$
Score à rémission	27,75 (SD 0,946) N=4	30 (SD 0,00) N=4	* $p = 0,029$ <i>np</i>
Autoévaluation (SMQC et CFQ)			
CFQ à rémission	29,50 (SD 6,007) N=4	49,67 (SD 7,126) N=3	* $p = 0,082$
SMQC à rémission	11,25 (SD 8,440) N=4	-20,00 (SD 18,448) N=3	NS (0,150)

Résultats exprimés en moyenne avec SD : Ecart Type _ NS : Non significatif / * p = Significatif
np : test non paramétrique : test U de Mann-Whitney

Tableau 7 : Comparaison des scores des évaluations cognitives.

CARACTÉRISTIQUES DES CRISES CONVULSIVES

Il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le seuil de titration, c'est-à-dire l'énergie délivrée (exprimée en millicoulomb ou mC) nécessaire au déclenchement d'une crise convulsive. Par contre l'énergie moyenne délivrée lors des séances est significativement plus élevée dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo (418,452 mC versus 583,18 mC, $p=0,018$).

Les durées moyennes de la crise électroconvulsive observées au niveau clinique et mesurées sur des enregistrements EEG, diffèrent également significativement entre les deux groupes. La durée clinique est inférieure dans le groupe kétamine avec 12,21 sec en moyenne versus 17,27 sec dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). La durée d'enregistrement EEG de la crise varie également selon le même principe (23,29 sec versus 18,66 ; $p = 0,008$).

Enfin, nous avons comparé les sites de stimulations. Le passage à une stimulation en BiT est réalisé lorsque les caractéristiques de la crise en ULD sont jugées insuffisantes par le clinicien, et ceci afin d'optimiser le traitement. L'analyse nous permet également de mettre en avant une plus grande utilisation de la stimulation dite BiT dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo. 24,6 % des séances sont réalisées en BiT dans le groupe kétamine contre 6 % dans le groupe placebo, $p = 0,009$ (Tableau 8). La **Figure 16** permet, à l'aide de diagramme en boîte à moustache, de mieux visualiser la répartition des variables observées dans les deux groupes.

	Placebo	Kétamine	P bilatéral, risque $\alpha=10\%$
Caractéristiques de la crise			
Seuil de Titration	53,76 (SD 9,406) N=5	69,12 (SD 30,72) N=5	NS (0,645)
Energie délivrée	418,452 (SD 44,6986) N=50	583,18 (SD 52,2149) N=61	* $p = 0,018$
Durée Clinique	17,27 (SD 1,041) N=49	12,21 (SD 0,802) N=61	* $p < 0,0001$
Durée EEG	23,29 (SD 1,172) N=45	18,66 (SD 1,21) N=59	* $p = 0,008$
Sites des stimulations			
% de séances en BiT	6,00%	24,60%	* $p = 0,009$

SD : Ecart Type

NS : Non significatif / * p = Significatif

Tableau 8 : Description des paramètres et du mode de stimulation observés lors du traitement

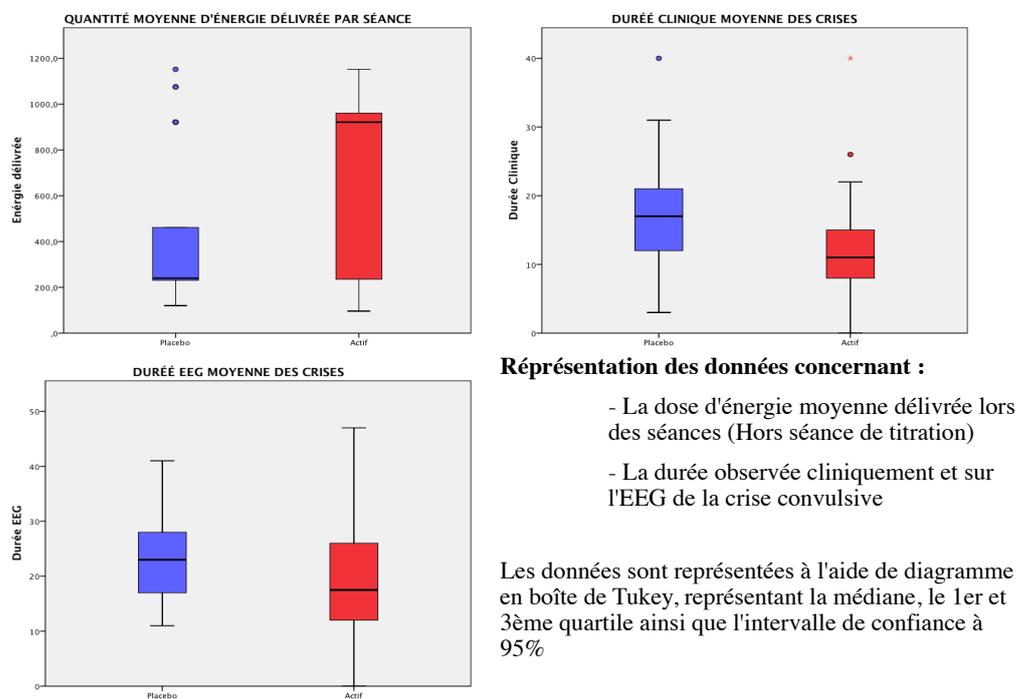


Figure 16 : Représentations graphiques des différents paramètres de la crise convulsive.

TOLÉRANCE GLOBALE

Aucun effet secondaire grave n'a été observé au cours du traitement. Les échelles d'effets secondaires de la kétamine n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets délétères spécifiques (ensemble des échelles cotées à zéro).

Les paramètres cardio-vasculaires ont été modifiés selon le groupe d'attribution. Les deux groupes avant traitement sont comparables (pas de différences observées pour la tension artérielle avant le traitement). La tension artérielle systolique et diastolique est par contre significativement plus élevée dans le groupe kétamine par rapport groupe placebo 5 min après le traitement (**Tableau 9**). La différence persiste par la suite mais n'est significative que pour la tension artérielle systolique. La Fréquence cardiaque varie à l'inverse. On observe une fréquence cardiaque plus basse dans le groupe Kétamine à 5 ,

10 et 15 min après le traitement. Il n'est pas retrouvé de différences en ce qui concerne la saturation en oxygène dans le sang après le traitement. Le temps de retour à la conscience est plus long dans le groupe Kétamine que dans le groupe Placebo (20,42 min versus 17,62 ; $p = 0,093$). Cette augmentation du temps de retour à la conscience ne s'est pas associée à des complications particulières.

Tolérance générale du soin				
	Groupe	N	Moyenne	SD
Paramètres avant traitement :				
TAs	Placebo	40	129,9	2,33
	Actif	51	133,47	3,505
TAd	Placebo	40	80,88	1,225
	Actif	51	79,25	1,354
Paramètres 5min après traitement :				
TAs	Placebo	44	143,77	4,19
	Actif	55	158,29	3,219
TAd	Placebo	44	83,61	2,243
	Actif	55	91,62	1,813
FC	Placebo	44	90,73	1,775
	Actif	55	76,73	2,126
SaO2	Placebo	44	98,18	0,282
	Actif	55	98,07	0,25
Paramètres 10min après traitement :				
TAs	Placebo	44	127,07	2,615
	Actif	55	140,24	2,854
TAd	Placebo	44	79	1,474
	Actif	55	82,02	1,437
FC	Placebo	44	90,39	1,716
	Actif	55	81,11	1,41
SaO2	Placebo	44	98,93	0,173
	Actif	55	98,42	0,346
Paramètres 15min après traitement :				
TAs	Placebo	44	127,41	2,279
	Actif	55	135,09	3,125
TAd	Placebo	44	79,32	1,124
	Actif	55	80,36	1,605
FC	Placebo	44	89,57	1,74
	Actif	55	83,16	1,33
SaO2	Placebo	44	97,86	0,261
	Actif	55	96,65	1,62
Temps avant reprise de la conscience :				
Délai en min	Placebo	42	17,62	0,982
	Actif	48	20,42	1,322

Résultats exprimés en moyenne et écart type / SD : Écart Type / NS : Non significatif

*p : Test Significatif

TA s TA d : tension artérielle systolique et diastolique / FC : fréquence cardiaque

SaO2 : saturation sanguine en oxygène

Tableau 9 : Récapitulatif des différents paramètres correspondants à la tolérance du soin.

En quelques mots :

Pour cette étude pilote, 5 patients ont été inclus dans le Groupe Kétamine (GK) et 5 dans le Groupe Placebo (GP). Les deux groupes diffèrent à l'inclusion, et notamment au niveau de l'éducation (11,8 années après le CP dans GK vs 8,25 dans GP ; $p=0,056$), du nombre d'antécédents de tentatives de suicide (2,2 dans GK vs 0,4 dans GP, $p=0,56$) et sur la longueur de l'épisode en cours (72 semaines dans le GK vs 20 dans GP, $p=0,095$). À l'inclusion, la comparaison des scores d'évaluation ne met pas en évidence de différences significatives.

L'analyse des différents paramètres n'a pas permis de mettre en avant de différences significatives en ce qui concerne l'efficacité globale entre les deux groupes. La cinétique du taux de répondeurs (diminution d'au moins 50 % de la MADRS) diffère entre les deux groupes à la 6^{ème} séance (60 % dans GP vs 0 % dans le GK ; $p = 0,083$).

Les durées de convulsions cliniques et EEG diffèrent significativement entre les deux groupes. La durée clinique est inférieure dans le groupe recevant en plus la kétamine (12,21 sec vs 17,27 dans le GP ; $p < 0,0001$). La durée à l'EEG varie dans le même sens (23,29 sec dans le GP vs 18,66 ; $p = 0,008$). Le recours à une stimulation en BiT du fait de crises de mauvaise qualité est plus fréquent dans le groupe actif (24,6 % des séances réalisées en BiT vs 6 % dans le GP, $p = 0,009$).

Sur le plan de la tolérance, il apparaît que la tolérance cognitive est meilleure dans le groupe recevant de la kétamine. La moyenne des scores au MMSE est plus élevée avec la kétamine après rémission (30 vs 27,75 dans le GP, $p = 0,029$). L'évaluation subjective de la mémoire montre un effet inverse. Le score CFQ est de 49,67 dans GK vs 29,50 dans GP ; $p=0,082$. Le reste de la tolérance est bonne, notamment sur le plan des effets secondaires psychodysléptiques. Au niveau cardio-vasculaire les variations de pression artérielle sont celles attendues (augmentation supérieure, mais modérée, et transitoire dans le groupe kétamine). Aucun effet secondaire grave n'a été observé au cours de l'étude.

CHAPITRE 3 : DISCUSSIONS

Cette étude prospective nous a permis de mettre en évidence une série de résultats intéressants concernant l'adjonction de kétamine lors de l'ECT. Ces résultats sont cependant à discuter.

LIMITES DE L'ÉTUDE ET FAISABILITÉ

Les résultats obtenus sont à considérer avec beaucoup de précautions du fait d'un nombre de biais important. Différentes limites viennent de la méthodologie de l'étude elle-même. Avant tout, il s'agit d'une analyse intermédiaire, faite sur une première série de 10 patients. Ce type d'analyse induit automatiquement une inflation du risque d'erreur α . Nous avons déjà initialement choisi un risque α élevé, égal à 10 %. Ce choix a été guidé par le fait qu'il s'agissait d'une étude « pilote » dont l'acceptation du risque d'erreur nous semblait pouvoir être plus grande. Le petit effectif de l'étude fait que sa puissance est également plus faible que prévue. Ces résultats sont donc statistiquement critiquables. Lorsque l'on reprend les résultats en considérant un risque α fixé à 5 % peu restent significatifs. Les différences significatives persistantes concernent la moyenne au score MMSE (cognition), les caractéristiques de la crise (énergie délivrée, durées, sièges des stimulations) et la tolérance générale du traitement (sauf le temps de retour à la conscience). Enfin, l'existence de différences dans les caractéristiques initiales des populations des deux groupes induit un biais important dans l'analyse des résultats. Aucune affirmation ne peut être extrapolée à partir des tests statistiques réalisés sur deux populations non identiques.

D'autres biais ont pu être observés dans la réalisation du protocole lui-même et doivent aboutir à des corrections pour la prochaine étude. Le recrutement des patients a été responsable d'un biais de sélection. En effet, il semblerait que les patients inclus dans le protocole présentaient tous des épisodes récidivants et très résistants. Bien qu'homogène sur l'intensité des symptômes à l'inclusion, les deux groupes diffèrent sur la

sévérité du trouble. Une durée plus longue de l'épisode est un facteur de plus mauvais pronostic. Le traitement des épisodes déjà ancien est considéré comme d'autant plus difficile que l'épisode est long (plus de traitements essayés). Cette différence des patients inclus pourrait être plus large et concerner certains critères de gravité, comme la présence d'éléments psychotiques, la suicidalité, l'anxiété... Ces paramètres n'ont pas été spécifiquement recueillis et ne peuvent donc pas être analysés. Ils feront l'objet d'un recueil attentif dans la nouvelle étude. Il pourrait donc exister un biais de sélection dont il faut tenir compte dans l'extrapolation de nos résultats.

Cette étude comporte également des biais méthodologiques. Elle a nécessité l'implication de nombreux acteurs, comme pour le recrutement des sujets, la réalisation du traitement par ECT et les différentes évaluations. La multiplication des intervenants augmente le risque d'erreur, de biais et de pertes d'informations. Ce phénomène peut expliquer, en partie au moins, le nombre de données manquantes importantes pour certaines évaluations (caractéristiques de la crise, voire certaines visites entièrement manquantes). Afin de minimiser le biais de mesure, nous avons choisi des tests très utilisés en pratique clinique courante (MADRS, HDRS et MMSE), auxquels les évaluateurs sont déjà bien formés. Ces tests plus faciles de passation permettent d'améliorer la fiabilité des résultats, mais diminuent la finesse de l'analyse (test plus « générique »).

Pour ce qui est de l'évaluation cognitive, le choix des tests peut également être critiqué. Le MMSE, bien que très souvent employé et fiable, reste un test dit de dépistage. Il ne permet pas de discriminer en détail les fonctions cognitives. Il évalue de façon très globale les cognitions et surtout la mémoire. Il existe un phénomène d'apprentissage important. En effet, il n'était pas rare de constater que certains patients, passant ce test de façon hebdomadaire, en connaissaient les questions (et les réponses) avant même qu'elles soient posées. Certaines épreuves sont des épreuves d'apprentissage et de rappel différé pour laquelle seulement 3 listes de mots sont proposées. La répétition du test en diminue donc la pertinence.

La passation d'une batterie de tests cognitifs plus élaborée, comme la MEM 3 et l'AMI, semble donc un complément indispensable. Dans la nouvelle étude, une passation de ces tests neurocognitifs sera réalisée pour chaque patient dont l'état clinique est compatible avec leur réalisation.

Lors de la réalisation du traitement, nous avons pu observer des différences importantes dans les modalités d'administration de la kétamine entre les différents anesthésistes. La rapidité d'injection, le délai entre l'injection et la stimulation ne sont pas des paramètres initialement contrôlés. L'impact de ces paramètres n'a pas, à notre connaissance, encore été évalué à ce jour. Il est cependant impossible d'exclure que ces paramètres puissent influencer l'efficacité de la kétamine en association à l'ECT. Nous avons donc standardisé le protocole d'injection (injection en moins de 20 secondes réalisée 2 min avant la stimulation). Ces valeurs ont été fixées à partir des observations de la pratique des anesthésistes. L'objectif est pour notre prochaine étude de limiter les facteurs de confusion qui pourraient exister du fait d'une cinétique d'administrations différentes. Ce paramètre pourrait faire l'objet du développement de nouvelles études visant à établir si la cinétique d'administration peut avoir un effet, et de tenter de déterminer les paramètres optimaux.

Nous l'avons donc vu, l'impact des résultats de notre étude est limité par des biais statistiques et méthodologiques importants. Cependant elle a permis de mettre en avant la faisabilité de l'étude et a permis d'en améliorer le design et d'en corriger certains aspects pour la suite. L'analyse des données obtenues nous permet cependant d'émettre certaines hypothèses pour tenter d'expliquer en partie les résultats observés. Nous nous proposons donc de tenter de discuter les résultats obtenus sur l'efficacité, les effets secondaires cognitifs, le seuil épiléptogène, et l'anxiété. Nous développerons ensuite de nouvelles perspectives de recherches mises en avant par cette discussion.

EFFICACITÉ

Les résultats de notre étude n'ont pas permis de mettre en avant de différences significatives d'efficacité entre les deux groupes, y compris avec le choix d'un risque α élevé (10 %). Cette absence d'efficacité (du moins statistiquement significative) a été retrouvée pour le taux de patients en rémission après la 10^{ème} séance, pour le nombre moyen de séances nécessaires pour obtenir une rémission sur les échelles et pour le nombre total de séances reçues dans chaque groupe. À l'inverse de nos hypothèses initiales, nous avons observé une cinétique de réponses plus rapides dans le groupe

Placebo que dans le groupe Kétamine. Ce résultat est en désaccord avec les études publiées récemment. Ces études montrent une amélioration plus grande dans le groupe Kétamine lors des premières séances. Cette différence tend à disparaître par la suite (260). Aucune étude n'a, à notre connaissance, montré une amélioration clinique retardée sous kétamine.

Avant de conclure à un effet négatif de la kétamine, il convient de considérer d'autres hypothèses. Tout d'abord les deux populations ne sont pas comparables en terme de qualité de l'épisode dépressif majeur. Dans le groupe kétamine les sujets souffrent en moyenne d'épisodes plus longs (1 an et demi contre 5 mois) et avec plus d'antécédents de tentatives de suicide (5,5 fois plus dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo). Cette différence de population peut expliquer la plus grande difficulté à obtenir des améliorations symptomatiques initiales et globales dans le groupe kétamine. On peut faire l'hypothèse que les patients du groupe kétamine étant plus « résistants », il est plus difficile d'obtenir les premières améliorations symptomatiques.

La dose de kétamine choisie dans notre étude peut également être discutée. Cette dose, choisie de façon à minimiser les effets secondaires, n'est peut-être pas adaptée. De nombreux effets cliniques de la kétamine sont considérés comme dose dépendants comme les effets psychodysléptiques, l'obtention de l'effet anesthésique et les effets antalgiques (267). Les mécanismes biologiques, moléculaires et cellulaires modifiés par cet agent pharmacologique sont très nombreux et également souvent dose-dépendants. La dose de 0,5 mg/kg n'est donc peut-être pas la dose permettant d'obtenir la meilleure efficacité. L'adjonction de bras avec des doses de kétamine différentes (par exemple 0,3 mg/kg, 0,8 mg/kg, 1 mg/kg...) pourrait permettre de répondre en partie à cette question.

EFFETS SECONDAIRES MNÉSIQUES

Sur le plan cognitif, les résultats de notre étude ont permis de mettre en avant un meilleur fonctionnement cognitif post-traitement dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo. Cette récupération cognitive semble même maximale avec la kétamine,

puisque l'ensemble des sujets du groupe a obtenu le score maximal de 30 (alors que celui-ci est en moyenne abaissée de 2,25 points dans le groupe placebo). À l'inverse, l'évaluation subjective du trouble par des autoquestionnaires montre une dégradation des fonctions cognitives perçue dans le groupe kétamine. Nos deux groupes sont hétérogènes pour ce qui est de leur niveau d'étude (plus élevé dans le groupe kétamine). On peut faire l'hypothèse qu'une des raisons de ce ressenti plus négatif dans le groupe kétamine, est en lien avec le meilleur niveau d'éducation dans le groupe kétamine. En effet, un bon niveau d'études pourrait peut-être aggraver le ressenti des défaillances cognitives, même si elles sont légères.

