

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Électro-convulsivothérapie,  
mécanisme d'action & synchronisation neurale :  
revue systématique de littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 06/07/2021 à 14h30  
au Pôle Formation  
par **Briac BATAILLEY**

1

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François MEDJKANE**

**Madame le Docteur Mathilde HORN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Ali AMAD**

---

## Avant-propos

C'est en fin d'internat après avoir réalisé un stage dans un service prenant en charge des patients sévères avec critères de gravité, souvent mélancoliques perdant du poids rapidement et traités par ECT que ce sujet m'a été proposé.

Également les oscillations inhérentes à la question de recherche rappellent mon travail de M2 de neurosciences où l'analyse que j'avais pu mener était une analyse spectrale.

Le faible nombre d'article éligible dans la revue systématique a été pour moi l'opportunité de l'intéresser plus en profondeur d'une part aux méthodes des articles et éléments théoriques et d'autre part à la mélancolie et propositions de mécanismes d'action.

Ce sujet m'a particulièrement intéressé du fait de son caractère mécanistique résolument matérialiste et biophysique, de son approche globale (macroscopique) et du fait des aspects neuroscientifiques abordés.

Malgré la complexité de certaines approches abordées, j'ai tenté de présenter les données de la littérature avec certains de ses aspects les plus théoriques et éloignés de la médecine de la manière la plus accessible possible tout en essayant de permettre de fournir les éléments nécessaires à la critique du travail de thèse.

## Déclaration de contribution

La précision de la question scientifique et du moyen de l'aborder a été réalisée avec mon directeur de thèse Ali Amad.

La mise en page a été réalisée avec l'aide bienveillante de Pierre.

La correction des fautes d'orthographe a été réalisée grâce à l'Antidote de Sylvain.

La relecture a été réalisée par Camille, Quentin et mon directeur de thèse Ali Amad.

Je tiens à insister sur la contribution inestimable d'Alexandra Elbakyan pour l'élaboration de cette thèse mais surtout pour participer à la diffusion des connaissances de manière libre et sans limite.

## ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

- ACC : Anterior Cingulate Cortex, cortex cingulaire antérieur
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ATV : Aide Tegmentale Ventrale
- BDNF : *Brain Derived Neurotrophic Factor*, facteur neurotrophique dérivé du cerveau
- BOLD : *Blood-Oxygenation-Level Dependant*, dépendant du niveau d'oxygénation sanguine
- CANMAT : *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, Réseau canadien pour le traitement de l'humeur et de l'anxiété
- CRH : *Corticotropin-releasing Hormone*, corticolibérine
- CSD : *Current Source Density*, densité de courant source
- DMN : *Default Mode Network*, réseau du mode par défaut
- DLPFC : *Dorsolateral Prefrontal Cortex*, cortex préfrontal dorsolatéral
- DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
- DST : Dexamethasone Suppression Test, test de freinage à la dexaméthasone
- DTI : *Diffusion Tensor Imaging*, imagerie par tenseur de diffusion (IRM)
- ECG : Electrocardiogramme
- ECoG : Electrocorticogramme
- ECS : Electroconvulsive Stimulation, stimulation électro-convulsive
- ECT : Electro-convulsivothérapie
- EDC : Episode Dépressif Caractérisé
- EEG : Electroencéphalogramme
- GABA : *Gamma-aminobutyric acid*, acide gamma-aminobutyrique
- GDNF : *Glia Derived Neurotrophic Factor*, facteur neurotrophique dérivé de la glie
- GnRH : *Gonadotropin-releasing Hormone*, gonadolibérine
- IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
- IPL : *Inferior Parietal Lobule*, lobule pariétal inférieur
- ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- iTBS : intermittent Theta Burst Stimulation, stimulation en bouffée theta intermittente (TMS)
- LCS : Liquide Cérébro-spinal
- LORETA : Low Resolution Electromagnetic Tomography Analysis, analyse de tomographie électromagnétique basse résolution
- LPS : *Phase Lag Synchronization*, synchronisation de phase retardée (mesure)
- LTD : *Long-Term Depression*, dépression (synaptique) à long terme

LTL : *Lateral Temporal Lobe*, lobe temporal latéral  
LTP : *Long-Term Potentiation*, potentialisation à long-terme  
MEDLINE : *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*  
MEG : Magnétoencéphalographie  
mPFC : *medial Prefrontal Cortex*, cortex préfrontal médial (ou médian)  
MST : *Magnetic Seizure Therapy*, magnéto-convulsivothérapie, thérapie convulsive magnétique  
NAc : Noyau Accumbens  
NBS : Network-Based Statistics, statistiques basée sur le réseau  
N1 : *Non-REM 1*, sommeil de stade 1, endormissement  
N2 : *Non-REM 2*, sommeil de stade 2  
N3 : *Non-REM 3*, sommeil de stade 3, sommeil profond ou sommeil lent profond  
NMDA : N-méthyl-D-aspartate  
PFC : *Prefrontal Cortex*, cortex préfrontal  
PLF : *Phase-Locking Factor*, facteur de verrouillage de phase  
PLI : *Phase Lag Index*, indice de retard de phase  
PLV : *Phase-Locking Value*, valeur de verrouillage de phase  
qEEG : Electroencéphalographie quantitative  
QTc : QT corrigé  
REM : Rapid Eye Movement sleep, sommeil mouvement oculaires rapides, sommeil paradoxal  
sEEG : stereotaxic Electroencephalography, électroencéphalographie stéréotaxique ou intracérébrale  
sgACC : *subgenual Anterior Cingulate Cortex*, cortex cingulaire antérieur subgénéral  
SMPI : *Sydney Melancholia Prototype Index*, indice de prototype de mélancolie de Sydney  
SPL : *Superior Parietal Lobule*, lobule supérieur pariétal  
STDP : *Spike-Timing-Dependant Plasticity*, plasticité dépendante de l'instant de décharge  
SW : *SmallWorld index*, indice de "petit monde"  
TCD : *Thalamocortical Dysrhythmia*, dysrythmie thalamocorticale  
TEMP : Tomographie à Emission Mono-Photonique  
TEP : Tomographie à Emission de Positron  
TOC : Trouble obsessionnel compulsif  
TMS : Stimulation magnétique transcrânienne  
tPA : *tissue Plasminogen Activator*, activateur tissulaire du plasminogène  
TRH : *Thyrotropin-releasing Hormone*, hormone thyroïdienne  
TSH : *Thyroid-stimulating Hormone*, thyroïdostimuline  
T3 : Tri-iodothyronine  
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES</b>	<b>4</b>	
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>6</b>	
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>8</b>	
<b>1.1 HISTORIQUE</b>	<b>8</b>	
<b>1.2 TOLERANCE</b>	<b>12</b>	
1.2.1 TOLERANCE GENERALE	12	
1.2.2 TOLÉRANCE COGNITIVE	13	
<b>1.3 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>19</b>	
1.3.1 CONTRE-INDICATION ABSOLUE	19	
1.3.2 CONTRE-INDICATIONS RELATIVES	19	
<b>1.4 INDICATIONS ACTUELLES DE L'ECT</b>	<b>19</b>	
1.4.1 GENERALITES & RANZCP, 2019	19	
1.4.2 INDICATIONS DANS LES TROUBLES DE L'HUMEUR	21	
<b>1.5 EFFICACITE (DE LA DEPRESSION A LA CATATONIE)</b>	<b>22</b>	
1.5.1 EFFICACITE DANS LA DEPRESSION	22	
1.5.2 EFFICACITE DANS LA DEPRESSION UNIPOLAIRE OU BIPOLAIRE	23	
1.5.3 EFFICACITE DANS LA MELANCOLIE EN PARTICULIER	24	
1.5.4 EFFICACITE DANS LA DEPRESSION A CARACTERISTIQUE PSYCHOTIQUE	31	
1.5.5 DEPRESSION ET AUTRES TROUBLES PSYCHIATRIQUES DU POSTPARTUM	31	
1.5.6 EFFICACITE DANS LE SYNDROME CATATONIQUE	31	
<b>1.6 RAPIDITÉ D'EFFICACITÉ</b>	<b>32</b>	
<b>2 PRINCIPALES HYPOTHESES CONCERNANT LE MECANISME D'ACTION DE L'ECT</b>	<b>35</b>	<b>6</b>
<b>2.1 HYPOTHESES NEUROPHYSIOLOGIQUES</b>	<b>36</b>	
2.1.1 HYPOTHESE D'UN <i>BY-PRODUCT</i> DE L'EFFET ANTICONVULSIVANT	36	
2.1.2 HYPOTHESE NEURO-METABOLIQUE	38	
2.1.3 HYPOTHESE ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE	38	
<b>2.2 HYPOTHÈSES MOLÉCULAIRES</b>	<b>39</b>	
2.2.1 NEUROMODULATION/NEUROTRANSMISSION	39	
2.2.2 HYPOTHÈSE NEUROENDOCRINIENNE	41	
2.2.3 L'HYPOTHESE IMMUNO-INFLAMMATOIRE	42	
<b>2.3 LA THEORIE NEUROTROPHIQUE-NEUROPLASTIQUE, UNE APPROCHE INTEGRATIVE</b>	<b>42</b>	
2.3.1 MODIFICATIONS EPIGENETIQUES CHEZ LE RONGEUR	43	
2.3.2 MODIFICATIONS D'EXPRESSION GENETIQUE CHEZ LE RAT	44	
2.3.3 FACTEURS DE CROISSANCE ET NEUROTROPHIQUES CHEZ LE RONGEUR ET L'HOMME	44	
2.3.4 PERMEABILITE DE LA BARRIERE HEMATOENCEPHALIQUE	47	
2.3.5 ANGIOGENESE CHEZ LE RAT	47	
2.3.6 NEUROPROTECTION	48	
2.3.7 PROLIFERATION NEURONALE DANS LE GYRUS DENTE DE L'HIPPOCAMPE DE RAT	48	
2.3.8 DE LA DENDRITOGENESE A LA PLASTICITE SYNAPTIQUE DE L'HIPPOCAMPE MURIN	48	
2.3.9 NEUROTROPHICITE AU NIVEAU MACROSCOPIQUE CHEZ L'HOMME	51	
<b>2.4 HYPOTHESE DE RECHERCHE &amp; OBJECTIF</b>	<b>55</b>	
2.4.1 UNE THEORIE SEDUISANTE, N'EXPLIQUANT PAS LA RAPIDITE D'ACTION DE L'ECT	55	
2.4.2 COMPOSANTE RYTHMIQUE MULTI-ECHELLE DES TROUBLES REPENDANT VITE A L'ECT	56	
2.4.3 DES HYPOTHESES ANALOGUES DANS LA LITTERATURE	58	
2.4.4 HYPOTHESE D'UN LIEN AVEC LA SYNCHRONISATION NEURALE	58	
2.4.5 OBJECTIF	58	