Les mécanismes biologiques qui sous-tendent les effets bénéfiques et délétères de l'ECT ne sont pas connus. Ces effets peuvent être sous-tendus par des mécanismes biologiques différents. Dans la mesure où les traitements pharmacologiques, contrairement à l'ECT, n'induisent pas d'effets délétères sur la mémoire, une des pistes de recherche est de comparer les effets biologiques induits par ces 2 approches et de suggérer que les effets biologiques spécifiquement induits par l'ECT puissent contribuer aux problèmes de mémoire. Dans ce contexte, le bourgeonnement massif des fibres moussues dans l'hippocampe semble induit spécifiquement par les ECS (143). Le bourgeonnement neuronal est souvent montré comme étant associé à une augmentation de la densité synaptique. Ces mécanismes trophiques sont majoritairement considérés comme « bénéfiques » pour contrecarrer ou bloquer l'atrophie et la perte cellulaire résultant du stress et de la dépression. On peut néanmoins imaginer qu'ils puissent devenir délétères quand ils sont « en excès ». L'effet protecteur au niveau de la mémoire de la kétamine pourrait alors être lié au fait que cet agent pharmacologique limite cette prolifération (253).

Une autre hypothèse est que les effets bénéfiques et délétères de l'ECT impliquent des mécanismes biologiques identiques (neurotoxicité et plasticité synaptique) et que les effets délétères apparaissent à partir d'un certain seuil. Ainsi, les effets sur la plasticité synaptique hippocampique mise en évidence par des modifications de la LTP sont souvent considérés comme susceptibles d'expliquer les problèmes de mémoire après ECT. Une étude sur le rat a mis en évidence que la crise convulsive semble consommer la plasticité synaptique disponible. Ce phénomène serait responsable du fait que la formation de nouveaux souvenirs est perturbée. Cette consommation de la LTP disponible (et donc de la plasticité synaptique) peut représenter un des mécanismes par lequel la fonction

cognitive est détériorée lors de l'ECT (251). De par le lien fonctionnel entre LTP et neurotransmission glutamatergique, en particulier via les sous types de récepteurs de type NMDA, la kétamine minimiserait les effets secondaires de l'ECT (en parallèle de l'effet antidépresseur).

Il semblerait donc que les effets secondaires cognitifs soient en lien avec le système glutamatergique. Des concentrations élevées de glutamate sont responsables d'un phénomène d'excitotoxicité via les récepteurs NMDA conduisant à la mort cellulaire. La kétamine comme les autres antagonistes des récepteurs NMDA (amantadine et mémantine) a montré des diminutions des effets excitotoxiques. L'antagonisation des récepteurs NMDA pourrait donc également participer à la neuroprotection durant l'ECT en s'opposant au phénomène d'excitotoxicité.

De nombreuses modifications morphologiques et fonctionnelles ont été observées, dans l'hippocampe, après stimulations électroconvulsives chez le rongeur. Cependant, il a également été établi que des modifications similaires avaient lieu au niveau du cortex préfrontal. De faibles doses de kétamine induisent un développement rapide d'épines dendritiques avec la formation de synapses stables et fonctionnelles (255). Cet effet peut également participer à une meilleure cognition lors de l'adjonction de kétamine durant l'ECT.

La diminution des troubles mnésiques observée dans notre étude vient donc étayer deux hypothèses importantes concernant l'origine des troubles mnésiques retrouvés lors d'un traitement par ECT. Le glutamate aurait un rôle clef dans la genèse de ces effets secondaires. Les récepteurs NMDA seraient tout particulièrement impliqués, via les phénomènes d'excitotoxicité et/ou via une désorganisation ou une saturation des phénomènes de LTP. La synaptogénese dans le cortex préfrontal, induite par la kétamine, pourrait également jouer un rôle clef dans les améliorations cognitives observées.

EFFETS SUR LA CRISE CONVULSIVE

Nous avons retrouvé dans notre étude des temps de crises cliniques et EEG plus brefs dans le groupe kétamine par rapport au placebo. La dose moyenne d'énergie délivrée lors des séances d'ECT est supérieure dans le groupe kétamine. Cette observation est en faveur d'une plus grande difficulté à obtenir des crises convulsives lors de l'adjonction de kétamine. Le taux de patients traités en BiT est aussi plus important dans le groupe kétamine. Cette nécessité plus importante de recourir à une stimulation en BiT, reflète-t-elle aussi la difficulté à obtenir des crises convulsives de bonne qualité. Ces résultats peuvent, en partie, expliquer le manque d'efficacité observé dans le groupe kétamine. La nécessité d'augmenter la dose délivrée, le changement de site et des caractéristiques de crises moyennes peuvent être en lien avec une efficacité moindre de la stimulation. Ce biais peut être compensé par un changement de positionnement des électrodes ou une méthode de calcul de la dose différente dans la suite du protocole (comme nous le verrons plus loin dans la section perspective).

TOLÉRANCE GLOBALE DU TRAITEMENT

La tolérance globale du traitement a été excellente. Aucun effet secondaire grave, ou même modéré, n'a été observé. Des effets secondaires cardio-vasculaires étaient attendus. La kétamine provoque la libération systémique de catécholamines et induit des hypertensions artérielles. L'élévation de la pression artérielle a été extrêmement modérée après l'adjonction de kétamine (<15mmHG). Aucune prise en charge particulière n'a dû être mise en place. Une fréquence cardiaque plus basse dans le groupe kétamine a été observée, sans nécessiter de prise en charge particulière non plus. La recherche systématique et spécifique des effets secondaires psychodysléptiques de la kétamine n'a pas permis de mettre en avant ces effets. Les données de cette étude, et notre expérience dans l'utilisation de ce produit, nous permettent de dire que son utilisation semble aujourd'hui sûre et qu'il s'agit d'un traitement très bien toléré. Son utilisation doit cependant se faire avec prudence chez les personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires, surtout non stabilisées. Cette excellente tolérance de la kétamine lors de notre étude pilote autorise la poursuite de cette étude sur une plus grande échelle.

PERSPECTIVES

Perspectives cliniques

Cette étude contient un certain nombre de biais méthodologiques qu'il convient de corriger avant de poursuivre le recrutement. Nous avons donc établi une série de corrections sur ce protocole afin d'en augmenter la pertinence. Tout d'abord, la réalisation du prélèvement pour le dosage du BDNF est facilement réalisée, mais parfois les investigateurs oublient de le proposer aux patients. Des réunions d'information régulières et une supervision plus systématique de la procédure d'inclusion vont permettre de corriger ce problème. Nous avons également ajouté dans le logiciel de saisie des données un rappel pour l'inclusion dans le sous-protocole BDNF.

Pour ce qui est du bilan neurocognitif, son temps de passation (presque trois heures) et le souci de disponibilité de personnes aptes à faire passer ces tests, nécessitent de repenser notre procédure initiale. Nous avons donc choisi de cibler un nombre plus restreint de patients. Pour chaque groupe 10 patients seront sélectionnés. La sélection de ces 20 patients sera plus rigoureuse. Seuls les patients hospitalisés dans l'unité du Vinatier avec laquelle l'équipe de recherche a l'habitude de collaborer seront testés. Cette mesure permet de s'assurer de la plus grande disponibilité des patients pour les tests. Les patients bénéficiant des tests neurocognitifs, bénéficieront également systématiquement des dosages du BDNF.

Les résultats préliminaires de cette étude nous ont permis de mettre en avant une mauvaise qualité de stimulation dans le groupe traité par kétamine. Nous avons initialement choisi de mettre en place une stimulation en ULD associée à une méthode dite de titration. Ces deux paramètres ont été fixés en fonction des recommandations et des habitudes cliniques du service. Ce ne sont pas les seules modalités autorisées ni utilisées dans les différents centres. Le choix de ces paramètres permet de délivrer une dose d'énergie la plus faible possible pour minimiser les effets secondaires. Cependant cette méthode fait prendre le risque de délivrer une stimulation insuffisante (comme le suggèrent nos résultats). Nous avons donc adapté ces paramètres pour la suite du protocole. La stimulation s'effectuera par la suite directement en BiT (plus efficace, mais moins bien tolérée cognitivement). Ce nouveau procédé aura peut-être l'avantage de

mettre plus en avant l'effet neuroprotecteur de la kétamine. Le calcul et l'adaptation de la dose d'énergie délivrée se feront également différemment. Une autre méthode actuellement utilisée, parmi les différentes procédures de stimulation, est celle qualifiée de « demi-âge/dose » (42). La dose délivrée est fixée en fonction de l'âge du patient et est augmentée lors de chaque séance. Cette méthode permet, théoriquement, de se placer toujours au-dessus de l'élévation du seuil épileptogène.

Ces modifications devraient nous permettre de corriger les principaux biais méthodologiques et d'améliorer la pertinence des paramètres d'expérimentation. Cependant, la réalisation de ce protocole a également permis de penser à d'autres études complémentaires qui pourraient lui succéder. Ces études pourraient être développées afin d'analyser le rôle de la cinétique d'administration de la kétamine durant le traitement par ECT (durée de l'injection, délai entre l'injection et la stimulation...) ou bien afin de mettre en évidence l'existence ou non d'un effet dose-dépendant (études comprenant plusieurs bras parallèles avec des concentrations différentes de kétamine).

Perspectives scientifiques

Il existe un besoin urgent de possibilités d'interventions médicales à action rapide dans le trouble dépressif majeur. Les progrès sont aujourd'hui limités par le manque de connaissances des mécanismes moléculaires sous-jacents de la maladie. De plus, l'identification des voies communes d'action des différents médicaments antidépresseurs n'a pas réussi à proposer de nouvelles cibles médicamenteuses. Dans ce contexte et dans le but ultime de proposer de nouvelles cibles pour les développements pharmacologiques, nous pouvons imaginer la mise en place d'une série d'études plus importantes, de type translationnelle. Cette proposition permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'ECT, grâce à des aller-retour entre un modèle de rongeur et l'homme. Notre étude pourrait être traduite sur un modèle de souris afin d'évaluer les effets biologiques de l'association de l'ECT et de la kétamine. L'objectif serait d'explorer les voies neurobiologiques sous-jacentes.

Une des perspectives de notre travail est donc de pouvoir créer un protocole d'ECS combiné à la kétamine, réalisé sur un modèle animal. Dans ce contexte, la souris délétée pour une protéine liée au cytosquelette (MAP6/STOP) pourrait être intéressante. Ce modèle de souris reproduit certaines modifications comportementales et biologiques ainsi que les réponses pharmacologiques, observées dans la dépression (268,269). Lors de cette étude chez l'animal nous pourrions étudier la meilleure stratégie d'administration de la kétamine dans l'objectif de développer un traitement antidépresseur rapide et durable. Dans un premier temps, l'effet antidépresseur rapide, mais transitoire d'une dose unique de kétamine serait testé sur le déficit de motivation et le retrait social observé chez le modèle de souris KO STOP. Cela permettrait également de valider ce modèle de souris comme un modèle pertinent pour étudier les changements moléculaires et cellulaires associés à l'effet antidépresseur de la kétamine (par l'existence de similitude comportementale entre l'homme et ce modèle de souris). Une fois cette étape de validation réalisée, nous tenterions de caractériser la nature et l'intensité de l'impact de la kétamine sur l'effet de l'ECS. Cette évaluation serait réalisée, dans un premier temps, en quantifiant les réactions comportementales des souris KO STOP en fonction du nombre de séances de stimulation ECS appliquées et des doses de kétamine administrées. Cette étape pourrait également permettre d'analyser l'impact de différentes cinétiques d'administration de la kétamine. Des modalités d'administration de la kétamine (per os, intra musculaire, intraveineuse directe ou lente) pourraient également être étudiées. Cette évaluation qualitative et quantitative pourrait permettre de définir le meilleur protocole de stimulation et d'administration de la kétamine. Des correspondances d'efficacité pourraient alors être recherchées chez l'homme afin d'optimiser la stratégie de traitement.

Dans un second temps, une fois le bon protocole identifié, nous pourrions envisager d'étudier une série de paramètres biologiques considérés comme pertinents. La seconde phase de cette étude pourrait être développée en collaboration avec d'autres équipes de recherche. Elle consisterait en une étude approfondie visant à identifier les changements induits par l'adjonction de kétamine au niveau cellulaire. Les effets des stimulations électroconvulsives chez la souris (avec ou sans kétamine) sur l'expression des gènes et des protéines pourront également faire l'objet d'analyses spécifiques (approches transcriptomiques et protéomiques). Cette étape permettrait d'analyser les voies moléculaires activées ou réprimées. D'autres explorations pourraient être réalisées grâce à des études en électrophysiologie, notamment sur la LTP/LTD hippocampique (hypothèse de neuroprotection de l'adjonction de la kétamine aux ECT).

La validation de notre étude permettrait donc d'ouvrir la voie à une série d'études chez l'homme et chez l'animal dont la perspective serait celle d'une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'ECT et de la kétamine. À terme une telle démarche pourrait aboutir à la mise en avant de nouvelles cibles pharmacologiques pour un traitement rapide de la dépression.

En quelques mots :

L'impact des résultats de notre étude est limité par des biais statistiques et méthodologiques importants (inflation du risque, biais de recrutement, répétition des tests...). De nouvelles problématiques, telles que les différences dans la cinétique d'injection de la kétamine ont pu être mises en évidence. Cette étude pilote a permis de mettre en avant la faisabilité de l'étude et a permis d'en améliorer le design et d'en corriger certains aspects pour la suite.

De plus les premiers résultats, bien que discutables, permettent cependant d'ouvrir la discussion sur l'intérêt de l'adjonction de kétamine à l'anesthésie de l'ECT. L'absence d'efficacité et la cinétique de réponses plus rapides dans le groupe placebo que dans le groupe kétamine ne permettent pas pour autant d'affirmer l'inefficacité de la kétamine. La plus grande résistance des EDM dans le groupe kétamine et le choix de la dose de kétamine peuvent également être discutées.

Sur le plan cognitif, plusieurs hypothèses peuvent expliquer les améliorations observées avec la kétamine. Nous en retenons deux principales :

- une limitation du bourgeonnement des fibres moussues le rendant moins anarchique et donc peut-être moins désorganisant pour les processus de mémorisation au niveau de l'hippocampe ;
- l'antagonisation des récepteurs NMDA par la kétamine pourrait protéger les neurones des effets délétères induits par un excès de glutamate libéré par l'ECT et donc également participer à la neuroprotection durant l'ECT en s'opposant au phénomène d'excitotoxicité.

La qualité de la stimulation et de la crise induite s'est dans l'ensemble montrée assez faible et peut, en partie, expliquer le manque d'efficacité observée, notamment dans le groupe kétamine. Ce manque d'intensité dans la stimulation pourra être compensé par un changement de positionnement des électrodes (BiT au lieu d'ULD) ou de la méthode de calcul de l'énergie délivrée (demi-âge/dose plutôt que titration) lors de la prochaine étude.

Cette étude pilote ouvre donc la perspective d'une étude clinique à plus grande échelle, voire multicentrique. L'observation des limites de cette étude a permis de corriger certains biais, problèmes méthodologiques et d'harmoniser les différentes procédures. L'étude suivante devrait également pouvoir être complétée par un dosage du BDNF et la passation de tests neuropsychologiques afin de pouvoir mieux explorer l'aspect neuroplasticité et neuroprotection cognitive.

Sur le plan scientifique, une série d'autres études pourraient s'inscrire en continuité de celle-ci afin d'optimiser le traitement par ECT et d'en comprendre les mécanismes d'action. Une des perspectives de notre travail est donc de pouvoir créer un protocole d'ECS combiné à la kétamine, réalisé sur un modèle animal. Cette nouvelle étape permettrait d'optimiser les doses et modalités d'administration de la kétamine, mais aussi d'analyser les voies moléculaires activées ou réprimées, les phénomènes de neuroplasticité et l'atteinte des phénomènes de LTP/LTD lors de cette combinaison kétamine et ECT.

L'ensemble de ces analyses permettrait de mieux comprendre le rôle du système glutamatergique, et tout particulièrement des récepteurs NMDA dans l'EDM et l'ECT. À terme, une telle démarche pourrait aboutir à la mise en avant de nouvelles cibles pharmacologiques pour un traitement rapide de la dépression.

CONCLUSIONS

L'épisode dépressif majeur (EDM) constitue un problème de santé publique important. Pour les formes sévères et résistantes, l'ECT (ECT) est aujourd'hui un traitement efficace de l'EDM. L'histoire de ce traitement est ancienne et riche en débordements, pouvant expliquer son image encore trop souvent négative. Depuis les années 90, on observe une standardisation des procédures et un meilleur contrôle des indications. Le choix de l'agent anesthésique est source de nombreux débats, autant pour son impact sur la tolérance que sur l'efficacité du traitement.

Dans la première partie de notre travail, nous avons analysé les aspects théoriques concernant ce traitement et ses mécanismes d'action. Ces observations ont abouti à une seconde partie correspondant à la mise en place d'une étude pilote d'optimisation de l'ECT par adjonction de kétamine lors de l'anesthésie.

Les mécanismes d'action de l'ECT sont encore mal connus. Actuellement, quatre grandes théories tentent de les expliquer : la théorie de l'effet anticonvulsivant, la théorie neuroendocrine, la théorie de la modification de la neurotransmission monoaminergique et la théorie neurotrophique. C'est cette dernière théorie qui nous a plus particulièrement intéressés, impliquant des modifications de la LTP hippocampique via la voie glutamatergique et la sécrétion de BDNF. Des études récentes ont mis en avant une relation étroite entre système glutamatergique et dépression. L'activation des récepteurs NMDA est un élément essentiel pour la compréhension du rôle du système glutamatergique dans l'EDM. Il aboutit à la mise en route de phénomènes de neuroplasticité, supposés être à l'origine de l'effet de l'ECT.

Le principal agent pharmacologique agissant sur le récepteur NMDA disponible aujourd'hui est la kétamine. Cet agent anesthésique peut être envisagé comme un outil intéressant en recherche et en thérapeutique et a été utilisé en add on à un autre agent anesthésique lors des ECT. Il est alors fait l'hypothèse que la kétamine, de par un rôle de protection contre l'excitotoxicité et le remodelage hippocampique, favoriserait l'efficacité et la tolérance cognitive du traitement. Les premiers résultats des études d'association entre l'ECT et la kétamine sont peu concluants, voire divergents, et nécessitent des explorations plus larges.

Nous avons donc développé une étude pilote contrôlée, randomisée, avec 2 bras parallèles afin de tenter de répondre à ces problématiques. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit la kétamine, à la dose subanesthésique de 0,5 mg/kg, soit un placebo, en association au propofol dans la procédure anesthésique de l'ECT. Cette étude pilote a aussi pour finalité de permettre de vérifier la faisabilité du protocole.

Les patients ont été évalués à l'aide d'échelles cliniques de dépression (MADRS, HDRS), d'échelles d'évaluations cognitives (MMSE, SMQC, CFQ) et d'EVA spécifiques pour la tolérance. L'objectif est d'étudier l'effet de l'adjonction de kétamine lors de l'anesthésie avant ECT sur le taux de patients en rémission et d'évaluer le profil de réponse au traitement. Cette étude cherche aussi à analyser l'impact sur les troubles cognitifs et la tolérance de la kétamine, avec la stratégie d'optimisation proposée.

Pour cette étude pilote, 5 patients ont été inclus dans le groupe kétamine et 5 dans le groupe placebo. Les deux groupes à l'inclusion présentent les mêmes scores d'intensité des symptômes, mais diffèrent sur le plan du niveau d'éducation, du nombre d'antécédents de tentatives de suicide et sur la longueur de l'épisode. L'analyse des différents paramètres d'efficacité n'a pas montré de différences entre les deux groupes. La cinétique du taux de répondeurs est même inversée par rapport à ce qui a pu être constaté dans la littérature (réponse moins rapide avec la kétamine). Les durées de convulsions sont inférieures avec l'ajout de kétamine, aboutissant à un recours plus fréquent à un changement de mode de stimulation. La tolérance cognitive semble meilleure avec l'adjonction de kétamine. Le reste de la tolérance est bonne, aucun effet secondaire important n'a été observé, notamment psychodysleptique.

L'impact des résultats de notre étude est limité par des biais importants (inflation du risque α , biais de recrutement, répétition des tests...). Cette étude a permis de repenser certains aspects et mis à jour de nouvelles problématiques telles que les différences dans la cinétique d'injection de la kétamine. L'absence d'efficacité et la cinétique de réponses plus rapides dans le groupe placebo que dans le groupe kétamine ne permettent pas pour autant d'affirmer l'inefficacité de la kétamine. La plus grande résistance des EDM dans le groupe kétamine et le choix de la dose de kétamine pourraient également expliquer ce manque d'efficacité. Sur le plan cognitif, plusieurs hypothèses peuvent expliquer les améliorations observées avec la kétamine. Nous en retenons deux principales : une limitation du bourgeonnement des fibres moussues le

rendant moins anarchique et donc moins désorganisant pour les processus hippocampique de mémorisation ; et l'antagonisation des récepteurs NMDA par la kétamine pouvant protéger les neurones des effets délétères liés au processus d'excitotoxicité. La qualité de la stimulation et de la crise induite s'est montrée assez faible et peut, aussi, expliquer le manque d'efficacité observée dans le groupe kétamine. Ce manque d'intensité de la stimulation pourra être compensé par un changement de position des électrodes (BiT au lieu d'ULD) et/ou de la méthode de calcul de l'énergie délivrée (demi-âge/dose plutôt que titration) lors d'une prochaine étude.

Sur le plan scientifique, une série d'autres études pourraient s'inscrire en continuité de celle-ci afin d'optimiser le traitement par ECT et d'en comprendre les mécanismes d'action. Une des perspectives de notre travail est donc de pouvoir créer un protocole de stimulations électroconvulsives combiné à la kétamine, réalisé sur un modèle animal. Cette nouvelle étape permettrait d'optimiser les doses et modalités d'administration de la kétamine, mais aussi d'analyser les voies moléculaires activées ou réprimées, les phénomènes de neuroplasticité et l'atteinte des phénomènes de LTP/LTD lors de cette combinaison kétamine et ECT.

L'ensemble de ces analyses permettrait de mieux comprendre le rôle du système glutamatergique, et tout particulièrement des récepteurs NMDA dans l'EDM et l'ECT. À terme, une telle démarche pourrait aboutir à la mise en avant de nouvelles cibles pharmacologiques pour un traitement rapide de la dépression.

Le Président de la thèse,

P. H. Sraoui

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 29 sept 2013

[Signature]

VU : Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est

[Signature]
Professeur Jérôme ETIENNE



16 SEP. 2013
Vu : Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

[Signature]
Professeur François-Noël GILLY



BIBLIOGRAPHIE

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
2. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale*. 2005 Apr;31(2):182-94.
3. Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 Jan;20(1):17-22.
4. Rush A, Trivedi M, Wisniewski S, Nierenberg A, Stewart J, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
5. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
6. Lauber C, Nordt C, Falcató L, Rössler W. Can a seizure help? The public's attitude toward electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*. 2005 Apr 15;134(2):205-9.
7. Loo H. Un demi-siècle d'électrochocs ou la vieille thérapeutique du futur. *Encéphale*. 1984;10:245-6.
8. Scribonius Largus. *Scribonii Largi, Compositiones edidit*. Leipzig, Allemagne: Teubner; 1887.
9. Pelsy S. L'électroconvulsivothérapie: histoire, pratique actuelle et apport dans la maladie de Parkinson. 2005.
10. Delay J. L'électro-choc et la psycho-physiologie. Paris, France: Masson; 1946.
11. Faedda GL, Becker I, Baroni A, Tondo L, Aspland E, Koukopoulos A. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):12-5.
12. Von Meduna L. Experimental camphor epilepsy. *Arch F Psychiatr*. 1934;102(Sept.):333-9.
13. Aldini G. Essai théorique et expérimentale sur le galvanisme... De l'imprimerie de Fournier Fils; 1804.
14. Holcomb HS. ELECTROTHERAPY. *J Hist Med Allied Sci*. 1967;XXII(2):180-1.
15. Trouvé G. Manuel d'électrologie médicale. Paris OctaveDoin. 1893;
16. Leduc S. Production du sommeil et de l'anesthésie générale et locale par les courants électriques. Gauthiers-Villars; 1902.
17. Lapipe M, Rondepierre J, Jean-Jacques D, Gley P, Horande MH. Contribution à l'étude physique, physiologique et clinique de l'électro-choc. Maloine; 1947.
18. Thuillier J. RENCONTRE AVEC UGO CERLETTI L'INVENTEUR DE L'ELECTROCHOC. *Rev Prat*. 1992;42(1):80-2.
19. Friard D. Electroconvulsivothérapie et accompagnement infirmier [Internet]. Masson; 1999 [cited 2013 Aug 11]. Available from: <http://www.lavoisier.fr/livre/notice.asp?ouvrage=2017951>
20. Delmas-Marsalet P. Le post électrochoc, les incidents et accidents. *Electrochoc Thérapeutiques Nouv En Neuropsychiatr* Paris JB Baillière Fils Delmas-Marsalet P Ed 1946 29. 1945;35.
21. Research NI of H (US) O of MA of. Electro-convulsive therapy [Internet]. US Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research; 1985. Available from: <http://consensus.nih.gov/1985/1985electroconvulsivetherapy051html.htm>
22. [Indications and modality of electroconvulsive therapy. Text of recommendations of the ANAES (French Society for Anesthesia and Reanimation)]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 1999 Feb 6;28(5):236-9.
23. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2002 Jan;3(1):5-43.
24. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
25. Pilling S, Anderson I, Goldberg D, Meader N, Taylor C. Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;339:b4108.
26. Association AP, Tignol J, Auriacombe M, Bonhomme R. La pratique de l'électroconvulsivothérapie: recommandations pour l'utilisation thérapeutique. Masson; 1994.
27. Royal College of Psychiatrists. Special Committee on ECT, Scott AIF, Royal College of Psychiatrists. The ECT handbook: the third report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee of ECT. London; [Champaign, Ill.]: Royal College of Psychiatrists ; Distributed in North America by Balogh International; 2005.
28. Gaines GY, Rees DI. Electroconvulsive therapy and anesthetic considerations. *Anesth Analg*. 1986;65(12):1345-56.
29. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, McDonald J, Rasmussen LJ, Decker PA, et al. Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2004;20(4):237-41.
30. Fink M, Abrams R, Bailine S, Jaffe R. Ambulatory electroconvulsive therapy: report of a task force of the association for convulsive therapy. *J ECT*. 1996;12(1):42-55.
31. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2001 Jun;46 Suppl 1:38S-58S.
32. Shapira B, Calev A, Lerer B. Optimal use of electroconvulsive therapy: Choosing a treatment schedule. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 1991 [cited 2013 Aug 11]; Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1992-20894-001>

33. Verwijk E, Comijs HC, Kok RM, Spaans H-P, Stek ML, Scherder. Neurocognitive effects after brief pulse and ultrabrief pulse unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a review. *J Affect Disord*. 2012 Nov;140(3):233–43.
34. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimulat*. 2008 Apr;1(2):71–83.
35. Hertzman M. ECT and neuroleptics as primary treatment for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1992;31(3):217–20.
36. Gazdag G, Kocsis-Ficzere N, Tolna J. The augmentation of clozapine treatment with electroconvulsive therapy. *Ideggyógyászati Szle*. 2006 Jul 20;59(7-8):261–7.
37. Gomez F, Cantini O, Valat P, Usandizaga D, Reynier P, Janvier G, et al. Anesthésie pour électroconvulsivothérapie. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001. p. 187–95.
38. Avramov MN, Husain MM, White PF. The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg*. 1995;81(3):596–602.
39. Mårtensson B, Bartfai A, Hallén B, Hellström C, Junthé T, Olander M. A comparison of propofol and methohexital as anesthetic agents for ECT: Effects on seizure duration, therapeutic outcome, and memory. *Biol Psychiatry*. 1994 février;35(3):179–89.
40. Patel AS, Gorst-Unsworth C, Venn RM, Kelley K, Jacob Y. Anesthesia and Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Study Comparing Etomidate and Propofol. *J ECT*. 2006 Sep;22(3):179–83.
41. Eranti SV, Mogg AJ, Pluck GC, Landau S, McLoughlin DM. Methohexitone, propofol and etomidate in electroconvulsive therapy for depression: a naturalistic comparison study. *J Affect Disord*. 2009 Feb;113(1-2):165–71.
42. Poulet E, Auriacombe M, Tignol J. [Seizure threshold and ECT. Importance for good clinical practice of ECT. A review of literature]. *Encephale*. 2003 Apr;29(2):99–107.
43. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1043–9.
44. Hellsten J, West MJ, Arvidsson A, Ekstrand J, Jansson L, Wennström M, et al. Electroconvulsive seizures induce angiogenesis in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 1;58(11):871–8.
45. Elfving B, Bonefeld BE, Rosenberg R, Wegener G. Differential expression of synaptic vesicle proteins after repeated electroconvulsive seizures in rat frontal cortex and hippocampus. *Synapse*. 2008;62(9):662–70.
46. Fink M, Taylor MA. Electroconvulsive therapy. *JAMA J Am Med Assoc*. 2007;298(3):330–2.
47. Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):957–70.
48. Coffey CE, Weiner RD, Djang WT, Figiel GS, Soady SA, Patterson LJ, et al. Brain Anatomic Effects of Electroconvulsive Therapy A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(11):1013.
49. Dwork AJ, Arango V, Underwood M, Iliovski B, Rosoklija G, Sackeim HA, et al. Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):576–8.
50. Dwork AJ, Christensen JR, Larsen KB, Scalia J, Underwood MD, Arango V, et al. Unaltered neuronal and glial counts in animal models of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy. *Neuroscience*. 2009;164(4):1557–64.
51. Jinno S, Kosaka T. Reduction of Iba1-expressing microglial process density in the hippocampus following electroconvulsive shock. *Exp Neurol*. 2008;212(2):440–7.
52. Jansson L, Wennström M, Johanson A, Tingström A. Glial cell activation in response to electroconvulsive seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(7):1119–28.
53. Wennström M, Hellsten J, Ekdahl CT, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2003;54(10):1015–24.
54. Wennström M, Hellsten J, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):464–71.
55. Busnello JV, Leke R, Osés JP, Feier G, Bruch R, Quevedo J, et al. Acute and chronic electroconvulsive shock in rats: effects on peripheral markers of neuronal injury and glial activity. *Life Sci*. 2006;78(26):3013–7.
56. Lukyanov NV, Sá MJ, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Selective loss of hilar neurons and impairment of initial learning in rats after repeated administration of electroconvulsive shock seizures. *Exp Brain Res*. 2004;154(2):192–200.
57. Cardoso A, Assunção M, Andrade JP, Pereira PA, Madeira MD, Paula-Barbosa MM, et al. Loss of synapses in the entorhinal-dentate gyrus pathway following repeated induction of electroshock seizures in the rat. *J Neurosci Res*. 2008;86(1):71–83.
58. Scott AI, Douglas RH, Whitfield A, Kendell RE. Time course of cerebral magnetic resonance changes after electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1990 Apr;156:551–3.
59. Scott AI, Turnbull LW, Blane A, Douglas RH. Electroconvulsive therapy and brain damage. *Lancet*. 1991 Jul 27;338(8761):264.
60. Steffens DC, Conway CR, Dombek CB, Wagner HR, Tupler LA, Weiner RD. Severity of subcortical gray matter hyperintensity predicts ECT response in geriatric depression. *J ECT*. 2001 Mar;17(1):45–9.

61. Cronholm B, Ottosson JO. Experimental studies of the therapeutic action of electroconvulsive therapy in endogenous depression. The role of the electrical stimulation and of the seizure studied by variation of stimulus intensity and modification by lidocaine of seizure discharge. *Convuls Ther.* 1996 Sep;12(3):172–94.
62. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 May;57(5):425–34.
63. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34(1):13–25.
64. Shapira B, Lidsky D, Gorfine M, Lerer B. Electroconvulsive therapy and resistant depression: clinical implications of seizure threshold. *J Clin Psychiatry.* 1996 Jan;57(1):32–8.
65. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT.* 1999 Mar;15(1):5–26.
66. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Portnoy S, Kanzler M, Malitz S. Dosage, seizure threshold, and the antidepressant efficacy of electroconvulsive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;462:398–410.
67. Mukherjee S. Mechanisms of the Antimanic Effect of Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther.* 1989;5(3):227–43.
68. Green AR, Vincent ND. The effect of repeated electroconvulsive shock on GABA synthesis and release in regions of rat brain. *Br J Pharmacol.* 1987 Sep;92(1):19–24.
69. Lloyd KG, Thuret F, Pilc A. Upregulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985 Oct;235(1):191–9.
70. Sartorius A, Mahlstedt MM, Vollmayr B, Henn FA, Ende G. Elevated spectroscopic glutamate/[gamma]-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness. *Neuroreport.* 2007;18(14):1469–73.
71. Tortella FC, Cowan A. Studies on opioid peptides as endogenous anticonvulsants. *LifeSci* 1982 Nov 15;31(20-21):2225–8.
72. Tortella FC, Long JB, Hong J-S, Holaday JW. Modulation of Endogenous Opioid Systems by Electroconvulsive Shock. *Convuls Ther.* 1989;5(3):261–73.
73. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dille G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999 May 1;45(9):1085–98.
74. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):577–9.
75. Sanacora G, Fenton LR, Fasula MK, Rothman DL, Levin Y, Krystal JH, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients receiving cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry.* 2006 Feb 1;59(3):284–6.
76. Mervaala E, Könönen M, Föhr J, Husso-Saastamoinen M, Valkonen-Korhonen M, Kuikka JT, et al. SPECT and neuropsychological performance in severe depression treated with ECT. *J Affect Disord.* 2001 Sep;66(1):47–58.
77. Nobler MS, Sackeim HA, Solomou M, Lubner B, Devanand DP, Prudic J. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry.* 1993 Sep 1;34(5):321–30.
78. Krystal AD, Weiner RD, Coffey CE, McCall WV. Effect of ECT treatment number on the ictal EEG. *Psychiatry Res.* 1996 May 17;62(2):179–89.
79. Suppes T, Webb A, Carmody T, Gordon E, Gutierrez-Esteinou R, Hudson JI, et al. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J Affect Disord.* 1996 Nov 4;41(1):55–8.
80. McCall WV, Robinette GD, Hardesty D. Relationship of seizure morphology to the convulsive threshold. *Convuls Ther.* 1996 Sep;12(3):147–51.
81. Lubner B, Nobler MS, Moeller JR, Katzman GP, Prudic J, Devanand DP, et al. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. II. Topographic analyses. *J ECT.* 2000 Sep;16(3):229–43.
82. Nobler MS, Lubner B, Moeller JR, Katzman GP, Prudic J, Devanand DP, et al. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. I. Global analyses. *J ECT.* 2000 Sep;16(3):211–28.
83. Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, Ozsoy S, Kula M, Candan Z, et al. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT.* 2008 Sep;24(3):224–8.
84. Mikkelsen JD, Woldbye DP. Accumulated increase in neuropeptide Y and somatostatin gene expression of the rat in response to repeated electroconvulsive stimulation. *J Psychiatr Res.* 2006;40(2):153–9.
85. Ploski JE, Newton SS, Duman RS. Electroconvulsive seizure-induced gene expression profile of the hippocampus dentate gyrus granule cell layer. *J Neurochem.* 2006;99(4):1122–32.
86. Shen H, Numachi Y, Yoshida S, Toda S, Awata S, Matsuoka H, et al. Electroconvulsive shock regulates serotonin transporter mRNA expression in rat raphe nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55(1):75–7.
87. Shen H, Numachi Y, Yoshida S, Fujiyama K, Toda S, Awata S, et al. Electroconvulsive shock increases serotonin transporter in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett.* 2003;341(2):170–2.

88. Chaput Y, de Montigny C, Blier P. Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments: an in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacol Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1991 [cited 2013 Aug 11]; Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1992-22747-001>
89. Hayakawa H, Shimizu M, Nishida A, Motohashi N, Yamawaki S. Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment. *Neuropsychobiology*. 1994;30(2-3):53–6.
90. Burnet PWJ, Mead A, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ, Sharp T. Repeated ECS differentially affects rat brain 5-HT1A and 5-HT2A receptor expression. *Neuroreport*. 1995;6(6):901–4.
91. Mitchell PJ, Fairhall SJ, Fletcher A, Redfern PH. Effects of single and repeated electroconvulsive shock on the social and agonistic behaviour of resident rats. *Neuropharmacology*. 2003;44(7):911–25.
92. Mongeau R, Blier P, De Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev*. 1997;23(3):145–95.
93. Ishihara K, Sasa M. Potentiation of 5-HT 3 receptor functions in the hippocampal CA1 region of rats following repeated electroconvulsive shock treatments. *Neurosci Lett*. 2001;307(1):37–40.
94. Stenfors C, Bjellerup P, Mathé AA, Theodorsson E. Concurrent analysis of neuropeptides and biogenic amines in brain tissue of rats treated with electroconvulsive stimuli. *Brain Res*. 1995;698(1):39–45.
95. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, et al. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT1A receptor binding in patients with depression: a PET study with [¹¹C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2010 Jul;13(6):785–91.
96. Lanzenberger R, Baldinger P, Hahn A, Ungersboeck J, Mitterhauser M, Winkler D. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry*. 2013 Jan;18(1):93–100.
97. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Zis AP, Stoessl AJ, Sossi V, et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT2 receptors in major depression. *Br J Psychiatry*. 2010 Jun 1;196(6):474–9.
98. Nikisch G, Mathé AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2008 Aug;23(5):356–9.
99. Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Yoshimoto M, Shimizu T, Hishikawa Y. Single and repeated electroconvulsive shocks activate dopaminergic and 5-hydroxytryptaminergic neurotransmission in the frontal cortex of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22(2):435–44.
100. Barkai AI, Durkin M, Nelson HD. Localized alterations of dopamine receptor binding in rat brain by repeated electroconvulsive shock: an autoradiographic study. *Brain Res*. 1990;529(1):208–13.
101. Smith S, Lindefors N, Hurd Y, Sharp T. Electroconvulsive shock increases dopamine D1 and D2 receptor mRNA in the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;120(3):333–40.
102. Smith SE, Sharp T. Evidence that the enhancement of dopamine function by repeated electroconvulsive shock requires concomitant activation of D1-like and D2-like dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133(1):77–84.
103. Suzuki M, Masuda Y. Effect of repeated electroconvulsive shock treatment on a depression model, mouse forced swimming. *Tohoku J Exp Med*. 1999;189(1):83–6.
104. Brady LS, Lynn AB, Glowa JR, Le DQ, Herkenham M. Repeated electroconvulsive shock produces long-lasting increases in messenger RNA expression of corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase in rat brain. *Therapeutic implications*. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1263.
105. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, et al. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D₂ receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [¹¹C]FLB 457. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):793–9.
106. Dannlowski U, Domschke K, Birosova E, Lawford B, Young R, Voisey J, et al. Dopamine D3 receptor gene variation: impact on electroconvulsive therapy response and ventral striatum responsiveness in depression. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2013 Aug;16(7):1443–59.
107. Watkins CJ, Pei Q, Newberry NR. Differential effects of electroconvulsive shock on the glutamate receptor mRNAs for NR2A, NR2B and mGluR5b. *Mol Brain Res*. 1998;61(1):108–13.
108. Dong J, Min S, Wei K, Li P, Cao J, Li Y. Effects of electroconvulsive therapy and propofol on spatial memory and glutamatergic system in hippocampus of depressed rats. *J ECT*. 2010;26(2):126–30.
109. Naylor P, Stewart CA, Wright SR, Carl A Pearson R, Reid IC. Repeated ECS induces GluR1 mRNA but not NMDAR1A-G mRNA in the rat hippocampus. *Mol Brain Res*. 1996;35(1):349–53.
110. Porter RH, Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. Contrasting effects of electroconvulsive shock on mRNAs encoding the high affinity kainate receptor subunits (KA1 and KA2) and cyclophilin in the rat. *Brain Res*. 1996;710(1):97–102.
111. Newton SS, Girgenti MJ, Collier EF, Duman RS. Electroconvulsive seizure increases adult hippocampal angiogenesis in rats. *Eur J Neurosci*. 2006;24(3):819–28.