<b>3</b>	<b>NOUVELLE METHODE ELECTROPHYSIOLOGIQUE : LA SYNCHRONISATION NEURALE</b>	<b>59</b>
<b>3.1</b>	<b>CONNECTIVITE FONCTIONNELLE ET SYNCHRONISATION NEURALE</b>	<b>59</b>
3.1.1	GRAPHE DE CONNECTIVITE, THEORIE DES GRAPHERS, STATISTIQUE BASEE SUR LE RESEAU & MESURES TOPOLOGIQUES	64
<b>3.2</b>	<b>LA SYNCHRONISATION NEURALE EN NEUROSCIENCES ET SES MESURES : VARELA ET AL., 2001</b>	<b>68</b>
3.2.1	LES ASSEMBLEES NEURONALES	69
3.2.2	LA SYNCHRONISATION COMME MECANISME D'INTEGRATION MULTIECHELLE	70
3.2.3	MESURES DE SYNCHRONISATION	72
3.2.4	ENREGISTREMENTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES	76
<b>3.3</b>	<b>TECHNIQUES D'ENREGISTREMENT A HAUTE RESOLUTION TEMPORELLE &amp; NON-INVASIVES</b>	<b>77</b>
3.3.1	EEG	78
3.3.2	MEG	88
<b>3.4</b>	<b>SYNCHRONISATION NEURALE &amp; TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES</b>	<b>89</b>
3.4.1	SYNCHRONISATION ET TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES EN GENERAL	89
3.4.2	SYNCHRONISATION, RYTHMES & DEPRESSION : LEUCHTER ET AL., 2015 <sup>[316]</sup>	92
3.4.3	BIOMARQUEURS DIAGNOSTIQUES EEG & DEPRESSION : DE AGUIAR NETO & ROSA, 2019	98
3.4.4	SYNCHRONISATION AVANT ET APRES TRAITEMENT DANS LA DEPRESSION	99
<b>4</b>	<b>REVUE SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE DE SYNCHRONISATION PRE-/POST-ECT</b>	<b>102</b>
<b>4.1</b>	<b>METHODES</b>	<b>102</b>
4.1.1	CRITERES D'ELIGIBILITE	102
4.1.2	STRATEGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	102
4.1.3	EXTRACTION DES DONNEES	103
4.1.4	PRESENTATION DES RESULTATS	104
<b>4.2</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>106</b>
4.2.1	DIAGRAMME DE FLUX	106
4.2.2	PROPRIETES DES ETUDES INCLUSES	107
4.2.3	RISQUES DE BIAIS PAR ETUDE	110
4.2.4	RESULTATS PRINCIPAUX	112
4.2.5	RISQUES DE BIAIS TRANSVERSAUX	120
4.2.6	ANALYSES DE CORRELATIONS CLINICO-ENCEPHALOGRAPHIQUES	121
<b>4.3</b>	<b>DISCUSSION DE LA REVUE SYSTEMATIQUE</b>	<b>124</b>
4.3.1	RESUME DES RESULTATS	124
4.3.2	COHERENCE AVEC LA LITTERATURE ANTERIEURE AVANT/APRES ECT (PUISSANCE ET COHERENCE)	127
4.3.3	INTERPRETATION DES RESULTATS	128
4.3.4	COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE DANS LA DEPRESSION :	133
4.3.5	COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE AVANT/APRES rTMS/MEDICAMENTS	136
4.3.6	PROPOSITION DE MECANISME GENERAL :	138
<b>5</b>	<b>DISCUSSION GENERALE</b>	<b>140</b>
<b>5.1</b>	<b>PROPOSITIONS DE MECANISMES DES TROUBLES COGNITIFS</b>	<b>140</b>
5.1.1	PROPOSITION POUR LES TROUBLES MNESIQUES ANTEROGRADÉS ET D'ORIENTATION SPATIALE	140
<b>5.2</b>	<b>PROPOSITION DE MECANISME DE L'EFFET ANTIDEPRESSEUR :</b>	<b>141</b>
<b>5.3</b>	<b>LA RESYNCHRONISATION COMME MECANISME EXPLIQUANT EFFICACITE ET EFFETS INDESIRABLES</b>	<b>141</b>
<b>5.4</b>	<b>DIFFERENCE ENTRE SYNCHRONISATION ET CONNECTIVITE FONCTIONNELLE (EN IRM)</b>	<b>142</b>
<b>5.5</b>	<b>FORCES ET LIMITES</b>	<b>143</b>
<b>5.6</b>	<b>PERSPECTIVES</b>	<b>145</b>
5.6.1	DIMINUTION DES EFFETS INDESIRABLES, VOIRE AUGMENTATION DE L'EFFICACITE	145
5.6.2	FUTURES RECHERCHES	147
<b>6</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>152</b>
<b>7</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>154</b>
<b>8</b>	<b>ANNEXES &amp; SUPPLEMENTS</b>	<b>171</b>