112. Biedermann S, Weber-Fahr W, Zheng L, Hoyer C, Vollmayr B, Gass P, et al. Increase of hippocampal glutamate after electroconvulsive treatment: A quantitative proton MR spectroscopy study at 9.4 T in an animal model of depression. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(6):447–57.
113. Luo J, Min S, Wei K, Li P, Dong J, Liu Y. Propofol protects against impairment of learning-memory and imbalance of hippocampal Glu/GABA induced by electroconvulsive shock in depressed rats. *J Anesth*. 2011;25(5):657–65.
114. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Neurotrophic Effects of Electroconvulsive Therapy: A Proton Magnetic Resonance Study of the Left Amygdalar Region in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Oct 10;28(4):720–5.
115. Pfleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res*. 2003 Apr 1;122(3):185–92.
116. Jinno S, Kosaka T. Neuronal circuit-dependent alterations in expression of two isoforms of glutamic acid decarboxylase in the hippocampus following electroconvulsive shock: A stereology-based study. *Hippocampus*. 2009;19(11):1130–41.
117. Orzi F, Zoli M, Passarelli F, Ferraguti F, Fieschi C, Francesco Agnati L. Repeated electroconvulsive shock increases glial fibrillary acidic protein, ornithine decarboxylase, somatostatin and cholecystokinin immunoreactivities in the hippocampal formation of the rat. *Brain Res*. 1990;533(2):223–31.
118. Husum H, Mikkelsen JD, Hogg S, Mathé AA, Mørk A. Involvement of hippocampal neuropeptide Y in mediating the chronic actions of lithium, electroconvulsive stimulation and citalopram. *Neuropharmacology*. 2000;39(8):1463–73.
119. Jiménez-Vasquez PA, Overstreet DH, Mathé AA. Neuropeptide Y in male and female brains of Flinders Sensitive Line, a rat model of depression. Effects of electroconvulsive stimuli. *J Psychiatr Res*. 2000;34(6):405–12.
120. Jiménez-Vasquez PA, Diaz-Cabiale Z, Caberlotto L, Bellido I, Overstreet D, Fuxe K, et al. Electroconvulsive stimuli selectively affect behavior and neuropeptide Y (NPY) and NPY Y₁ receptor gene expressions in hippocampus and hypothalamus of Flinders Sensitive Line rat model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(4):298–308.
121. Hageman I, Nielsen M, Wortwein G, Diemer NH, Jorgensen MB. Electroconvulsive stimulations normalizes stress-induced changes in the glucocorticoid receptor and behaviour. *Behav Brain Res*. 2009;196(1):71–7.
122. Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingström A. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci*. 2002;16(2):283–90.
123. Hageman I, Nielsen M, Wortwein G, Diemer NH, Jorgensen MB. Electroconvulsive stimulations prevent stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Stress Int J Biol Stress*. 2008;11(4):282–9.
124. Heine VM, Zareno J, Maslam S, Joels M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci*. 2005;21(5):1304–14.
125. Banasr M, Valentine GW, Li X-Y, Gourley SL, Taylor JR, Duman RS. Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):496–504.
126. Kling MA, Geraciotti TD, Licinio J, Michelson D. Effects of electroconvulsive therapy on the CRH-ACTH-cortisol system in melancholic depression: preliminary findings. *Psychopharmacol Bull [Internet]*. 1994 [cited 2013 Aug 11]; Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1995-38195-001>
127. Young EA, Spencer RL, McEwen BS. Changes at multiple levels of the hypothalamo-pituitary adrenal axis following repeated electrically induced seizures. *Psychoneuroendocrinology*. 1990;15(3):165–72.
128. Herman JP, Schäfer MK-H, Sladek CD, Day R, Young EA, Akil H, et al. Chronic electroconvulsive shock treatment elicits up-regulation of CRF and AVP mRNA in select populations of neuroendocrine neurons. *Brain Res*. 1989;501(2):235–46.
129. Stenfors C, Theodorsson E, Mathe AA. Effect of repeated electroconvulsive treatment on regional concentrations of tachykinins, neurotensin, vasoactive intestinal polypeptide, neuropeptide Y, and galanin in rat brain. *J Neurosci Res*. 1989;24(3):445–50.
130. Smith J, Williams K, Birkett S, Nicholson H, Glue P, Nutt DJ. Neuroendocrine and clinical effects of electroconvulsive therapy and their relationship to treatment outcome. *Psychol Med*. 1994;24(3):547–56.
131. Devanand DP, Lisanby S, Lo E-S, Fitzsimons L, Cooper TB, Halbreich U, et al. Effects of electroconvulsive therapy on plasma vasopressin and oxytocin. *Biol Psychiatry*. 1998;44(7):610–6.
132. Jansson L, Hellsten J, Tingström A. Region specific hypothalamic neuronal activation and endothelial cell proliferation in response to electroconvulsive seizures. *Biol Psychiatry*. 2006;60(8):874–81.
133. Suaud-Chagny M, Andrieux A, Brunelin J. Les bases biologiques des effets des ECT : l'apport des modèles animaux. L'électroconvulsivothérapie L'histoire À Prat Clin Principes Appl. Solal editeur. Szekely D and Poulet E; 2012. p. 89–119.
134. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2011 Jan;56(1):13–8.
135. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, et al. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2009 May;19(5):349–55.

136. Segawa M, Morinobu S, Matsumoto T, Fuchikami M, Yamawaki S. Electroconvulsive seizure, but not imipramine, rapidly up-regulates pro-BDNF and t-PA, leading to mature BDNF production, in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2013 Mar;16(2):339–50.
137. Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, Lipira CM, Arif M, Carpio C, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci*. 2007;27(18):4894–901.
138. Scott BW, Wojtowicz JM, Burnham WM. Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol*. 2000;165(2):231–6.
139. Hellsten J, Wennström M, Bengzon J, Mohapel P, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2004;55(4):420–7.
140. Segi-Nishida E, Warner-Schmidt JL, Duman RS. Electroconvulsive seizure and VEGF increase the proliferation of neural stem-like cells in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(32):11352–7.
141. Gombos Z, Spiller A, Cottrell GA, Racine RJ, McIntyre Burnham W. Mossy fiber sprouting induced by repeated electroconvulsive shock seizures. *Brain Res*. 1999;844(1):28–33.
142. Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, Duman RS. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience*. 1999;89(1):157–66.
143. Lamont SR, Pauls A, Stewart CA. Repeated electroconvulsive stimulation, but not antidepressant drugs, induces mossy fibre sprouting in the rat hippocampus. *Brain Res*. 2001 Mar 2;893(1-2):53–8.
144. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E, et al. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci*. 2003;23(34):10841–51.
145. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(11):4647–52.
146. Ekstrand J, Hellsten J, Wennström M, Tingström A. Differential inhibition of neurogenesis and angiogenesis by corticosterone in rats stimulated with electroconvulsive seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1466–72.
147. Madsen TM, Yeh DD, Valentine GW, Duman RS. Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;30(1):27–34.
148. Shirayama Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 Apr 15;22(8):3251–61.
149. Li B, Suemaru K, Cui R, Araki H. Repeated electroconvulsive stimuli have long-lasting effects on hippocampal BDNF and decrease immobility time in the rat forced swim test. *Life Sci*. 2007 Mar 27;80(16):1539–43.
150. Sartorius A, Hellweg R, Litzke J, Vogt M, Dormann C, Vollmayr B. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Nov;42(6):270–6.
151. Gersner R, Toth E, Isserles M, Zangen A. Site-specific antidepressant effects of repeated subconvulsive electrical stimulation: potential role of brain-derived neurotrophic factor. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):125–32.
152. Ye Y, Wang G, Wang H, Wang X. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) infusion restored astrocytic plasticity in the hippocampus of a rat model of depression. *Neurosci Lett*. 2011;503(1):15–9.
153. Gwinn RP, Kondratyev A, Gale K. Time-dependent increase in basic fibroblast growth factor protein in limbic regions following electroshock seizures. *Neuroscience*. 2002;114(2):403–9.
154. Balu DT, Hoshaw BA, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S, Schechter LE, Lucki I. Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res*. 2008;1211:37–43.
155. Conti G, Gale K, Kondratyev A. Immunohistochemical evaluation of the protein expression of nerve growth factor and its TrkA receptor in rat limbic regions following electroshock seizures. *Neurosci Res*. 2009;65(2):201–9.
156. Kim J, Gale K, Kondratyev A. Effects of repeated minimal electroshock seizures on NGF, BDNF and FGF-2 protein in the rat brain during postnatal development. *Int J Dev Neurosci*. 2010;28(3):227–32.
157. Kragh J, Bolwig TG, Woldbye DP, Jørgensen OS. Electroconvulsive shock and lidocaine-induced seizures in the rat activate astrocytes as measured by glial fibrillary acidic protein. *Biol Psychiatry*. 1993;33(11):794–800.
158. Grønli O, Stensland GØ, Wynn R, Olstad R. Neurotrophic factors in serum following ECT: a pilot study. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4):295–301.
159. Zarubenko II, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Gulyaeva NV. Electroconvulsive shock induces neuron death in the mouse hippocampus: correlation of neurodegeneration with convulsive activity. *Neurosci Behav Physiol*. 2005;35(7):715–21.
160. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15(11):7539–47.
161. Zetterström TSC, Pei Q, Grahame-Smith DG. Repeated electroconvulsive shock extends the duration of enhanced gene expression for BDNF in rat brain compared with a single administration. *Mol Brain Res*. 1998;57(1):106–10.
162. Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*. 2003;45(4):553–63.

163. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*. 1996;16(7):2365–72.
164. Thome J, Sakai N, Shin K-H, Steffen C, Zhang Y-J, Impey S, et al. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci*. 2000;20(11):4030–6.
165. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*. 2004;24(24):5603–10.
166. Stewart CA, Reid IC. Ketamine prevents ECS-induced synaptic enhancement in rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 1994 Aug 29;178(1):11–4.
167. Stewart CA, Reid IC. Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;148(3):217–23.
168. McIntyre Burnham W, Cottrell GA, Diosy D, Racine RJ. Long-term changes in entorhinal-dentate evoked potentials induced by electroconvulsive shock seizures in rats. *Brain Res*. 1995;698(1):180–4.
169. Gombos Z, Mendonça A, Racine RJ, Cottrell GA, Burnham WM. Long-term enhancement of entorhinal-dentate evoked potentials following modified ECS in the rat. *Brain Res*. 1997;766(1):168–72.
170. Stewart CA, Davies SN. Repeated electroconvulsive stimulation impairs synaptic plasticity in the dentate gyrus in vivo but has no effect in CA1 in vitro. *Neurosci Lett*. 1996;213(3):177–80.
171. Kato N. Neurophysiological mechanisms of electroconvulsive therapy for depression. *Neurosci Res*. 2009 May;64(1):3–11.
172. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2006 Dec;16(8):620–4.
173. Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, Sasan A, Nalbandyan MR, Ramanujam S, et al. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):512–7.
174. Okamoto T, Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Inoue Y, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;32(5):1185–90.
175. Fernandes B, Gama CS, Massuda R, Torres M, Camargo D, Kunz M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci Lett*. 2009 Apr 10;453(3):195–8.
176. Hu Y, Yu X, Yang F, Si T, Wang W, Tan Y, et al. The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):121–5.
177. Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Hayashi K, Katsuki A, et al. [Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2010;112(10):982–5.
178. Gedge L, Beaudoin A, Lazowski L, du Toit R, Jokic R, Milev R. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression. *Front Psychiatry*. 2012;3:12.
179. Haghghi M, Salehi I, Erfani P, Jahangard L, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, et al. Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only. *J Psychiatr Res*. 2013 Jul;47(7):908–15.
180. Lin C-H, Chen M-C, Lee W-K, Chen C-C, Huang C-H, Lane H-Y. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestation with plasma BDNF levels unchanged in treatment-resistant depression patients. *Neuropsychobiology*. 2013;68(2):110–5.
181. Taylor SM. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2008 Jun;24(2):160–5.
182. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson E-M, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT*. 2010 Mar;26(1):62–7.
183. Gregory-Roberts EM, Naismith SL, Cullen KM, Hickie. Electroconvulsive therapy-induced persistent retrograde amnesia: could it be minimised by ketamine or other pharmacological approaches? *J Affect Disord*. 2010 Oct;126(1-2):39–45.
184. Andrade C, Singh NM, Thyagarajan S, Nagaraja N, Sanjay Kumar Rao N, Suresh Chandra J. Possible glutamatergic and lipid signalling mechanisms in ECT-induced retrograde amnesia: experimental evidence for involvement of COX-2, and review of literature. *J Psychiatr Res*. 2008;42(10):837–50.
185. Larsen MH, Olesen M, Woldbye DPD, Hay-Schmidt A, Hansen HH, Rønn LCB, et al. Regulation of activity-regulated cytoskeleton protein (*Arp2/3*) mRNA after acute and chronic electroconvulsive stimulation in the rat. *Brain Res*. 2005;1064(1):161–5.
186. Sartorius A, Neumann-Haefelin C, Vollmayr B, Hoehn M, Henn FA. Choline rise in the rat hippocampus induced by electroconvulsive shock treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;53(7):620–3.

187. Sartorius A, Vollmayr B, Neumann-Haefelin C, Ende G, Hoehn M, Henn FA. Specific creatine rise in learned helplessness induced by electroconvulsive shock treatment. *Neuroreport*. 2003;14(17):2199–201.
188. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder. *Drugs*. 2012 Jul;72(10):1313–33.
189. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*. 2007 Aug 28;10(9):1110–5.
190. Kohler SJ, Williams NI, Stanton GB, Cameron JL, Greenough WT. Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(25):10326–31.
191. Rodrigo R, Felipe V. Control of brain glutamine synthesis by NMDA receptors. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2007;12:883–90.
192. MION G, CHANI M, DIRAISON Y. Pharmacologie du récepteur NMDA. *Cah Anesthésiologie*. 2006;54(1):5–18.
193. Lipton SA. Failures and Successes of NMDA Receptor Antagonists: Molecular Basis for the Use of Open-Channel Blockers like Memantine in the Treatment of Acute and Chronic Neurologic Insults. *NeuroRx*. 2004 Jan;1(1):101–10.
194. Yamakura T, Askalany AR, Petrenko AB, Kohno T, Baba H, Sakimura K. The NR3B subunit does not alter the anesthetic sensitivities of recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1687–92.
195. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Anesth Analg*. 2000 Jul;91(1):225–9.
196. Song XJ, Zhao ZQ. Cooperative interaction among the various regulatory sites within the NMDA receptor-channel complex in modulating the evoked responses to noxious thermal stimuli of spinal dorsal horn neurons in the cat. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale*. 1998 May;120(2):257–62.
197. Chen L, Huang L-YM. Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. 1992 [cited 2013 Sep 9]; Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v356/n6369/abs/356521a0.html>
198. Rachline J, Perin-Dureau F, Le Goff A, Neyton J, Paoletti P. The micromolar zinc-binding domain on the NMDA receptor subunit NR2B. *J Neurosci*. 2005;25(2):308–17.
199. Manzerra P, Behrens MM, Canzoniero LM, Wang XQ, Heidinger V, Ichinose T, et al. Zinc induces a Src family kinase-mediated up-regulation of NMDA receptor activity and excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(20):11055–61.
200. Kim T-Y, Hwang J-J, Hwan Yun S, Whan Jung M, Koh J-Y. Augmentation by zinc of NMDA receptor-mediated synaptic responses in CA1 of rat hippocampal slices: Mediation by Src family tyrosine kinases. *Synapse*. 2002;46(2):49–56.
201. Mion G. Kétamine. *EMC - Anesthésie-Réanimation*. 2012 Oct;9(3):1–12.
202. Feliciello A, Cardone L, Garbi C, Ginsberg MD, Varrone S, Rubin CS, et al. Yotiao protein, a ligand for the NMDA receptor, binds and targets cAMP-dependent protein kinase II. *FEBS Lett*. 1999;464(3):174–8.
203. Westphal RS, Tavalin SJ, Lin JW, Alto NM, Fraser ID, Langeberg LK, et al. Regulation of NMDA receptors by an associated phosphatase-kinase signaling complex. *Science*. 1999;285(5424):93–6.
204. Brennan TJ. AMPA/kainate receptor antagonists as novel analgesic agents. *Anesthesiology*. 1998;89(5):1049–51.
205. Hudspith MJ. Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. *Br J Anaesth*. 1997;78(6):731–47.
206. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1108–16.
207. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 Dec;13(6):483–94.
208. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965 Nov;122(5):509–22.
209. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*. 1996 Jan;29(1):2–11.
210. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):151–62.
211. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):385–400.
212. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*. 1990 Aug 21;185(1):1–10.
213. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351–354 %U <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686270>.
214. Aan het Rot M, Zarate CA, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? *Biol Psychiatry*. 2012 Oct;72(7):537–47.
215. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased Levels of Glutamate in Brains from Patients with Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 2007 décembre;62(11):1310–6.
216. Hasler G van der VJ. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 février;64(2):193–200.

217. Chourbaji S, Vogt MA, Fumagalli F, Sohr R, Frasca A, Brandwein C, et al. AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression. *FASEB J*. 2008 Sep 1;22(9):3129–34.
218. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008 Jan;33(1):88–109.
219. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 May;7(5):426–37.
220. Wei H, Dobkin C, Sheikh AM, Malik M, Brown WT, Li X. The therapeutic effect of memantine through the stimulation of synapse formation and dendritic spine maturation in autism and fragile X syndrome. *PLoS One*. 2012;7(5):e36981.
221. Swann JW, Al-Noori S, Jiang M, Lee CL. Spine loss and other dendritic abnormalities in epilepsy. *Hippocampus*. 2000;10(5):617–25.
222. Popoli M, Gennarelli M, Racagni G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. *Bipolar Disord*. 2002 Jun;4(3):166–82.
223. Malenka RC. Long-Term Potentiation--A Decade of Progress? *Science*. 1999 Sep 17;285(5435):1870–4.
224. Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse New York N*. 2001 Dec 1;42(3):151–63.
225. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry*. 2009 Aug;14(8):764–73, 739.
226. Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, Szigeti-Buck K, Sallam NL, Parducz A, et al. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Mar 1;65(5):392–400.
227. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(2):148–58.
228. Bleakman D, Alt A, Witkin JM. AMPA Receptors in the Therapeutic Management of Depression. *CNS Neurol Disord - Drug Targets Former Curr Drug Targets - CNS Neurol Disord*. 2007;6(2):117–26.
229. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):63–77.
230. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008 Mar 6;452(7183):93–7.
231. Amilhon B, Lepicard É, Renoir T, Mongeau R, Popa D, Poirel O, et al. VGLUT3 (vesicular glutamate transporter type 3) contribution to the regulation of serotonergic transmission and anxiety. *J Neurosci*. 2010;30(6):2198–210.
232. El Mestikawy S, Wallén-Mackenzie Å, Fortin GM, Descarries L, Trudeau L-E. From glutamate co-release to vesicular synergy: vesicular glutamate transporters. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(4):204–16.
233. Monti JM. The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness. *Sleep Med Rev*. 2010;14(5):307–17.
234. Soiza-Reilly M, Commons KG. Glutamatergic drive of the dorsal raphe nucleus. *J Chem Neuroanat*. 2011;41(4):247–55.
235. Pralong E, Magistretti P, Stoop R. Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog Neurobiol*. 2002 Jun;67(3):173–202.
236. Robbins TW, Arnsten AFT. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:267–87.
237. Tokita K, Yamaji T, Hashimoto K. Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 Feb;100(4):688–704.
238. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856–64.
239. Li N, Lee B, Liu R-J, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Sci Signal*. 2010;329(5994):959.
240. Li N, Liu R-J, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*. 2011 Apr 15;69(8):754–61.
241. Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, et al. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1774–9.
242. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007;41(12):979–90.
243. Denk MC, Rewerts C, Holsboer F, Erhardt-Lehmann A, Turck CW. Monitoring ketamine treatment response in a depressed patient via peripheral mammalian target of rapamycin activation. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):751–2.
244. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1996 Dec;12(4):217–23.
245. Krystal AD, Weiner RD, Dean MD, Lindahl VH, Tramontozzi LA, Falcone G, et al. Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(1):27–34.

246. Ostroff R, Gonzales M, Sanacora G. Antidepressant effect of ketamine during ECT. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1385–6.
247. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT*. 2010 Sep;26(3):223–7.
248. Wang X, Chen Y, Zhou X, Liu F, Zhang T, Zhang C. Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT*. 2012 Jun;28(2):128–32.
249. Kranaster L, Kammerer-Ciernioch J, Hoyer C, Sartorius A. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2011 Mar [cited 2011 May 19]; Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s00406-011-0205-7>
250. Lunn RJ, Savageau MM, Beatty WW, Gerst JW, Staton RD, Brumback RA. Anesthetics and electroconvulsive therapy seizure duration: implications for therapy from a rat model. *Biol Psychiatry*. 1981 Dec;16(12):1163–75.
251. Reid IC, Stewart CA. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 1997 Oct;6(5):351–9.
252. Gombos Z, Mendonça A, Cottrell GA, Burnham WM. Ketamine and phenobarbital do not reduce the evoked-potential enhancement induced by electroconvulsive shock seizures in the rat. *Neurosci Lett*. 1999 Nov 5;275(1):33–6.
253. Chen AC, Shin KH, Duman RS, Sanacora G. ECS-Induced mossy fiber sprouting and BDNF expression are attenuated by ketamine pretreatment. *J ECT*. 2001 Mar;17(1):27–32.
254. Lamont SR, Stanwell BJ, Hill R, Reid IC, Stewart CA. Ketamine pre-treatment dissociates the effects of electroconvulsive stimulation on mossy fibre sprouting and cellular proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res*. 2005 Aug 16;1053(1-2):27–32.
255. Duman RS, Li N, Liu R-J, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):35–41.
256. McDaniel WW. Ketamine associated with improved memory function after ECT. *J ECT*. 2004 Dec;20(4):275.
257. Goforth HW, Holsinger T. Rapid relief of severe major depressive disorder by use of preoperative ketamine and electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2007 Mar;23(1):23–5.
258. McDaniel WW, Sahota AK, Vyas BV, Laguerta N, Hategan L, Oswald J. Ketamine appears associated with better word recall than etomidate after a course of 6 electroconvulsive therapies. *J ECT*. 2006 Jun;22(2):103–6.
259. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT*. 2012;28(3):157–61.
260. Loo CK, Katalinic N, Garfield JBB, Sainsbury K, Hadzi-Pavlovic D, MacPherson R. Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: A randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2012 Dec 15;142(1-3):233–40.
261. Squire LR, Wetzel CD, Slater PC. Memory complaint after electroconvulsive therapy: assessment with a new self-rating instrument. *Biol Psychiatry*. 1979 Oct;14(5):791–801.
262. Brakemeier E-L, Berman R, Prudic J, Zwillenberg K, Sackeim HA. Self-evaluation of the cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2011 Mar;27(1):59–66.
263. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc*. 1982 Feb;21 (Pt 1):1–16.
264. Wallace JC, Kass SJ, Stanny CJ. The cognitive failures questionnaire revisited: dimensions and correlates. *J Gen Psychol*. 2002 Jul;129(3):238–56.
265. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998 Jan;88(1):82–8.
266. Loo CK, Mahon M, Katalinic N, Lyndon B, Hadzi-Pavlovic D. Predictors of response to ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Oct 18 [cited 2011 Mar 24]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961620>
267. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (*Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings*). *CNS Neurosci Ther*. 2013 Jun;19(6):370–80.
268. Fournet V, de Lavilléon G, Schweitzer A, Giros B, Andrieux A, Martres M-P. Both chronic treatments by epothilone D and fluoxetine increase the short-term memory and differentially alter the mood status of STOP/MAP6 KO mice. *J Neurochem*. 2012 Dec;123(6):982–96.
269. Fournet V, Schweitzer A, Chevarin C, Deloulme J-C, Hamon M, Giros B, et al. The deletion of STOP/MAP6 protein in mice triggers highly altered mood and impaired cognitive performances. *J Neurochem*. 2012 Apr;121(1):99–114.

ANNEXES

ANNEXE 1 : INFORMATIONS SUR L'ECT ET L'ANESTHÉSIE



POLE EST
SECTEUR 69G10
Service du Pr D'AMATO

FOR-OPC-044/V02

L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a demandé de venir consulter auprès du service ECT-rTMS du Professeur d'Amato pour vous soigner par électroconvulsivothérapie (ECT).

Vous allez alors bénéficier, si vous êtes d'accord, de ce traitement pour vous aider à combattre vos symptômes dépressifs.

Permettez-nous alors de vous décrire le plus fidèlement possible, ce traitement un peu compliqué ou effrayant au premier abord.

Ce traitement est aussi parfois appelé sismothérapie ou sismo et autrefois «*»* électrochoc «*»*. Cette thérapeutique et sa technique d'administration bénéficient d'une très longue expérience et se sont considérablement améliorées depuis le début (1938).

En l'état actuel des connaissances scientifiques, l'ElectroConvulsivoThérapie ou ECT est un traitement sérieux et éprouvé. C'est la thérapeutique la plus sûre, la plus rapide et la plus efficace des formes graves de dépression.

QUI SOMMES-NOUS ?

Le service ECT-rTMS (Unité de sismothérapie) est spécialisé dans le traitement de la dépression au moyen de thérapeutiques biologiques non médicamenteuses et dépend du service hospitalo-Universitaire de Psychiatrie adulte du Pr J. Dalery. Il profite de l'expérience de médecins psychiatres formés dans les hôpitaux psychiatriques et universitaires lyonnais. Comme le reste du service, cette unité a également un rôle de formation et de recherche.

Il réalise depuis son ouverture des ECT pour le bien-être des patients de la région Rhône-Alpes et possède une grande expérience de ce type de traitement.

En 1997, le service s'est encore modernisé. Il respecte les dernières normes strictes de sécurité médicale imposées par la loi.

QU'EST-CE QUE C'EST ?

Il s'agit d'un traitement utilisant comme agent thérapeutique un courant électrique de faible intensité agissant au niveau du cerveau. Une petite impulsion produit une crise épileptique thérapeutique qui se propage à tout le cerveau, en particulier aux parties du cerveau qui contrôlent l'humeur, l'appétit et le sommeil. On suppose que l'ECT corrige les anomalies biochimiques qui causent la dépression sévère. Mais son mode d'action intime demeure encore inconnu à ce jour.

Ce traitement est proposé principalement pour soigner certaines formes de dépressions, mais également d'autres maladies psychiatriques. Il peut être proposé en première intention ou après échec d'autres traitements. Il peut être utilisé ponctuellement pour le traitement d'un épisode aigu, ou de façon répétée et

espacé pour prévenir les rechutes (ECT d'entretien). Dans ce cas, les séances pourront être réalisées en externe et le rythme des séances sera progressivement écarté en fonction de la stabilité de votre état clinique. Nous savons que l'ECT est efficace : les études scientifiques ont montré que l'ECT réalisée de manière optimale procure une amélioration rapide et importante de l'état de santé mentale de 80 % des patients. Par ailleurs (et contrairement à ce qu'affirme la rumeur) de très nombreuses études scientifiques réalisées depuis les débuts de cette thérapie, ne montrent aucune altération biologique et anatomique des structures cérébrales du fait de l'ECT.

COMMENT CELA SE PASSE-T-IL ?

L'ECT consiste en une série de séances. Le nombre nécessaire pour traiter avec succès une dépression sévère varie de 6 à 12 (mais parfois moins ou dans certain cas beaucoup plus). Les traitements sont habituellement administrés dans notre service par un médecin psychiatre compétent au rythme de deux par semaine.

L'administration du traitement cause aussi de manière secondaire des secousses musculaires. En conséquence une anesthésie est obligatoire. Vous serez donc à jeun le jour de l'ECT.

Un médecin anesthésiste réanimateur pratique donc à chaque ECT une anesthésie de très courte durée : moins de cinq minutes. C'est le temps nécessaire à la mise en place des électrodes puis à l'administration de l'impulsion électrique.

Une infirmière formée vous assistera pendant toute la durée de la séance, c'est à dire, pour la préparation avant l'ECT, pendant l'ECT, puis pendant la phase de réveil.

La préparation avant l'ECT est la suivante :

- Pose d'un cathéter veineux court sur le bras afin de permettre l'administration des produits anesthésiques.
- Pose sur l'autre bras, d'un brassard pour l'enregistrement de la tension artérielle avant, pendant et après l'ECT.
- Pose d'un saturomètre sur l'index pour mesurer le taux d'oxygène dans le sang.
- Pose sur la poitrine, éventuellement, d'électrodes pour l'enregistrement du rythme cardiaque.

Quand tout est branché, l'appareil à ECT est vérifié une toute dernière fois, pour s'assurer qu'il est correctement réglé pour vous.

Ensuite, les produits anesthésiants de courte durée sont injectés pour vous endormir pendant 5 minutes maximum. Quand vous êtes endormi(e), on vous injecte alors un deuxième médicament pour relâcher vos muscles, ce qui annule quasiment les contractions musculaires juste après l'impulsion d'ECT (Cela peut vous donner une impression de léger engourdissement musculaire au réveil qui disparaîtra dans les minutes suivantes).

Une fois anesthésié, on vous applique le traitement proprement dit. Vous ne sentirez pas la contraction musculaire résiduelle. Le traitement n'est donc pas douloureux.

Dès la fin de la crise convulsive thérapeutique, vous serez surveillé par l'équipe médico-infirmière au moyen d'appareils performants, jusqu'à votre réveil. Surveillance du pouls, de la tension artérielle et de la saturation en oxygène pendant une demi-heure environ. Ensuite, l'infirmière vous orientera vers une autre salle (salle de repos) ou vous serez allongé encore pendant une demi-heure minimum afin de récupérer complètement de l'anesthésie.

Quand vous vous réveillerez, vous pouvez présenter un certain degré de confusion : c'est en partie dû à l'anesthésie et en partie dû au traitement. Habituellement, la confusion disparaît en moins d'une heure.

Vous quitterez l'unité de sismothérapie environ une heure et demi après votre séance d'ECT, pour retourner dans votre unité d'hospitalisation (accompagné de votre infirmière). Le retour à domicile (si tel est le cas), se fera environ six heures après votre séance d'ECT après signature de votre autorisation de sortie délivrée par le médecin du service dont vous dépendez.

QU'EST CE QUE JE RISQUE ALORS ?

Comme toute thérapeutique, l'ECT comporte, à côté des avantages, des inconvénients, parfois des incidents et exceptionnellement des accidents. Grâce aux précautions prises, les risques encourus sont exceptionnels.

Les risques de toute anesthésie générale de courte durée peuvent être observés (en particulier allergie à certains produits, complication cardio-respiratoires, voire décès). La consultation pré anesthésique a pour but de limiter ces risques.

Chez les personnes atteintes de maladie cardiaque, l'anesthésie nécessite des précautions supplémentaires. Le contrôle de la fonction cardiaque et d'autres précautions seront mises en œuvre pour garantir la sécurité du traitement. Ce qui explique aussi la présence obligatoire d'un médecin anesthésiste réanimateur à vos côtés pour une sécurité optimale du soin.

De très rares lésions dentaires, neurologiques, traumatiques (luxation, voire fracture) ont été enregistrées.

Les autres effets secondaires, comme des nausées ou des maux de tête le jour du traitement durent quelques heures au plus et sont relativement rares. Vous serez habituellement soulagé par un traitement approprié, si nécessaire.

Chez certains patients, des troubles transitoires de la mémoire à court terme peuvent survenir. Ces troubles disparaîtront le plus souvent en quelques jours ou quelques semaines après la cure ECT. Il est dû également à la disparition de la dépression et du vécu douloureux de celle-ci.

RECOMMANDATIONS APRÈS LA SÉANCE

Pendant les 24 h qui suivront votre anesthésie :

- Pas de consommation d'alcool,
- PAS DE CONDUITE DE VÉHICULE,
- Vous ne devez prendre aucune décision importante (signature de documents).

EN CAS DE TRAITEMENT AMBULATOIRE

(personne venant de son domicile et retournant chez elle après la séance)

- Venir à jeun (ni boisson, ni aliments) depuis 6 heures
- Rentrer accompagné (ne pas conduire son propre véhicule)
- Pouvoir être entouré à votre retour à domicile par un de vos proches.

Nous vous remercions de votre attention et d'avoir pris connaissance de cette présentation de l'électroconvulsivothérapie.

Dr POULET

(Médecin responsable de l'unité ECT-rTMS)

INFORMATIONS MÉDICALES SUR L'ANESTHÉSIE

Ce document est destiné à vous informer sur l'anesthésie, ses avantages et ses risques. Nous vous demandons de le lire attentivement, afin de pouvoir donner votre consentement à la procédure anesthésique qui vous sera proposée par le médecin anesthésiste réanimateur. Vous pourrez également poser des questions à ce médecin sur cette procédure. Pour les questions relatives à l'acte qui motive l'anesthésie, il appartient au spécialiste qui réalisera l'acte d'y répondre.

QU'EST-CE QUE L'ANESTHÉSIE ?

L'anesthésie est un ensemble de techniques qui permet la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical en supprimant ou en atténuant la sensation douloureuse. Il existe deux grands types d'anesthésie : l'anesthésie générale et l'anesthésie loco-régionale.

– L'anesthésie générale : C'est un état comparable au sommeil, produit par l'injection de médicaments par voie intraveineuse et/ou par la respiration de gaz anesthésiques. Certains actes peuvent être réalisés sous sédation qui est une forme d'anesthésie générale peu profonde.

– L'anesthésie loco-régionale : Elle permet, par différentes techniques, de n'insensibiliser que la partie du corps sur laquelle portera l'opération.

Toute anesthésie, générale ou loco-régionale, réalisée pour un acte non urgent, nécessite une consultation du spécialiste en anesthésie-réanimation, au moins 48 heures à l'avance, et une visite pré anesthésique la veille ou quelques heures avant l'anesthésie selon les modalités d'hospitalisation. Au cours de la consultation et de la visite, vous êtes invitée à poser les questions que vous jugerez utiles à votre information. Le choix du type d'anesthésie sera déterminé en fonction de l'acte prévu, de votre état de santé et du résultat des examens complémentaires éventuellement prescrits.

Le choix final relève de la décision et de la responsabilité du médecin anesthésiste réanimateur qui pratiquera l'anesthésie.

QUELLE SERA LA SURVEILLANCE PENDANT L'ANESTHÉSIE ET LE RÉVEIL ?

L'anesthésie, quel que soit son type, se déroule dans une salle équipée d'un matériel adéquat adapté à votre cas et régulièrement vérifié. En fin d'intervention, vous serez conduite dans une salle de surveillance post-interventionnelle pour y être surveillée de manière continue avant de regagner votre chambre ou de quitter l'établissement. Durant l'anesthésie et votre passage en salle de surveillance post-interventionnelle, vous serez placée sous la responsabilité d'un médecin anesthésiste réanimateur assisté par un personnel infirmier.

QUELS SONT LES RISQUES DE L'ANESTHÉSIE ?

Tout acte médical, même conduit avec compétence et dans le respect des données acquises de la science, comporte un risque. Les conditions actuelles de surveillance de l'anesthésie et de la

période du réveil permettent de dépister rapidement les anomalies et de les traiter. Pour cela il est important de faire part au médecin anesthésiste réanimateur et au personnel infirmier chargé de la surveillance, de tous les maux que vous pourriez ressentir au cours ou après une anesthésie.

QUELS SONT LES INCONVÉNIENTS ET LES RISQUES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE ?

Les nausées et les vomissements au réveil sont devenus rares avec les nouvelles techniques et les nouveaux médicaments. Les accidents liés au passage d'aliments dans les poumons lors de vomissement sont très rares si les consignes de jeûne sont bien respectées.

L'introduction d'un tube dans la trachée (intubation) ou dans la gorge (masque laryngé) pour assurer la respiration pendant l'anesthésie peut provoquer des maux de gorge ou un enrouement passager.

Des traumatismes dentaires sont également possibles. C'est pourquoi il est important que vous signaliez tout appareil ou toute fragilité dentaire particulière.

Une rougeur douloureuse au niveau de la veine dans laquelle les produits ont été injectés peut s'observer. Elle disparaît en quelques jours.

Des troubles passagers de la mémoire ou une baisse passagère des facultés de concentration peuvent survenir dans les heures suivant l'anesthésie.

Des complications imprévisibles comportant un risque vital comme une allergie grave, un arrêt cardiaque, une asphyxie sont extrêmement rares. Pour donner un ordre de grandeur, une complication sérieuse ne survient que sur des centaines de milliers d'anesthésies.

ORGANISATION DU SERVICE D'ANESTHÉSIE

Pour une meilleure organisation des soins et pour augmenter la sécurité, les anesthésistes réanimateurs travaillent en équipe. Le médecin qui pratique l'anesthésie n'est pas obligatoirement le même que celui que vous avez rencontré en consultation préanesthésique. Néanmoins, l'anesthésiste réanimateur consultant a pris la précaution de transmettre votre dossier à son confrère qui vous prend en charge. De même, au cours de la période post-opératoire, vous pourrez être amenée à rencontrer d'autres membres de l'équipe d'anesthésie réanimation.

ANNEXE 2 : INFORMATIONS SUR LE PROTOCOLE

INFORMATION SUR L'ÉTUDE

Titre : Essai thérapeutique sur l'efficacité de l'adjonction de kétamine lors de l'anesthésie dans la réalisation d'un traitement par électroconvulsivothérapie chez des patients souffrant d'épisode dépressif majeur.

Investigateur principal : *Docteur Emmanuel POULET*

Promoteur : *CH Le Vinatier*

95 Boulevard Pinel

69 677 BRON CEDEX

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations, de réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

But de l'étude

Cette recherche a pour but d'étudier l'effet, sur l'efficacité et les effets secondaires, de l'adjonction de kétamine au moment de l'anesthésie nécessaire au traitement par électroconvulsivothérapie qui vous a été prescrit. Il est attendu une amélioration de l'efficacité du traitement par électroconvulsivothérapie (diminution du nombre de séances nécessaires à l'obtention de la disparition des symptômes de la dépression) dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs. Cette stratégie de traitement pourrait également permettre d'avoir une diminution des effets secondaires du traitement par ECT.

Nous vous proposons donc de lire ce formulaire d'information pour connaître plus en détail les modalités de cette étude.

Déroulement de l'étude

Avant de participer à cette étude, un examen médical vous sera pratiqué afin de vérifier que vous remplissez bien les conditions d'inclusion. Les femmes enceintes, les mineurs et les majeurs protégés ne pourront pas participer à cette étude.

Ensuite, selon un tirage au sort, vous bénéficierez alors, au moment de la séance d'ECT soit d'une anesthésie associant de la kétamine au propofol (molécule habituellement utilisée pour l'endormissement lors de ce soin) soit d'une anesthésie par propofol avec du placebo (substance sans activité médicamenteuse).