# 1 Introduction

---

## 1.1 Historique

L'Electro-Convulsivo-Thérapie (ECT) est un traitement physique de neurostimulation utilisé en psychiatrie, qui consiste en l'induction d'une crise convulsive généralisée de type « grand mal » par stimulation électrique transcrânienne via des électrodes posées sur le scalp. Il a été utilisé pour la première fois par le neuropsychiatre italien Lucio Bini en 1938<sup>[1]</sup>, ce traitement était alors appelé « électrochoc » (*elettroshock*, en italien) ; ce qui en fait le traitement le plus ancien encore couramment utilisé en psychiatrie<sup>[2]</sup>. Cette technique électrique avait pour but d'induire des crises et le faisait de manière plus fiable<sup>[3]</sup>, plus facile et moins chère que la thérapie convulsive pharmacologiquement induite au camphre puis au pentylène-tétrazole inventé en 1935 par le neuropathologiste et neuropsychiatre hongrois Ladislav Meduna, qui pensait que la crise était l'agent thérapeutique quel que soit le moyen épileptogène<sup>[4]</sup>. La thérapie convulsive de Meduna était basée l'hypothèse scientifique encore récemment rapportée dans la littérature<sup>[5]</sup> d'un antagonisme physiopathologique entre épilepsie et schizophrénie<sup>[5]</sup>, s'appuyant d'une part sur des éléments épidémiologiques et d'autre part sur des observations histopathologiques pouvant faire penser que l'épilepsie améliorerait le pronostic de la schizophrénie<sup>[6]</sup>. Les thérapies convulsives de Meduna puis de Bini, s'étaient développées dans le double contexte d'une part de l'idée de traitements physique et biologique des maladies mentales<sup>[7]</sup> et d'autre part de la substitution d'une maladie incurable par une autre plus facilement traitable, telle la malariathérapie qui consistait à inoculer le *plasmodium* de la malaria (paludisme) à des patients présentant une « paralysie générale » (expression de l'époque pour méningo-encéphalite syphilitique) fréquente chez les patients dans les asiles puis les hôpitaux psychiatriques<sup>[8,9]</sup>. La malaria thérapie fut le premier traitement relativement efficace d'une maladie dite mentale, à une époque où la neuropsychiatrie n'avait pas encore été remplacée par la neurologie d'une part



et psychiatrie d'autre part<sup>[10,11]</sup>. C'est à partir de ces éléments qu'il a été récemment suggéré<sup>[6]</sup> dans une précédente thèse de médecine de considérer que les thérapies convulsives ne correspondent pas à la dénomination de « traitement de choc », faisant référence au « choc insulinique » de la cure de Sakel ou à l'hypothèse d'un "traitement des maladies mentales par les chocs" (avec un aspect émotionnel dit « choc moral », rappelant les « secousses morales » d'Esquirol), soutenue par Constance Pascal et Jean Davesne.

Malgré leur nom, les « électrochocs » se sont rapidement répandus dans la pratique psychiatrique puis leur utilisation a régressé fortement à la suite de la commercialisation des premiers médicaments psychotropes, d'une part les antipsychotiques, alors appelés neuroleptiques, avec pour chef de file la Chlorpromazine à partir de 1953 et d'autre part les antidépresseurs avec pour chefs de file l'Imipramine en 1957 et l'Iproniazide en 1958 puis les benzodiazépines avec pour chef de file le Chlordiazépoxyde en 1960.

D'autres facteurs ont pu expliquer l'éviction des électrochocs tels des indications à l'époque mal définies, une utilisation parfois abusive, notamment dans le Troisième Reich, des effets indésirables plus importants avec l'utilisation de courants sinusoïdaux et une vision punitive favorisées par les médias et œuvres artistiques notamment cinématographiques<sup>[12]</sup> comme dans *Vol au-dessus d'un nid de coucou*<sup>[2]</sup>, sorti en 1975, adapté de la nouvelle éponyme de 1962 ou plus récemment *Requiem for a Dream*<sup>[13]</sup>, sorti en 2000.

En plus de l'hypothèse d'orientation psychanalytique d'un besoin de punition satisfait par les électrochocs, lié à une colère tournée vers l'intérieur ayant entraîné la dépression<sup>[14]</sup> et de la « théorie amnésiante »<sup>[2]</sup>, de nombreuses autres hypothèses concernant le mécanisme d'action du traitement, telles celle du coma anesthésique<sup>[15]</sup> ou celle d'un effet placebo<sup>[16]</sup> ainsi que celle d'un dommage cérébral<sup>[17]</sup> ont pu participer à discréditer cette technique<sup>[14]</sup>.

Il est aujourd'hui clairement établi que le mécanisme d'action n'est pas uniquement un simple effet placebo, mais que ce traitement a un effet intrinsèque (significativement supérieur aux médicaments antidépresseurs dans la dépression<sup>[18]</sup>) et une taille d'effet

importante<sup>[19]</sup>. La littérature scientifique montre également que les changements structurels dans le cerveau entraîné par le traitement ne peuvent être interprétés comme des « lésions cérébrales »<sup>[20,21]</sup>.

L'ECT voit un nouvel essor à partir des années 1980 et 1990, notamment du fait de l'existence de dépressions pharmacorésistantes. En 1983, le psychologue américain Harold A. Sackeim, promoteur de l'ECT, propose l'hypothèse d'un mécanisme d'action anticonvulsivant pour l'ECT<sup>[22]</sup> et a depuis été co-auteur d'un grand nombre de publications scientifiques sur l'ECT. Max Fink neuropsychiatre états-unien crée le journal *Convulsive Therapy* en 1984 devenu *The Journal of ECT*, journal officiel de la *Société Internationale pour l'ECT et la Neurostimulation (ISEN)*.

Dans sa version contemporaine, la stimulation électrique est une série d'impulsions de courant constant dit « rectangulaire » qu'il soit biphasique (et avec courant moyen nul) ou monophasique<sup>[23]</sup>. La stimulation est délivrée au cours d'une anesthésie générale brève, associée à une curarisation par succinylcholine (suxaméthonium/*CELOCURINE*®), précédée d'une préoxygénation et sans nécessiter d'intubation orotrachéale. La curarisation permet de limiter très fortement les manifestations motrices de la crise et ainsi de réduire considérablement ses conséquences traumatiques (approximativement 40 % fractures en l'absence de curare)<sup>[24]</sup>, les premières curarisations lors du traitement datent de 1940<sup>[25]</sup>, l'utilisation de la succinylcholine date de 1951<sup>[26]</sup>. L'anesthésie générale permet de limiter l'anxiété anticipatoire avant la séance et d'éviter toute douleur ou sensation désagréable au patient pendant la séance, ses premières utilisations datent des années 1940-1950 avec des barbituriques initialement. Les séances d'ECT doivent impérativement être précédées d'une consultation d'anesthésie ; celle-ci pouvant être réalisée juste avant la séance en cas d'urgence vitale. Le consentement libre et éclairé du patient ou de sa personne de confiance doit être recueilli, généralement avant la consultation d'anesthésie et conformément à la réglementation en vigueur dans le pays où a lieu le traitement<sup>[27]</sup>. L'ECT est réalisée en cure

de multiples séances avec au moins une phase d'attaque où les séances ont lieu à raison de 2 à 3 fois par semaine espacées en général d'au moins 48 heures<sup>[2]</sup>.

De nos jours, au XXI<sup>e</sup> siècle, les représentations générales à l'égard de ce traitement qui a plus de 80 ans d'existence restent pour le moins médiocres. Les idées reçues négatives et erronées restent très présentes chez les patients et les proches ainsi que chez les étudiants en médecine et les médecins. Une revue de littérature de 2005<sup>[28]</sup> à ce sujet rapporte que, bien que les croyances erronées sur l'ECT soient courantes, être plus âgé, avoir un niveau d'éducation plus élevé et avoir fait l'expérience de l'ECT personnellement ou par l'intermédiaire d'un proche serait associé à moins d'idée reçue. Le fait d'avoir moins d'idées erronées ne semble pas dissiper les appréhensions liées au fait de subir soi-même le traitement, une réduction de la crainte de la procédure n'a été associée qu'à une explication de l'ECT par un médecin. Chez les médecins une attitude positive serait corrélée à un meilleur savoir à propos de l'ECT. Une diminution significative de l'anxiété avant le traitement est constatée chez les patients ayant reçu des informations à la fois écrites et verbales, si nécessaire répétées, notamment en utilisant un processus structuré de recueil du consentement. L'utilisation de brochures à remettre aux patients et aux proches permettrait d'améliorer les connaissances et de dissiper les conceptions erronées. L'éducation par vidéo pourrait également améliorer les connaissances générales et l'attitude positive envers le traitement. Les craintes des patients à l'égard du traitement peuvent être des cibles privilégiées d'éducation thérapeutique. Les plus fréquemment exprimées sont celles d'un dommage cérébral, d'une perte de mémoire, de douleurs, de ne pas savoir ce qu'il va se passer, également celles de l'anesthésie générale, d'un changement de personnalité, de devenir un zombie ou de mourir. D'autres craintes moins fréquentes, mais pas rares concerneraient les injections, une éventuelle crise cardiaque, l'électricité, être inconscient ou encore avoir une crise d'épilepsie.

Une publication de 2009<sup>[29]</sup> avec une perspective à la fois dite biopsychosociale et d'éthique biomédicale passe en revue les enjeux et responsabilités des professionnels de psychiatrie

pour une ECT réussie avec un soutien des patients et des proches tout au long du processus, de la psychoéducation jusqu'au plan de sortie.