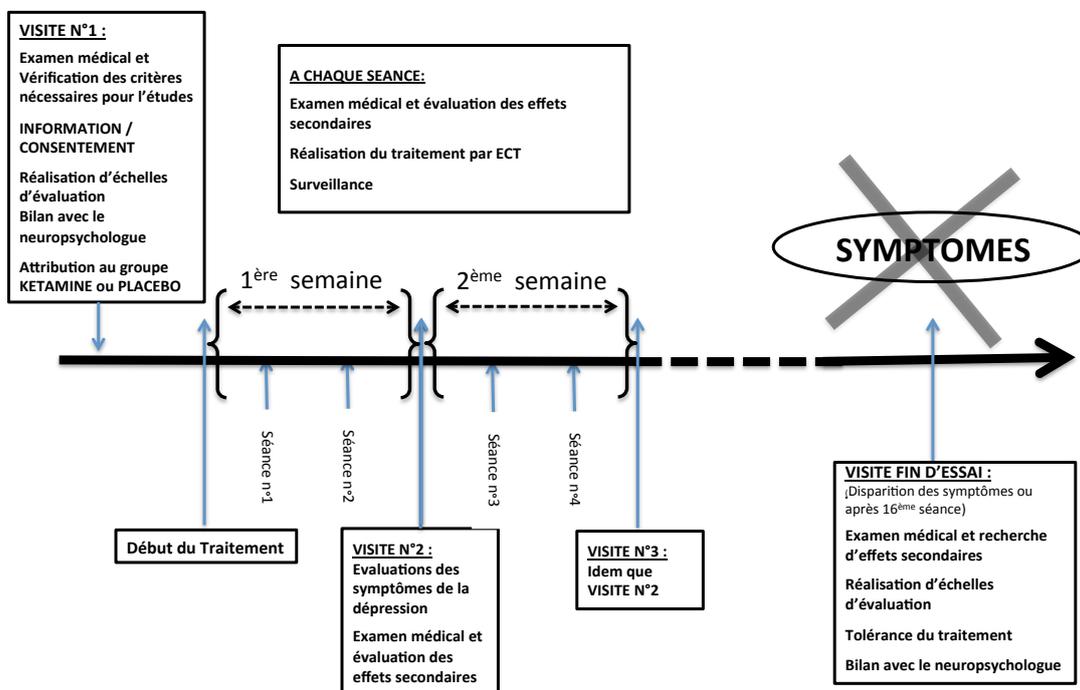
Le reste du traitement par électro-convulsivothérapie se déroulera selon les recommandations de Bonne Pratique dont vous avez été au préalable informé lorsque l'on vous a proposé ce soin. La fréquence des séances sera de 2 séances/semaine.

Lors de chaque séance d'ECT une évaluation de votre état clinique sera effectuée grâce à un entretien recherchant notamment les effets secondaires possibles et par la surveillance de la tension, du rythme du cœur...

Chaque semaine, après la deuxième séance de la semaine, un entretien d'évaluation aura lieu. Lors de celui-ci vous passerez différentes évaluations sous forme de questionnaires ou d'échelles à compléter. Ces évaluations auront pour but de mesurer l'intensité des symptômes de votre dépression et la tolérance du traitement réalisé.

L'un des objectifs de cette étude étant d'évaluer spécifiquement les bénéfices attendus sur les fonctions cognitives, comme par exemple la mémoire des faits passés et des événements récents. Pour ceci, vous serez invité à participer à deux bilans avec un neuropsychologue. Le premier bilan, avant le traitement, permettra d'évaluer de façon globale celles-ci. À la fin du traitement, un deuxième bilan sera réalisé pour évaluer l'impact de cette stratégie de soins sur la mémoire et les autres fonctions cognitives.

La fin de cette étude est définie par la fin des soins par ECT, c'est à dire lorsque les symptômes auront disparu ou si le soin par ECT est jugé inefficace après 16 séances.



Période d'exclusion

À la suite de votre participation dans notre étude, vous ne pourrez être inclus dans une étude biomédicale pour une durée de 48 heures.

Frais médicaux

Conformément à la réglementation en vigueur, tous les participants devront être affiliés à un régime de sécurité sociale. Votre collaboration à ce protocole de recherche biomédicale n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

Bénéfices potentiels

Les bénéfices que vous pouvez attendre de cette étude sont :

- une diminution du nombre de séances nécessaires pour obtenir une diminution, voire une disparition de leurs symptômes cliniques
- une diminution des troubles de la mémoire observés lors du traitement par ECT.

Risques potentiels et événements indésirables

Les risques prévisibles avec l'adjonction de kétamine sont principalement l'apparition de symptômes hallucinatoires au réveil. On peut raisonnablement envisager que ce risque soit diminué du fait que les doses de kétamine utilisées pour cet essai sont plus faibles que celle normalement utilisée pour les anesthésies. Ces symptômes lorsqu'ils sont présents sont transitoires et disparaissent généralement assez bien avec un traitement par benzodiazépine.

Il peut exister également un risque d'augmentation de la tension artérielle et d'accélération du rythme cardiaque. Ces effets cèdent généralement rapidement grâce à un traitement adapté (antihypertenseurs ou benzodiazépines).

Conduite à tenir par l'investigateur en cas d'événement grave

En cas de survenue d'un événement indésirable grave – accident au cours du déplacement du participant ou autre – l'investigateur doit compléter le formulaire d'événement indésirable grave (dans les 24 heures) et doit informer immédiatement le promoteur par fax : 04.37.91.55.49. (Mme Lydie Sartelet, Secrétariat de la Recherche)

Compensation financière

Il n'y a pas de compensation financière prévue dans le cadre de ce protocole.

Législation – Confidentialité

Conformément à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, ce projet de recherche a été étudié par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI qui a émis un avis favorable à sa réalisation le xx/xx/xxxx.

Un contrat d'assurance a été souscrit par le promoteur de l'essai, « Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 Boulevard Pinel, 69 677 Bron cedex » auprès de la compagnie : SHAM, 18 rue E Rochet, 69 372 Lyon cedex 08 n ° du contrat 107.056 pour couvrir les risques liés à cette recherche.

Toute information vous concernant recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle. Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. À l'exception de ces personnes – qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical –, votre anonymat sera préservé.

La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. S'agissant de données nominatives, vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès des responsables de l'étude et, en ce qui concerne les informations de nature médicale, ce droit est exercé par l'intermédiaire du Docteur Emmanuel POULET conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades) les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, le Dr POULET, tél : 04 37 91 51 00.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint. Ce consentement nous permettra d'utiliser vos résultats dans notre étude.

Nom et prénom du patient :

Nom de l'investigateur :

Date : / /

Date : / /

Signature précédée de la mention « Lu et compris » : Signature :

Document réalisé en 2 exemplaires originaux (dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, et un autre remis à la personne donnant son consentement).

ANNEXE 3 : ÉCHELLES D'ÉVALUATIONS UTILISÉES

ÉCHELLE DE DÉPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE

CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

- | | |
|---|---|
| 0 | Pas de tristesse. |
| 1 | |
| 2 | Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté. |
| 3 | |
| 4 | Paraît triste et malheureux la plupart du temps. |
| 5 | |
| 6 | Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé. |

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- | | |
|---|--|
| 0 | Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances. |
| 1 | |
| 2 | Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté. |
| 3 | |
| 4 | Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures |
| 5 | |
| 6 | Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations. |

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

- | | |
|---|--|
| 0 | Calme. Tension intérieure seulement passagère. |
| 1 | |
| 2 | Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini. |
| 3 | |
| 4 | Sentiments continus de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté. |
| 5 | |
| 6 | Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante. |

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- | | |
|---|--|
| 0 | Dort comme d'habitude. |
| 1 | |
| 2 | Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité. |
| 3 | |
| 4 | Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures. |
| 5 | |
| 6 | Moins de deux ou trois heures de sommeil. |

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.

Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 0 | Appétit normal ou augmenté. |
| 1 | |
| 2 | Appétit légèrement réduit. |
| 3 | |
| 4 | Pas d'appétit. Nourriture sans goût. |
| 5 | |
| 6 | Ne mange que si on le persuade. |

6 – Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- | | |
|---|--|
| 0 | Pas de difficultés de concentration. |
| 1 | |
| 2 | Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées. |
| 3 | |
| 4 | Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation. |
| 5 | |
| 6 | Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté. |

7– Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- | | |
|---|---|
| 0 | Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur. |
| 1 | |
| 2 | Difficultés à commencer des activités. |
| 3 | |
| 4 | Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort. |
| 5 | |
| 6 | Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide. |

8– Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- | | |
|---|--|
| 0 | Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens. |
| 1 | |
| 2 | Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels. |
| 3 | |
| 4 | Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances. |
| 5 | |
| 6 | Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis. |

9– Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- | | |
|---|---|
| 0 | Pas de pensée pessimiste. |
| 1 | |
| 2 | Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation. |
| 3 | |
| 4 | Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur. |
| 5 | |
| 6 | Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables. |

10 – Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- | | |
|---|--|
| 0 | Jouit de la vie ou la prend comme elle vient. |
| 1 | |
| 2 | Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères. |
| 3 | |
| 4 | Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis. |
| 5 | |
| 6 | Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide. |

ÉCHELLE HDRS

CONSIGNES : La cotation sera basée sur l'entretien clinique. Pour chaque rubrique, noter dans la case la cotation qui caractérise le mieux l'état du patient.

1- HUMEUR DÉPRESSIVE : (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).

0. Absent.
1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression
 faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.
4. Le sujet ne communique PRATIQUÉMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2- SENTIMENTS DE CULPABILITÉ :

0. Absent.
1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions
condamnables.
3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3 SUICIDE :

0. Absent.
1. À l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
3. Idées ou geste de suicide.
4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

4 INSOMNIE DU DÉBUT DE LA NUIT :

0. Pas de difficulté à s'endormir.
1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.
2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5 INSOMNIE DU MILIEU DE LA NUIT :

0. Pas de difficulté.
1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

6 INSOMNIE DU MATIN :

- 0. Pas de difficulté.
- 1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2. Incapable de se rendormir s'il se lève.

7 TRAVAIL ET ACTIVITÉS :

- 0. Pas de difficulté.
- 1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente – ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
- 3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. À l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités – aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
- 4. À arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. À l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8 RALENTISSEMENT :

(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la concentration ; baisse de l'activité motrice).

- 0. Langage et pensée normaux.
- 1. Léger ralentissement à l'entretien.
- 2. Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3. Entretien difficile.
- 4. Stupeur.

9 AGITATION :

- 0. Aucune.
- 1. Crispations, secousses musculaires.
- 2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4. Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10 ANXIÉTÉ PSYCHIQUE :

- 0. Aucun trouble.
- 1. Tension subjective et irritabilité.
- 2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

11 ANXIÉTÉ SOMATIQUE :

Concomitants physiques de l'anxiété tels que : Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), Cardio-vasculaires (palpitations, céphalées), Respiratoires (hyperventilation, soupirs), Pollakiurie, Transpiration

- 0. Absente.
- 1. Discrète.
- 2. Moyenne.
- 3. Grave.
- 4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12 SYMPTÔMES SOMATIQUES GASTRO-INTESTINAUX :

- 0. Aucun.
- 1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières.
Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2. À des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel.
Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

13 SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX :

- 0. Aucun.
- 1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
- 2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

14 SYMPTÔMES GÉNITAUX : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.

- 0. Absents.
- 1. Légers.
- 2. Graves.

15 HYPOCONDRIE :

- 0. Absente.
- 1. Attention concentrée sur son propre corps.
- 2. Préoccupations sur sa santé.
- 3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
- 4. Idées délirantes hypochondriques.

16 PERTE DE POIDS : (coter soit A, soit B)

A. (D'après les dires du malade).

- 0. Pas de perte de poids.
- 1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

- 0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

17 PRISE DE CONSCIENCE :

- 0. Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1. Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, ect.
- 2. Nie qu'il est malade.

TOTAL DES 17 PREMIERS ITEMS

18- VARIATIONS DANS LA JOURNÉE :

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il N'Y A PAS de variations diurnes, indiquer : aucune.

Aucune ; Plus marqués le matin ; Plus marqués l'après-midi.

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation. Indiquer « Aucune » s'il n'y a pas de variation.

0. Aucune.

1. Légère.

2. Importante.

Inscrire dans la case la note de l'item 18 B.

19- DÉPERSONNALISATION ET DÉRÉALISATION :

(par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation).

0. Absente.

1. Légère.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Entraînant une incapacité fonctionnelle.

20- SYMPTÔMES DÉLIRANTS : (persécutifs)

0. Aucun.

1. Soupçonneux.

2. Idées de référence.

3. Idées délirantes de référence et de persécution.

21- SYMPTÔMES OBSESSIONNELS ET COMPULSIONNELS :

0. Absents.

1. Légers.

2. Graves.

TOTAL DES 21 ITEMS

The Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent, Cooper, FitzGerald & Parkes, 1982)

Les questions suivantes portent sur des erreurs mineures que tout le monde fait de temps à autre, mais dont certaines peuvent apparaître plus souvent que d'autres. Nous voulons savoir combien de fois ces choses se sont produites au cours des 6 derniers mois. Vous devez encrer la réponse appropriée.

Vous arrive-t-il...	Très fréquemment	Assez fréquemment	Occasionnellement	Très rarement	Jamais
1. ... de lire quelque chose et de trouver que vous n'étiez pas concentré sur ce sujet et devoir le relire ?	4	3	2	1	0
2. ... d'oublier pourquoi vous aviez changé de pièce à votre domicile?	4	3	2	1	0
3. ... de ne pas remarquer des panneaux de signalisation sur la route ?	4	3	2	1	0
4. ... de confondre votre droite et votre gauche lorsque l'on vous dirige ?	4	3	2	1	0
5. ... de heurter des gens dans la rue ?	4	3	2	1	0
6. ... d'oublier que vous avez éteint une lumière, les plaques de cuissons ou de verrouillé la porte ?	4	3	2	1	0
7. ... de ne pas vous rappeler des noms des gens lorsque vous les rencontraient ?	4	3	2	1	0
8. ... de dire quelque chose et de vous rendre compte par la suite que cela pourrait être considéré comme insultant ?	4	3	2	1	0
9. ... de ne pas entendre les gens vous parler quand vous faites quelque chose d'autre ?	4	3	2	1	0
10. ... de perdre votre sang-froid et de le regretter ?	4	3	2	1	0
11. ... de laisser des lettres importantes sans réponse pendant plusieurs jours ?	4	3	2	1	0
12. ... d'oublier de quel côté tourner sur une route que vous connaissez bien, mais utilisez rarement?	4	3	2	1	0
13. ... de ne pas trouver dans un supermarché ce que vous vouliez (bien qu'il y soit) ?	4	3	2	1	0

Vous arrive-t-il...		Très fréquemment	Assez fréquemment	Occasion- nellement	Très rarement	Jamais
14.	... de vous demander soudainement si vous aviez correctement utilisé un mot?	4	3	2	1	0
15.	... d'avoir des difficultés à vous décider ?	4	3	2	1	0
16.	... d'oublier des rendez-vous ?	4	3	2	1	0
17.	... d'oublier où vous mettez quelque chose comme un journal ou un livre?	4	3	2	1	0
18.	... accidentellement de jeter la chose que vous vouliez garder et garder ce que vous vouliez jeter – par exemple de jeter la boîte des allumettes et garder les allumettes utilisés dans votre poche ?	4	3	2	1	0
19.	... de rêvasser alors vous devriez être en train d'écouter ?	4	3	2	1	0
20.	... d'oublier les noms des gens ?	4	3	2	1	0
21.	... de commencer à faire une chose à la maison et de vous laisser distraire et commence à faire autre chose (involontairement) ?	4	3	2	1	0
22.	... de ne pas arriver à vous souvenir de quelque chose alors que vous l'aviez « sur le bout de la langue » ?	4	3	2	1	0
23.	... d'oublier ce que vous étiez venu acheter dans un magasin ?	4	3	2	1	0
24.	... de laisser tomber des choses ?	4	3	2	1	0
25.	... de ne pas pouvoir trouver quoi dire?	4	3	2	1	0

Squire Subjective Memory Questionnaire

En comparant par rapport à mes capacités avant d'être malade et traité par ECT :

1. Ma capacité à retrouver et me remémorer le nom de personnes ou des souvenirs que je sais connaître est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

2. Mes parents et connaissances jugent que ma mémoire actuelle est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

3. Ma capacité à me souvenir de chose quand j'essaye vraiment est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

4. Ma capacité à retenir des choses que j'ai apprises est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

5. Si l'on m'interrogeait sur ce questionnaire dans un mois, ma capacité à me souvenir des items de celui-ci serait...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

6. La tendance à avoir quelque chose que je savais « sur le bout de ma langue », mais ne pas arriver à le retrouver est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

7. Ma capacité à se rappeler ce qui s'est passé il y a longtemps est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

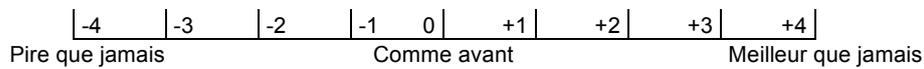
8. Ma capacité à se souvenir des noms et des visages des gens que je rencontre est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

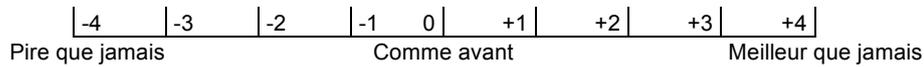
9. Ma capacité à me rappeler ce que je faisais avant de m'être changé les idées pendant quelques minutes est...

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant			Meilleur que jamais		

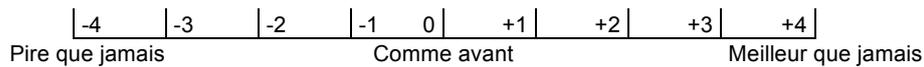
10. Ma capacité à me souvenir de choses qui se sont produites il y a plus d'un an est...



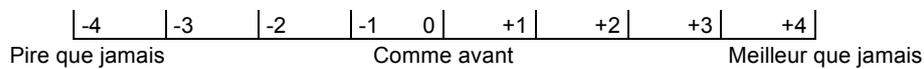
11. Ma capacité de me rappeler ce que je lis ou regarde à la télévision est...



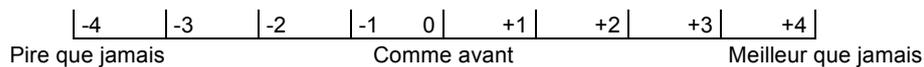
12. Ma capacité à me rappeler ce qui s'est passé pendant mon enfance est...



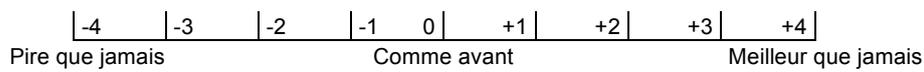
13. Ma capacité à savoir si les choses auxquels je suis attentif vont me rester en mémoire est...



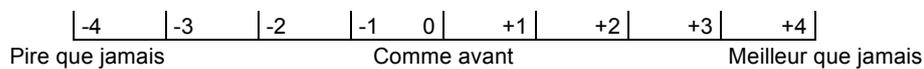
14. Ma capacité à donner du sens à ce que les gens m'expliquent est...



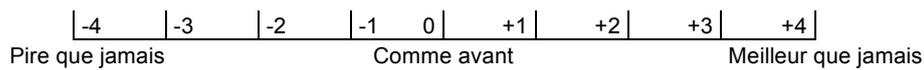
15. Ma capacité à me remémorer ce qu'il s'est passé il y a quelques minutes est...



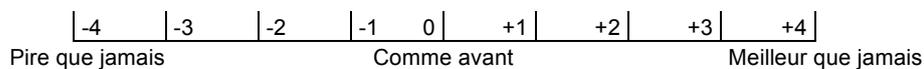
16. Ma capacité à prêter attention à ce qui se passe autour de moi est...