Pour terminer cet historique, l'ECT et les patients en bénéficiant souffrent encore d'une stigmatisation considérable qui reste probablement un des plus grands obstacles à l'acceptation et au développement de l'accès au traitement. Une meilleure compréhension du mécanisme d'action qui pourrait idéalement devenir consensuelle permettrait on l'espère d'améliorer la confiance en l'efficacité du traitement et sa perception par le grand public, les patients et les décideurs politiques. De plus, cela permettrait peut-être un meilleur ciblage avec une diminution des effets indésirables, ce qui pourrait encore améliorer la tolérabilité et l'acceptabilité.

## **1.2 Tolérance**

### **1.2.1 Tolérance générale**

Pour à la fois battre en brèche les théories concernant ses dangers et en même temps expliquer sa trop faible utilisation, il faut s'intéresser aux effets indésirables. L'ECT est sûre chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant, la femme enceinte et la personne âgée<sup>[30]</sup>. Dans certains cas de comorbidités non psychiatriques, l'ECT peut parfois être plus sûre que la pharmacothérapie, qui par exemple allonge l'intervalle QTc<sup>[30]</sup>.

Les effets indésirables généraux principaux sont les céphalées, les nausées et les myalgies dans les suites immédiates de la séance ; ceux-ci sont légers, transitoires et répondent relativement bien à des traitements symptomatiques antalgiques, antiémétiques, AINS ou décontracturants<sup>[30,31]</sup>.

D'autres effets indésirables considérablement plus rares notamment liés à la curarisation peuvent exister comme l'apnée prolongée, l'hyperthermie maligne ou l'hyperkaliémie<sup>[31]</sup>. Enfin il existe des effets indésirables liés à la stimulation et à l'induction de la crise convulsive qui peut être prolongée ou retardée et éventuellement se compliquer d'un état de

mal épileptique ou d'une parésie postictale dite « de Todd » ou bien de syndrome confusionnel post-critique<sup>[31]</sup>.

Des complications cardiaques sont possibles telles qu'une hypertension artérielle transitoire au-delà de 200 mmHg, des anomalies ECG, une asystolie transitoire, un infarctus myocardique<sup>[32,31]</sup>. Dans un rapport de couvrant tous les traitements par ECT enregistrés dans le registre national danois des patients entre 2000 et 2007<sup>[33]</sup> - soit un total de 99 728 traitements, l'Autorité danoise de la santé et des médicaments estimait qu'il n'y a pas d'association documentable entre le traitement par ECT et la mort pour les 6 patients décédés le jour de l'ECT, comme pour les 15 décédés dans les 30 jours, du fait de graves problèmes de santé non psychiatriques comorbides ; les causes de décès principales étaient par suicide et par maladies cardio-pulmonaires ; ce qui est à mettre en parallèle avec le fait que les traitements antidépresseurs les plus efficaces sont les tricycliques qui peuvent être contre-indiqués au moins de manière relative en cas d'événements ischémiques myocardiques récents ou de trouble du rythme.

13

Enfin, une revue systématique avec analyse "poolée" (pooled analysis) de 2017, couvrant 766 180 traitements par ECT administrés dans des pays développés et en développement sur quatre continents, rapporte un taux de mortalité de 2,1 pour 100 000 traitements<sup>[34]</sup>, ordre de grandeur de celui d'une chirurgie mineure avec anesthésie générale<sup>[30]</sup>. D'autant que, le taux de mortalité était nettement plus faible dans les études publiées à partir de 2001 avec un seul décès rapporté pour 414 747 traitements<sup>[34]</sup>, ce qui peut être révélateur d'une amélioration de la sélection des patients et des techniques d'anesthésie.

## 1.2.2 Tolérance cognitive

### 1.2.2.1 *Effets indésirables cognitifs aigus : Troubles attentionnels, désorientation & confusion*

Les effets indésirables cognitifs aigus se produisent immédiatement après l'ECT. Ils se manifestent par des déficits d'attention et de mémoire immédiate ; fréquemment, même

l'orientation peut être altérée. Ces effets indésirables cognitifs aigus sont transitoires ; la récupération se produit généralement dans l'heure qui suit, voire dans les quelques heures. Une désorientation postcritique prolongée laisse présager une amnésie rétrograde subaiguë plus importante<sup>[31]</sup>. Dans des formes parfois sévères, ils se présentent sous forme d'un syndrome confusionnel postcritique très franc<sup>[30]</sup>, éventuellement accompagné d'un état d'agitation aigue.

Les principaux facteurs de risque de confusion postcritique sont les suivants : âge élevé, comorbidité neurologique (p. ex., maladie de Parkinson), traitement par lithium, anxiété avant la séance, dose d'anesthésie inadéquate, curarisation inadéquate, ECT bilatérale, ECT à ondes sinusoïdales, ECT à forte dose, multiples stimulations au cours d'une même séance d'ECT<sup>[31]</sup>.

#### *1.2.2.2 Effets indésirables cognitifs subaigus : Amnésies antérograde & rétrograde et déficits non mnésiques*

Les effets indésirables cognitifs subaigus comprennent des déficits mnésiques et des déficits cognitifs non mnésiques. Ils s'atténuent entre des semaines à des mois après l'ECT<sup>[31]</sup>. L'ECT n'aurait pas d'effets sur l'apprentissage et la mémoire implicites, tels que l'apprentissage des compétences et l'amorçage perceptif<sup>[35]</sup>.