17. Ma capacité générale à être attentif à ce qui se passe autour de moi est...



18. Ma capacité à suivre ce que disent les gens est...*



ÉCHELLES VISUELLES ANALOGIQUES D'ÉVALUATION DES EFFETS PSYCHODYSLÉPTIQUES

Mon corps ou une partie de mon corps semblait changer de forme ou de position :

Ce qui m'entourait semblait changer de taille ou de forme :

Le temps qui s'écoulait était différent :

J'avais des perceptions déréelles :

J'avais du mal à contrôler ma pensée

L'intensité des couleurs changeait :

L'intensité des sons changeait :

J'entendais des voix et des sons irréels :

J'avais l'idée que les événements, les objets ou des personnes avaient un sens qui m'était spécifique :

J'avais des idées de persécution ou je croyais que des personnes m'en voulaient :

Je me sentais tendu :

Je me sentais somnolent :

Je me sentais anxieux :

IMPRESSIONS CLINIQUES GLOBALES (CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS) CGI

NOM :

PRÉNOM :

SEXE : AGE : DATE :

EXAMINATEUR :

INSTRUCTIONS : Compléter l'item (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

1. Gravité de la maladie En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, **quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?**

- 0. non évalué
- 1. normal, pas du tout malade
- 2. à la limite
- 3. légèrement malade
- 4. modérément malade
- 5. manifestement malade
- 6. gravement malade
- 7. parmi les patients les plus malades

2. Amélioration globale Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0. non évalué
- 1. très fortement amélioré
- 2. fortement amélioré
- 3. légèrement amélioré
- 4. pas de changement
- 5. légèrement aggravé
- 6. fortement aggravé
- 7. très fortement aggravé

3. Index thérapeutique Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection. Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme « modéré » et les effets secondaires sont jugés comme « n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient » entourez 06.

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important – amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	01	02	03	04
Modéré – amélioration nette : disparition partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime – très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	09	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16
Non évalué = 00				

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)
TRADUIT EN MINI MENTAL SCORE (MMS)**

Ce test ne permet pas de faire un diagnostic étiologique. Il explore les fonctions cognitives.

Test	Question ou instruction	cotation	Nombre maximum de points	
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : - année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5	
Orientation dans l'espace	Demander : - nom du cabinet - de la ville - du département - de la région - étage	1 point par bonne réponse	5	
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clef, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3	
Soustraction de 7 ----- Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5	Retenir uniquement le meilleur des deux score
	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5	
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clef, ballon)	1 point par mot	3	
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2	
Répéter une phrase	Répéter la phrase « Pas de MAIS, de SI, ni de ET »	1 point si la réponse est entièrement correcte	1	
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3	
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit « fermez les yeux » et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1	
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1	
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1	
TOTAL maximum 30 points				

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à

- 19** pour les patients ayant bénéficié de **0 à 4** ans de scolarité ;
- 23** pour les patients ayant bénéficié de **5 à 8** ans de scolarité ;
- 27** pour les patients ayant bénéficié de **9 à 12** ans de scolarité ;
- 29** pour les patients ayant le **baccalauréat**.

CONSIGNES DE PASSATION DU MMS

A – ORIENTATION

1 – Orientation dans le temps

Question : « Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? »

- Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :
 - En quelle année sommes-nous ?
 - En quelle saison ?
 - Quel mois ?
 - Quel jour du mois ?
 - Quel jour de la semaine ?
- Pour ces items, seules les réponses exactes sont prises en compte. Cependant, lors de changements de saison ou de mois, permettre au sujet de corriger une réponse erronée en lui demandant : « Êtes-vous sûr ? ». Si le sujet donne 2 réponses (lundi ou mardi), lui demander de choisir et ne tenir compte que de la réponse définitive.
- Accorder 10 secondes pour chaque réponse.
- **Cotation** : Compter 1 point pour chaque réponse exacte.

2 – Orientation dans l'espace

- **Introduction** : « Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons. »
- **Questions** :
 - « Quel est le nom du cabinet médical où nous sommes ? (ou le nom de la rue ou le nom du médecin)
 - "Dans quelle ville se trouve-t-il ?"
 - "Quel est le nom du département où nous sommes ?"
 - "Dans quelle ou région est situé ce département ?"
 - À quel étage sommes-nous ?
- Accorder 10 secondes pour chaque réponse.
- **Cotation** : Compter 1 point pour chaque réponse exacte.

B – APPRENTISSAGE, ENREGISTREMENT

3 – Répéter et retenir trois mots

- **Instruction** : "Je vais vous donner 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure : cigare (ou citron), fleur (ou clef), porte (ou ballon). Répétez les 3 mots."
- Donner les 3 mots groupés, 1 par seconde, face au malade, en articulant bien. Accorder 20 secondes pour la réponse.
- Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement dans la limite de 6 essais. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été enregistrés.
- Si une personne est évaluée à plusieurs reprises, d'autres types de mots... citron, blé, ballon ou chemise, bleu, honnête... devront être utilisés lors des évaluations successives.
- **Cotation** : Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai. Noter le nombre d'essais pour information seulement.

C – ATTENTION ET CALCUL

4 – Soustraction de 7 à partir de 100

- **Instruction** : "Comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête."
- Il est permis d'aider le patient en lui présentant la première soustraction. "100 moins 7 combien cela fait-il ?" et ensuite : "Continuez."
- On arrête après 5 soustractions et on compte 1 point par soustraction exacte c'est-à-dire lorsque le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente ;
- Exemple : 100, 92, 85. Le point n'est pas accordé pour la première soustraction mais il l'est pour la seconde.
- Si le sujet demande, en cours de tâche, "Combien faut-il retirer ?", il n'est pas admis de répéter la consigne. Dire "Continuez comme avant".
- S'il paraît, néanmoins, indispensable de redonner la consigne, il faut repartir de la consigne initiale ("Comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois").
- S'il donne une réponse erronée lui dire "Êtes-vous sûr ?" et lui permettre de corriger. Il n'est pas permis d'indiquer si la réponse donnée est trop faible ou trop forte.
- **Cotation** : Accorder 10 secondes par réponse, compter 1 point par soustraction exacte.

- Lorsque le sujet ne peut ou ne veut effectuer les cinq soustractions, il est nécessaire, pour maintenir le principe d'une tâche interférente, de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'envers. » « Pouvez-vous épeler le mot **MONDE** à l'envers en commençant par la dernière lettre ? »
- Toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers pour le remettre en confiance.
 - Dans cette épreuve, le nombre de lettres placées successivement dans un ordre correct est compté. Exemple : EDMON = 2.
- Le GRECO recommande de systématiquement faire passer cette épreuve, même si le compte à rebours est correct. Dans tous les cas, le résultat n'est pas pris en compte pour le score total.
- « Voulez-vous m'épeler le mot **MONDE** à l'envers, en commençant par la dernière lettre »
- **Cotation** : Compter 1 point par lettre correctement inversée.
- **Retenir la meilleure réponse pour la cotation**

D – RAPPEL – RÉTENTION MNÉSIQUE

5 – Répéter les trois mots précédents

- **Instructions** : « Quels sont les trois mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ? » (cigare (ou citron) ; fleur (ou clef) ; porte (ou ballon))
- Pour chacun des mots oubliés, renseigner le sujet sur la catégorie dans laquelle le mot se classe. (Ex. : « Quelque chose pour rentrer »).
- N'utiliser que les catégories et les choix spécifiés dans le test.
- Si le sujet ne donne pas de réponse adéquate après lui avoir indiqué des choix, inscrire 0 et lui dire la bonne réponse.
- **Cotation** : Accorder 10 secondes pour répondre, compter 1 point par correctement donné avant renseignement.

E – LANGAGE

6 – Montrer au patient un crayon, une montre et lui demander de nommer l'objet (Langage : Dénomination, désignation)

- **Instructions** « Quel est le nom de cet objet ? »
Montrer une MONTRE
Montrer un CRAYON
- Il faut montrer un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise.
- Le sujet ne doit pas prendre les objets en main.
- **Cotation** : Accorder 10 secondes pour chaque réponse. Compter 1 point par réponse exacte.

7 – Demander au patient de répéter la phrase suivante : « Pas de MAIS, de SI, ni de ET » (Langage : Répétition)

- **Instructions** « Écoutez bien et répétez après moi : pas de MAIS, de SI, ni de ET. »
- La phrase doit être prononcée lentement, à haute voix, face au malade.
- Si le patient dit ne pas avoir entendu, ne pas répéter la phrase (si l'examineur a un doute, il peut être admis de vérifier en répétant la phrase à la fin du test).
- **Cotation**
- N'accorder 1 point que si la réponse est entièrement correcte, compter 0 à la moindre erreur.
-

8 – Demander au sujet d'obéir à un ordre en 3 temps (Langage : Compréhension orale d'une consigne en trois étapes)

- **Instructions** : Poser une feuille de papier blanc sur le bureau, la montrer au patient en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre. »
Si le patient s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire « Faites ce que je vous ai dit de faire. »
- **Cotation** : Compter 1 point par item correctement exécuté (prendre de la main, plier, jeter).
Max : 3 points.

9 – Demander au sujet de lire et de suivre l'instruction suivante (Langage : Compréhension du langage écrit)

- **Instructions** : Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères **FERMEZ LES YEUX** et dire au patient : « Faites ce qui est marqué. »

- **Cotation** Accorder 5 secondes pour la réponse après l'incitation. Compter 1 point si l'ordre est exécuté. Le point n'est accordé que si le sujet ferme les yeux. Il n'est pas accordé s'il se contente de lire la phrase.

10 – Demander au patient d'écrire une phrase. (Langage : Écriture)

- **Instructions** : Demander au patient d'écrire une phrase sur la feuille de papier. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez mais une phrase entière. »
- Si le patient n'écrit pas une phrase complète, lui demander : « Est-ce une phrase » et lui permettre de corriger s'il est conscient de son erreur.
- **Cotation** : Accorder 30 secondes. Compter 1 point si la phrase comprend au minimum un sujet et un verbe, sans tenir compte des erreurs d'orthographe ou de syntaxe.

F – PRAXIE CONSTRUCTIVE

11 – Demander au patient de reproduire un dessin (Praxie de construction)

- **Instructions** : Tendre au patient une feuille de papier sur laquelle sont dessinés 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui dire : « Voulez-vous recopier mon dessin ? »
- Lui remettre un crayon muni d'une gomme pour effacer.
- **Cotation** : On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute. Ne pas pénaliser l'auto-corrrection des erreurs, les tremblements, les petites ouvertures et les dépassements. Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents.

INTERPRETATION

- Extraits de : ANAES, « Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ».
- « ... *Tout âge et tout niveau socio-culturel confondus, le seuil le plus discriminant est 24 (un score inférieur à 24 est considéré comme anormal).* »
- « ... *il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs en fixant le seuil à 24 quels que soient l'âge et le niveau socio-culturel. Il existe des patients (le plus souvent plutôt jeunes et de haut niveau socio-culturel) qui sont déments avec un MMS à 28 par exemple. Inversement, il existe des patients (le plus souvent plutôt âgés et de faible niveau socio-culturel) qui ne sont pas déments malgré un MMS à 20 par exemple.* »
- « ... *L'âge et le niveau socio-culturel du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel). Il est recommandé d'utiliser un instrument pour lequel existent des données normatives en fonction de l'âge et du niveau socio-culturel. Ces données n'existent actuellement que pour la version anglo-saxonne du MMSE mais pas pour la version française.* »
- *L'état affectif et le niveau de vigilance du patient doivent aussi être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel) »*
- Nombre d'années de scolarité : données anglo saxonnes (JAMA) indicatives pour l'interprétation du score :

Bibliographie

- ANAES, site web, « Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer », février 2000, p 23.
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF, "Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level". JAMA, 1993 ; 269 : 2386-91.
- Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B, « Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. », Presse Méd 1999 ; 28 : 1141-8. (GRECO : Groupe de Recherche et d'Évaluation des fonctions Cognitives)

UKU

1. EFFETS SECONDAIRES PSYCHIQUES

1.1. Difficultés de concentration (concentration impaired)

Difficultés à se concentrer, à rassembler ses idées ou à maintenir l'attention.

0 : Difficultés de concentration absentes ou doute.

1 : Le patient doit faire plus d'efforts que d'habitude pour rassembler ses idées, mais sans que cela le gêne apparemment.

2 : Les difficultés de concentration sont suffisamment prononcées pour qu'elles gênent le patient dans sa vie de tous les jours.

3 : Les difficultés de concentration du patient apparaissent clairement au cotuteur au cours de l'entretien.

1.2. Asthénie, fatigue et fatigabilité accrue (Asthenia, fatigue)

Le patient ressent de la fatigue et un manque d'endurance. L'évaluation se fonde sur les affirmations du patient.

0 : Fatigue nulle ou doute.

1 : Le patient se fatigue plus facilement que d'habitude, mais ne doit pas se reposer plus que d'habitude au cours de la journée.

2 : Le patient doit se reposer de temps en temps au cours de la journée, à cause de sa fatigue.

3 : Il doit se reposer pendant la plus grande partie de la journée, à cause de la fatigue.

1.3. Somnolence, sédation (somnolence, sédation excessive)

Diminution de la capacité de demeurer éveillé au cours de la journée.

L'évaluation s'appuie sur les signes cliniques relevés au cours de l'entretien.

0 : Somnolence absente ou doute.

1 : Légèrement somnolent/assoupi d'après l'expression du visage et de l'élocution.

2 : Somnolent/assoupi de façon plus marquée. Le patient bâille et tend à s'assoupir lorsque la conversation marque une pause.

3 : Difficultés à maintenir le patient éveillé ou à le réveiller.

1.4. Troubles de la mémoire (Amnesia, Memory impairment)

Diminution de la fonction mnésique. L'évaluation doit être indépendante des difficultés de concentration.

0 : Troubles de la mémoire nuls ou doute.

1 : Sentiment léger subjectif de baisse de la mémoire par rapport à l'état habituel du patient, mais sans conséquences gênantes.

2 : L'affaiblissement de la mémoire gêne le patient et/ou on en observe des signes légers au cours de l'entretien.

3 : Au cours de l'entretien, le patient montre des signes évidents de perte de mémoire (signe clinique).

1.5. Dépression (depression)

Expressions à la fois verbales et non verbales indiquant que le patient ressent de la tristesse, de la dépression, de la mélancolie, du désespoir, un sentiment d'incapacité, avec éventuellement des tendances suicidaires.

0 : Humeur neutre ou euphorique

1 : L'humeur du patient est légèrement plus déprimée et triste que d'habitude, mais le patient trouve toujours que la vie vaut la peine d'être vécue.

2 : L'humeur du patient est nettement déprimée et il peut exister des expressions non verbales de désespoir et/ou de souhaits de mort, mais le patient n'élabore guère de plans définis de suicide.

3 : Les expressions verbales et non verbales de désespoir et de tristesse du patient sont importantes et/ou il y a toute probabilité que le patient envisage de se suicider.

1.6. Tension, agitation intérieure (nervousness)

Impossibilité de se détendre, impatience nerveuse. Cet item doit être évalué en fonction des antécédents du patient et doit être distingué de l'akathisie (item 2.6).

0 : Tension/impatience nerveuse absente ou doute.

1 : Le patient indique qu'il est légèrement tendu et agité, mais sans que ceci gêne son fonctionnement.

2 : Tension et agitation internes considérables sans qu'elles soient suffisamment intenses ou constantes pour influencer de façon marquée la vie quotidienne du patient.

3 : Le patient ressent une tension ou une impatience tellement importante que sa vie de tous les jours s'en ressent nettement.

1.7. Augmentation de la durée de sommeil (Increased duration of sleep)

Il s'agit d'une augmentation de la durée du sommeil. L'évaluation doit se fonder sur la moyenne du temps de sommeil des trois dernières nuits par rapport à l'état habituel du patient avant sa maladie.

0 : Diminution nulle de la durée du sommeil ou doute.

- 1 : Dort jusqu'à deux heures de moins que d'habitude.
- 2 : Dort jusqu'à trois heures de moins que d'habitude.
- 3 : Dort plus de trois heures de moins que d'habitude.

1.8. Augmentation de l'activité onirique (dreaming abnormal)

L'évaluation se fait indépendamment des contenus oniriques. Elle se fonde sur la moyenne des trois nuits précédentes, par rapport à l'activité onirique habituelle avant la maladie.

- 0 : Modification nulle de l'activité onirique ou doute.
- 1 : Activité onirique légèrement augmentée, sans pour autant qu'elle dérange le sommeil nocturne.
- 2 : Augmentation prononcée de l'activité onirique.
- 3 : Augmentation très prononcée de l'activité onirique.

1.9. Indifférence émotionnelle (apathy)

Appauvrissement de l'empathie du patient, amenant à une attitude apathique.

- 0 : Indifférence émotionnelle nulle ou doute.
- 1 : Léger appauvrissement de l'empathie du patient.
- 2 : Indifférence émotionnelle évidente.
- 3 : Indifférence prononcée au point que le sujet se comporte de façon apathique vis-à-vis de son entourage.

TOTAL DES 09 ITEMS

2. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES

2.1. Dystonie (dystonia)

Formes aiguës de dystonie sous l'aspect de contractions toniques localisées à un ou plusieurs groupes musculaires, surtout du visage, de la langue et/ou du cou. L'évaluation se fonde sur les 72 heures qui précèdent l'examen.

- 0 : Dystonie nulle ou doute.
- 1 : Spasmes très légers et de courte durée qui affectent par exemple les muscles de la mâchoire ou du cou.
- 2 : Contractions plus marquées de plus longue durée et/ou de localisation plus étendue.
- 3 : Formes très marquées, par exemple crises oculogyres ou opisthotonos.

2.2. Rigidité (hypertonia)

Augmentation du tonus musculaire de nature uniforme et générale. Celle-ci est jugée à partir d'une résistance uniforme et constante aux mouvements passifs des membres. On accordera une attention particulière aux muscles correspondant aux articulations du coude et de l'épaule.

- 0 : Rigidité nulle ou doute.
- 1 : Légère rigidité au niveau du cou, des épaules et des extrémités. Il doit être possible d'observer la rigidité par la résistance aux mouvements passifs des articulations du coude.
- 2 : Rigidité moyenne, mise en évidence par la résistance aux mouvements passifs des articulations du coude par exemple.
- 3 : Rigidité très marquée.

2.3. Hypokinésie/akinésie (hypokinesia)

Mouvements lents (bradykinésie), expressivité réduite du visage, diminution du balancement des bras, réduction de la longueur des pas, pouvant aller jusqu'à l'arrêt total des mouvements (akinésie).

- 0 : Hypokinésie nulle ou doute.
- 1 : Motricité légèrement diminuée, par exemple balancement des bras légèrement diminué lors de la marche ou diminution légère de l'expression du visage.
- 2 : Diminution plus nette de la mobilité, par exemple démarche lente.
- 3 : Diminution plus nette de la mobilité, s'approchant de – ou allant jusqu'à – l'akinésie, c'est-à-dire masque parkinsonien et/ou réduction très nette de la longueur des pas.

2.4. Hyperkinésie (hyperkinesia)

Mouvements involontaires qui affectent le plus souvent la sphère oro-faciale sous la forme du syndrome dit bucco-linguo-masticateur, mais qui se focalisent aussi souvent aux extrémités, surtout aux doigts, plus rarement à la musculature du corps et du système respiratoire. Cet item comprend l'hyperkinésie aussi bien initiale que tardive.

- 0 : Hyperkinésie absente ou doute.
- 1 : Hyperkinésie légère, n'apparaissant que périodiquement.
- 2 : Hyperkinésie modérée, présente la plupart du temps.
- 3 : Hyperkinésie grave présente de manière presque permanente avec, par exemple, protrusion marquée de la langue, accès d'ouverture de la bouche, hyperkinésie faciale, avec ou sans atteinte des extrémités.

2.5. Tremblements (tremor)

Cet item comprend toutes les formes de tremblement.

0 : Tremblement absent ou doute.

1 : Tremblement léger, ne gênant pas le patient.

2 : Tremblement net, gênant le patient ; l'amplitude du tremblement des doigts ne dépasse pas 3 cm.

3 : Tremblement net avec une amplitude de plus de 3 cm (incontrôlable par le patient).

2.6. Akathisie (Hyperkinesia-akathisia)

Sentiment subjectif et signes objectifs d'instabilité musculaire, particulièrement aux extrémités inférieures, si bien qu'il est difficile au patient de rester assis. L'évaluation se fonde sur des signes cliniques observés au cours de l'entretien, ainsi que sur ce que dit le malade.

0 : Akathisie nulle ou doute.

1 : Légère akathisie, mais le patient n'éprouve aucune difficulté à se tenir tranquille.

2 : Akathisie modérée. Le patient parvient toutefois à rester assis au cours de l'entretien, mais au prix d'un effort.

3 : L'akathisie oblige le patient à se lever à plusieurs reprises au cours de l'entretien.

2.7. Convulsions (convulsions)

Seules les crises tonico-cloniques généralisées (Grand-Mal) sont enregistrées ici.

0 : Aucune crise.

1 : Une seule crise au cours des six derniers mois.

2 : Deux ou trois crises au cours des six derniers mois.

3 : Plus de trois crises au cours des six derniers mois.

2.8. Paresthésies (paresthesias)

Sensations anormales au niveau de la peau telles que picotements, fourmillements, sensations de brûlure.

0 : Paresthésies absentes ou doute.

1 : Paresthésies légères mais gênant à peine le patient.

2 : Paresthésies nettes et gênant nettement le patient.

3 : Paresthésies graves, gênant fortement le patient.

TOTAL DES 08 ITEMS

3. EFFETS SECONDAIRES NEUROVEGETATIFS

3.1. Troubles de l'accommodation (abnormal Accomodation)

Difficulté de voir clairement ou distinctement à courte distance (avec ou sans lunettes) malgré une vue claire de loin. Si le patient porte des lunettes à double foyer, sa vue doit être évaluée lorsqu'il regarde au travers du foyer adapté à la vision de près.

0 : Pas de difficulté à la lecture de textes ordinaires de journaux.

1 : Le patient peut lire un texte de journal, mais ses yeux se fatiguent rapidement et/ou il doit éloigner le journal pour lire.

2 : Le patient ne peut pas lire un texte ordinaire de journal, mais réussit encore à lire un texte imprimé en plus gros caractères.

3 : Le patient ne peut lire de gros caractères, comme les titres, qu'à l'aide d'une loupe, par exemple.

3.2. Hypersialorrhée (saliva increased)

Augmentation spontanée de la salivation.

0 : Hypersialorrhée absente ou doute.

1 : Nette augmentation de la salivation, sans être gênante.

2 : Augmentation gênante de la salivation, le patient éprouve le besoin de cracher ou d'avaler fréquemment sa salive mais ne bave que rarement.

3 : Le patient bave fréquemment ou constamment et présente parfois des troubles concomitants de la parole.

3.3. Hyposialorrhée - bouche sèche (dry Mouth)

Sécheresse buccale par manque de salive. Elle peut amener le malade à boire davantage, mais doit être distinguée de la soif.

0 : Sécheresse buccale absente ou doute.

1 : Légère sécheresse buccale, mais non gênante.

2 : Sécheresse modérée qui gêne légèrement la vie quotidienne du malade.

3 : Sécheresse très prononcée qui perturbe nettement la vie quotidienne du malade.

3.4. Nausées, vomissements (vomiting)

Doivent être évalués à partir des dernières 72 heures.

0 : Nausées absentes ou doute.

1 : Nausées légères non gênantes.

2 : Nausées gênantes, mais sans vomissements.

3 : Nausées avec vomissements.

3.5. Diarrhée (Diarrhoea) Augmentation de la fréquence des défécations et/ou consistance plus fluide des selles.

Nausées absentes ou doute.

0 : Diarrhée absente ou doute.

1 : Diarrhée nette mais non gênante, ne perturbe ni le travail, ni les autres occupations.

2 : Diarrhée gênante, le patient doit aller plusieurs fois par jour à la selle et les défécations sont gênantes.

3 : Besoin marqué et impérieux de défécation, incontinence menaçante ou réelle, provoque de fréquentes interruptions du travail.

3.6. Constipation (constipation)

Diminution de la fréquence de la défécation et/ou consistance plus ferme des selles.

0 : Constipation absente ou doute.

1 : Légère constipation, supportable.

2 : Constipation plus marquée, qui gêne le patient.

3 : Constipation très importante.

3.7. Troubles de la miction (micturition disorder)

Impression de difficulté à commencer à uriner ou résistance à la miction, miction plus faible et/ou de durée plus longue.

À évaluer en se fondant sur les 72 dernières heures.

0 : Troubles de la miction absents ou doute.

1 : Nettement présents, mais supportables.

2 : Gênants à cause de la faiblesse de la miction et de sa durée nettement prolongée, sensation de vidange incomplète de la vessie.

3 : Rétention urinaire avec volume important d'urines résiduelles et/ou rétention aiguë menaçante ou réelle.

3.8. Polyurie/Polydipsie (Polyuria-Thirst)

Augmentation de la production d'urines provenant d'une fréquence accrue de la miction et de l'émission d'une quantité abondante d'urine à chaque miction, entraînant secondairement une consommation accrue de liquides.

0 : Augmentation nulle ou doute.

1 : Nettement présente, mais non gênante, le patient urine au maximum une fois par nuit (jeunes patients).

2 : Légèrement gênante par suite d'une soif fréquente. Le patient urine deux à trois fois par nuit ou plus d'une fois toutes les deux heures.

3 : Très gênante, soit pratiquement constante, le patient urine au moins quatre fois par nuit ou plus souvent qu'une fois par heure.

3.9. Vertiges orthostatiques (Dizziness - Dizziness postural) Sensation de faiblesse, impression de voile noir,

sifflement dans les oreilles, tendances à l'évanouissement lorsque le patient, couché ou assis, se lève.

0 : Vertiges absents ou doute.

1 : Présence nette mais supportable, ne nécessite pas de prendre des mesures particulières

2 : Gênant, mais le symptôme peut être neutralisé en se levant lentement et/ou par étapes successives.

3 : Épisodes menaçants ou réels d'évanouissement malgré les précautions prises au cours du changement de position. Parfois tendance à ce type de vertiges, mais aussi longtemps que le patient reste debout.

3.10. Palpitations/Tachycardie (Palpitations – Tachycardia) Palpitations, sensation de pulsations cardiaques rapides, fortes et/ou irrégulières dans la poitrine.

0 : Symptôme absent ou doute.

1 : Nettement présent sans être gênant, crises occasionnelles de courte durée ou plus constantes, sans palpitations marquées.

2 : Palpitations gênantes, fréquentes ou constantes, qui inquiètent le patient ou troublent son sommeil nocturne, toutefois sans symptômes concomitants.

3 : On craint une véritable tachycardie, par exemple parce que le patient éprouve en même temps une sensation de faiblesse et ressent le besoin de s'étendre ou une dyspnée, une tendance à l'évanouissement ou une précordialgie.

3.11. Augmentation de la sudation (sweating increased) Concerne l'ensemble du corps et n'est pas localisée aux paumes de la main ou à la plante des pieds.

0 : Absente ou doute.

- 1 : Nettement présente mais supportable, une sudation profuse n'apparaissant qu'après un effort important.
 2 : Gênante, entraîne de fréquents changements de vêtements, sueur profuse après des efforts physiques modérés, par exemple le fait de gravir des escaliers.
 3 : Crises profuses de transpiration après des efforts physiques légers ou au repos, le patient est constamment mouillé, il doit changer de vêtements plusieurs fois par jour et il doit changer ses vêtements de nuit et/ou ses draps.

TOTAL DES 11 ITEMS

4. AUTRES EFFETS SECONDAIRES

4.1. Eruptions cutanées (Rash)

Sur l'échelle d'évaluation de a) à e), les éruptions cutanées sont divisées en :

- a) morbiliformes (maculopapular)
- b) pétéchiales (purpura)
- c) urticariennes (urticaria)
- d) psoriasiformes (psoriasiform)
- e) inclassables

On utilise la gradation suivante, éruption :

0 : Absente ou doute.

1 : Localisée à moins de 5 % de la surface cutanée, par exemple à la paume des mains.

2 : Répartie sur l'ensemble de la peau, mais recouvre moins du tiers de la surface cutanée.

3 : Généralisée, c'est-à-dire recouvre plus du tiers de la surface cutanée.

4.2. Prurit (pruritus)

0 : Absent ou doute.

1 : Prurit léger non gênant.

2 : Le prurit est assez prononcé pour gêner le patient. Il peut exister des traces de grattage.

3 : Prurit grave gênant beaucoup le patient. Il existe des modifications nettes de la peau dues au fait que le patient se gratte.

4.3. Photosensibilité Augmentation de la sensibilité aux rayons solaires.

0 : Absente ou doute.

1 : Légère sans être gênante.

2 : Plus prononcée et gênante pour le patient.

3 : Tellement prononcée qu'on envisage d'arrêter l'administration du produit.

4.4. Augmentation de la pigmentation cutanée (Pigmentation abnormal) Augmentation de la pigmentation cutanée de couleur brune ou autre souvent localisée aux zones de la peau exposées au soleil.

0 : Augmentation de la pigmentation de la peau nulle ou doute.

1 : Légère augmentation de la pigmentation.

2 : Pigmentation générale ou locale tellement importante que le patient sollicite le traitement de celle-ci.

3 : Pigmentation tellement importante qu'elle est facilement observée par d'autres.

4.5. Augmentation du poids (weight increased) L'évaluation se fonde sur le dernier mois.

0 : Augmentation de poids au cours du mois précédent ou doute.

1 : Augmentation de poids de 1 à 2 kg au cours du mois précédent.

2 : Augmentation de poids de 3 à 4 kg au cours du mois précédent.

3 : Augmentation de poids de plus de 4 kg au cours du mois précédent.

4.6. Perte de poids (weight decrease)

0 : Perte de poids nulle ou doute.

1 : Perte de poids de 1 à 2 kg au cours du mois précédent.

2 : Perte de poids de 3 à 4 kg au cours du mois précédent.

3 : Perte de poids de plus de 4 kg au cours du mois précédent.

4.7. Ménorragies (Menorrhagia) Aussi bien hyperménorrhée et polyménorrhée que métrorragies au cours des trois derniers mois.

0 : Augmentation nulle de la fréquence ou de l'intensité du flux menstruel ou doute.

1 : Hyperménorrhée, c'est-à-dire que le flux menstruel est plus important que d'habitude mais que les cycles sont normaux.

2 : Polyménorrhée, c'est-à-dire que le flux menstruel est plus fréquent et plus intense que normalement.

3 : Métrorragies, c'est-à-dire cycles et intensité irréguliers, l'hémorragie est plus fréquente et plus intense que normalement.

4.8. Aménorrhée (amenorrhoea) Aussi bien hypoménorrhée et oligoménorrhée qu'aménorrhée au cours des trois derniers mois.

0 : Diminution nulle de la fréquence et de l'intensité du flux menstruel ou doute.

1 : Hypoménorrhée, c'est-à-dire hémorragie utérine de moindre quantité que d'habitude, mais les flux sont normaux.

2 : Oligoménorrhée, c'est-à-dire cycles plus longs que d'habitude, l'intensité peut parfois être moindre que d'habitude.

3 : Aménorrhée, c'est-à-dire absence de menstruation depuis plus de trois mois.

4.9. Galactorrhée (Lactation nonpuerperal) Augmentation de la sécrétion de lait en dehors des périodes d'allaitement.

0 : Absence de galactorrhée.

1 : Présence d'une galactorrhée très faible et non gênante.

2 : Présence d'une galactorrhée modérée ressentie comme gênante.

3 : Galactorrhée très prononcée et manifestation gênante.

4.10. Gynécomastie (gynaecomastia) Développement excessif des glandes mammaires chez l'homme

0 : Absence de gynécomastie.

1 : Présence de gynécomastie peu importante par rapport à l'état habituel, sans être gênante.

2 : Présence nette de gynécomastie qui n'est gênante que lorsque le patient est déshabillé.

3 : Gynécomastie grave au point de gêner le patient du point de vue de son aspect car elle peut être observée même lorsqu'il est habillé.

4.11. Augmentation de la libido (libido increased) Augmentation du désir des rapports sexuels.

0 : Absente ou doute.

1 : Légère augmentation ressentie comme naturelle par le (ou la) partenaire.

2 : Augmentation évidente au point de provoquer des commentaires et des discussions.

3 : Le désir sexuel est augmenté à un point tel que la vie du patient avec son partenaire en est profondément perturbée.

4.12. Diminution de la libido (libido decreased) Diminution du désir de relations sexuelles.

0 : Absente ou doute.

1 : Le désir de relations sexuelles est légèrement diminué mais ne gêne pas le patient (ou la patiente).

2 : La diminution du désir et de l'intérêt pour les relations sexuelles est si nette qu'elle devient un problème pour le patient (ou la patiente).

3 : Le désir et l'intérêt diminuent à un point tel que les rapports sexuels deviennent extrêmement rares ou cessent.

4.13. Troubles de l'érection (impotence) Difficultés pour le patient d'obtenir ou de maintenir une érection.

0 : Absents ou doute.

1 : Diminution légère de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection sans que cela gêne le patient.

2 : Modification nette de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection qui est gênante.

3 : Le patient n'obtient ou ne maintient que rarement (voire jamais) une érection.

4.14. Troubles de l'éjaculation (ejaculation disorder)

Trouble de la capacité du patient à contrôler son éjaculation. Celle-ci peut être : a) prématurée ou b) retardée. Il y a lieu d'indiquer sur l'échelle s'il s'agit de a) ou de b).

0 : Pas de modification de la possibilité de contrôler l'éjaculation ou doute.

1 : Le patient éprouve plus de difficultés que d'habitude à contrôler l'éjaculation, mais il n'en est pas gêné.

2 : Le contrôle de l'éjaculation, devient un problème pour le patient

3 : Le contrôle de l'éjaculation est influencé au point de devenir un problème prédominant lors des rapports sexuels et influence donc fortement la sensation d'orgasme.

4.15. Troubles de l'orgasme (orgastic dysfunction)

Difficultés pour atteindre l'orgasme et pour éprouver la satisfaction de la sensation d'orgasme

0 : Absent ou doute.

1 : Il est plus difficile que d'habitude pour le patient (ou la patiente) d'atteindre l'orgasme et/ou la sensation d'orgasme est légèrement modifiée sans qu'en résulte une gêne.

2 : Le patient (ou la patiente) indique qu'il existe une réelle modification de la possibilité d'atteindre l'orgasme et/ou de la ressentir. Cette modification est d'un degré tel qu'elle gêne le patient (ou la patiente).

3 : Le patient (ou la patiente) n'atteint que rarement, voire jamais, l'orgasme et/ou sa sensation d'orgasme est fortement diminuée.

4.16. Sécheresse vaginale (dry vagina) Sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle.

0 : Absente ou doute.

1 : Légère sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle sans gêne particulière de la patiente.

2 : Sécheresse vaginale gênante lors d'une stimulation sexuelle.

3 : Sécheresse vaginale très gênante rendant le coït difficile (ou nécessitant l'utilisation de lubrifiants).

4.17. Céphalées (headache) L'échelle distingue les variétés suivantes de céphalées :

a) céphalées liées à une tension nerveuse excessive (headache),

b) migraine (migraine),

c) autres formes de céphalées.

0 : Céphalée absente ou doute.

1 : Légère céphalée.

2 : Céphalée nette, gênante, mais qui n'influence pas la vie de tous les jours du patient.

3 : Céphalée intense qui influence la vie de tous les jours du patient.

4.18. Dépendance physique (drug dependence) Apparition de symptômes végétatifs et/ou somatiques lors de l'arrêt d'administration du produit concerné. L'évaluation repose sur l'état du patient au cours des trois derniers mois. Ne peut être évalué que chez les patients pour lesquels il y a une tentative d'interruption du produit (indiquer sur la fiche le produit responsable).

0 : Rien ne permet de soupçonner une dépendance physique.

1 : Après l'arrêt du traitement, le patient a réagi par l'apparition de légers symptômes végétatifs comme de la tachycardie ou une augmentation de la tendance à transpirer.

2 : Après l'arrêt du traitement, le patient a réagi par des symptômes végétatifs prononcés et par de l'anxiété ou de l'agitation.

3 : Après l'arrêt du traitement, le patient a réagi par des symptômes végétatifs graves, par de l'anxiété, de l'agitation et/ou des crises convulsives.

4.19. Dépendance psychique (drug dependence) La dépendance psychique est définie ici comme un désir impérieux de poursuivre la prise du produit à cause de ses effets psychiques (ou des effets que le patient estime qu'il possède), alors que le médecin traitant les estime indésirables ou pour le moins non nécessaires. L'évaluation repose sur l'état du patient au cours des trois derniers mois.

0 : Dépendance psychique nulle ou doute.

1 : Dépendance psychique légère non grave.

2 : Dépendance psychique nette, mais sans complications d'ordre médical ou social.

3 : Dépendance psychique marquée accompagnée d'un besoin presque compulsif de continuer à n'importe quel prix la prise du produit. L'utilisation du produit concerné peut avoir provoqué des complications d'ordre médical ou social.

TOTAL DES 19 ITEMS

TOTAL DES 47 ITEMS

ICETA Sylvain

Optimisation de l'électroconvulsivothérapie (ECT) par l'adjonction de kétamine a l'anesthésie. Aspect théorique et première expérience dans la dépression (étude KEOpS).

Nbr 177 p. 16 ill. 9 tab.
Th. Méd : Lyon 2013 n°

RÉSUMÉ :

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est recommandée dans la dépression résistante. Dans une 1^{ère} partie, nous analysons ses aspects théoriques (comme son mode d'action). Dans la 2^{ème} partie, nous détaillons la réalisation d'une étude pilote d'optimisation de l'ECT.

Les mécanismes d'action de l'ECT sont mal connus. Une des hypothèses d'action de l'ECT est dite neurotrophique et implique des modifications de la neuroplasticité via la voie glutamate et les récepteurs NMDA. La kétamine, anesthésique anti-NMDA, aurait une action neurotrophique et protégerait contre l'excitotoxicité. Elle favoriserait l'efficacité et la tolérance cognitive de l'ECT.

Nous avons réalisé une étude contrôlée et randomisée. Les patients recevaient soit la kétamine (0,5 mg/kg), soit un placebo, en add on, au propofol avant l'ECT. L'évaluation était réalisée à l'aide d'échelles cliniques de dépression et de tolérance cognitive. L'objectif principal est l'étude de l'efficacité et de la tolérance. 5 patients ont été inclus dans le groupe kétamine et 5 dans le groupe placebo. À l'inclusion, l'intensité des symptômes était la même, mais les groupes différaient sur la gravité et la résistance de la dépression. L'analyse de l'efficacité n'a pas montrée de différences. La qualité des crises était inférieure avec kétamine. La tolérance cognitive s'améliorait avec kétamine. Aucun effet secondaire sévère n'a été observé.

Notre étude est limitée par des biais importants. Le manque d'efficacité est probablement lié à l'inhomogénéité des groupes. Sur le plan cognitif, nos résultats semblent montrer un effet neuroprotecteur de la kétamine. Une étude à plus grande échelle devrait être mise en place suite à ce travail.

MOTS CLÉS : Électroconvulsivothérapie, Trouble dépressif résistant aux traitements, Anesthésie, Kétamine, Troubles cognitifs, Physiopathologie

JURY : Président : Pr Mohamed SAOUD

Faculté : Lyon Est, UCBL

Membres : Pr Thierry D'AMATO

Faculté : Lyon Est, UCBL

Pr Emmanuel POULET

Faculté : Lyon Est, UCBL

Dr Frédéric HAESBAERT

Faculté : Lyon Est, UCBL

Membre invité : Dr Marie-Françoise SUAUD-CHAGNY INSERM

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 4 octobre 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR : 54 rue de l'abondance 69003 LYON

sylvain.iceta@gmail.com