Une méta-analyse de 2010 d'études sur la dépression traitée par ECT<sup>[36]</sup> a révélé que, par rapport à l'état initial avant l'ECT, il existe des déficits modérés à importants à court terme (jusqu'à 3 jours après l'ECT) dans la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, et des déficits légers dans la vitesse de traitement, la résolution de problèmes spatiaux et la neuro-cognition globale. L'attention et la mémoire de travail ne diffèrent pas de l'état initial. Il est rassurant de constater que tous les déficits s'atténuent au cours des 15 jours suivants l'ECT et que des améliorations, au-delà de l'état initial, sont identifiées dans de nombreux domaines. Il n'y avait aucune preuve de déficit des capacités intellectuelles après l'ECT. Il semble que l'ECT ne provoque pas de déficits durables dans divers domaines cognitifs non mnésiques ; les améliorations enregistrées peuvent être secondaires à l'amélioration de la

maladie sous-jacente, dans ce cas la dépression.

Habituellement, les effets amnésiants de l'ECT sont de courte durée (de quelques jours à quelques semaines), ne causent pas de déficit fonctionnel majeur et doivent être distingués des effets amnésiants de la maladie (p. ex., pseudo-démence dépressive)<sup>[36]</sup>.

La plupart des études se sont concentrées sur l'effet de l'ECT sur la mémoire déclarative/explicite. L'ECT a différents effets sur la mémoire explicite, sémantique et épisodique, verbale et non verbale ; il est préférable par les expressions d'amnésie antérograde et rétrograde, car ils sont régis par des substrats neurobiologiques différents<sup>[31]</sup>.

#### 1.2.2.2.1 Amnésie antérograde

L'amnésie antérograde se réfère à l'altération des nouveaux souvenirs/apprentissages, c'est-à-dire à l'altération du rappel de l'objet appris ou des événements survenus après le début de l'ECT.

Les déficits de mémoire antérograde cliniquement significatifs sont généralement évidents pendant le traitement par ECT<sup>[31]</sup>.

Les déficits amnésiques antérogades concernent davantage le stockage mnésique (rappel différé) que l'encodage mnésique (rappel immédiat)<sup>[36]</sup> qui se rétablit plus vite<sup>[31]</sup>.

#### 1.2.2.2.2 Amnésie rétrograde

A contrario, l'amnésie rétrograde désigne, quant à elle, l'oubli de ce qui a été appris ou d'événements survenus avant l'ECT.

L'amnésie rétrograde d'étendue variable est à la fois épisodique et sémantique<sup>[37]</sup>.

L'amnésie rétrograde est sans doute l'effet indésirable de l'ECT le plus débattu et le plus susceptible de limiter le traitement. En effet, les souvenirs (épisodiques) sont fortement liés à un sentiment d'identité<sup>[38]</sup>, et la perte de souvenirs personnels (autobiographiques) est donc perçue comme dommageable.

L'évaluation de la mémoire autobiographique présente cependant des difficultés. Il existe de nombreux tests standardisés pour évaluer les différents aspects de la mémoire autobiographique, mais ils peuvent donner des résultats contradictoires. Une étude de 1983

montre que la perte de souvenir autobiographique peut persister jusqu'à 3 ans après l'ECT<sup>[39]</sup>. En 1979, Fink suggérait qu'environ 1 patient sur 200 peut présenter des déficits de mémoire sévères et/ou durables après l'ECT<sup>[40]</sup>.

Ces éléments, associés à des témoignages individuels faisant état d'une perte de souvenir autobiographique permanente après l'ECT, ont fait de la perte de mémoire autobiographique l'effet indésirable le plus critique<sup>[41]</sup> et donc le plus décrié de l'ECT.

### *1.2.2.3 Effets indésirables cognitifs chroniques : Amnésie rétrograde*

Le seul effet indésirable cognitif chronique est l'amnésie rétrograde qui peut durer des mois voire plus<sup>[31]</sup>. Si la question de savoir si l'ECT peut entraîner des troubles mnésiques rétrogrades à long terme est consensuelle, celle de savoir si l'ECT provoque des effets indésirables cognitifs permanents (mnésiques rétrogrades) a fait l'objet d'un débat animé<sup>[37,41]</sup>.

### *1.2.2.4 Facteurs influençant les troubles mnésiques*

La fréquence et la sévérité de ces effets indésirables amnésiants varient en fonction d'un certain nombre de facteurs, similaires à ceux influençant le risque de confusion postcritique, liés au patient (par exemple, la réserve cognitive diminuée, l'âge, les troubles cognitifs préexistants, l'état de santé général), liés aux traitements psychotropes concomitants (p. ex. usage de lithium sans diminution de posologie), à l'anesthésie générale (p. ex. les hautes doses d'anesthésiques) et de facteurs techniques de l'ECT (p. ex., le placement bilatéral et plus précisément bitemporal des électrodes de stimulation, la forme sinusoïdale de l'onde du stimulus, les hautes doses de stimulation, la fréquence des séances, le nombre total de séances)<sup>[30,31]</sup>.

### *1.2.2.5 Facteurs confondants*

Plusieurs facteurs confondants aux causes des troubles cognitifs peuvent exister<sup>[31]</sup> :



- La nature et la sévérité du trouble pour lequel l'ECT est administrée. Tous les troubles psychiatriques sont associés à des degrés variables de troubles cognitifs, et plus la sévérité du trouble est grande, plus les déficits sont importants.
- La nature et la dose des médicaments psychotropes associés. La plupart des médicaments psychotropes, de manière dose dépendante altèrent les processus cognitifs.
- La nature et la dose des médicaments anesthésiques. L'anesthésie altère de manière mesurable la cognition.
- Le degré de dysfonctionnement psychiatrique résiduel après l'ECT. Si le trouble persiste longtemps, ses effets cognitifs persistent également.

#### 1.2.2.6 Pertes subjectives persistantes de souvenirs

Certains patients peuvent faire état d'une perte de souvenirs subjective à la suite de l'ECT, des mois, voire des années après la fin du traitement ; cependant, sans qu'un déficit neuropsychologique objectif soit identifiable.

Les évaluations des pertes de souvenirs subjectives à l'aide, par exemple, du *Squire Subjective Memory Questionnaire*, présentent une faible corrélation avec les tests cognitifs objectifs, mais une corrélation plus forte avec la sévérité de la dépression<sup>[42]</sup>

Dans une publication de 2007, à la suite de case reports, Fink suggère que les rares plaintes de pertes subjectives persistantes des souvenirs personnels soient le mieux caractérisées comme des troubles somatoformes soient prises en charge comme telle<sup>[43]</sup>

On pourrait rétorquer que la question de la préexistence de ce trouble somatoforme (ou *troubles à symptomatologie somatique et apparentés dans le DSM-5*) ou d'un lien avec l'ECT reste ouverte. Il semble tout de même peu probable que l'ECT soit le seul facteur causal d'un trouble de ce type, sans préexistence ni vulnérabilité/prédisposition.

On peut aussi questionner un éventuel lien avec des attentes négatives concernant l'ECT avant le traitement, ou avec la crainte avant traitement d'une perte de mémoire ou d'un

dommage cérébral ou cognitif en général. Il peut être intéressant de chercher un lien avec l'anxiété pré- et post-ECT. Ce type d'hypothèse a été testé par une étude épidémiologique de 2020 sur 277 patients<sup>[44]</sup> retrouvant une amélioration de la mémoire subjective dans 31,4% des cas et une détérioration dans 16,2% des cas ; tandis que 54,6% des patients rapportaient a posteriori un effet négatif ; la détérioration de la mémoire subjective était associée à des attentes négatives avant l'ECT, à un âge plus jeune et à une durée de suivi plus courte. Les liens avec d'éventuels symptômes dissociatifs ou post-traumatiques associés seraient également des pistes à explorer. Enfin l'existence de trouble à symptomatologie somatique et apparentée avant traitement pourrait être dépistée afin d'identifier si ce serait un facteur de risque de développer une perte subjective persistante de souvenirs.

Quoi qu'il en soit, les 3 hypothèses principales sur les causes possibles des pertes de mémoire subjectives persistantes après ECT sont les suivantes<sup>[31]</sup> :

18

- Il n'y a pas de véritable déclin par rapport à la situation initiale et les pertes de souvenirs subjectifs comprennent des attributions erronées d'oublis normaux aux effets de l'ECT.
- Les plaintes de pertes de mémoire après ECT concernent d'authentiques troubles mnésiques étant vraiment dues à l'ECT, mais trop légers pour être détectés par les tests neuropsychologiques conventionnels.
- Les plaintes peuvent représenter un véritable déclin par rapport à la situation de départ, mais être dues à d'autres facteurs tels que l'âge ou la maladie psychiatrique elle-même.

Ces différentes explications ne sont pas mutuellement exclusives et on peut tout à fait concevoir que plusieurs d'entre elles soient associées.

Pour conclure cette partie, il a été mis en avant que l'information erronée et la mécompréhension des effets indésirables cognitifs restent la principale source de stigmatisation et de controverse qui limitent l'accès à l'ECT<sup>[29]</sup>.

## 1.3 Contre-indications

### 1.3.1 Contre-indication absolue

Il n'y a pas d'unanimité globale concernant l'existence de contre-indication absolue à l'ECT. L'hypertension intracrânienne a longtemps été considérée comme contre-indication absolue, comme en témoignent les recommandations formalisées d'experts de l'ANAES de 1997 encore en vigueur<sup>[45]</sup>. Cependant, selon une revue de 2019, il n'y a pas de contre-indication absolue à l'ECT<sup>[30]</sup>.

### 1.3.2 Contre-indications relatives

Des contre-indications relatives font consensus, elles doivent être mises en balance avec les bénéfices attendus de l'ECT. On trouve parmi elles<sup>[7]</sup> :

- le risque allergique lié à certains produits utilisés lors de l'anesthésie
- les fonctions cardiovasculaire et respiratoire (p. ex. hypertension artérielle pulmonaire)
- les lésions expansives intracrâniennes sans hypertension intracrânienne ;
- une hémorragie cérébrale récente
- un infarctus myocardique récent
- une maladie thrombo-embolique veineuse récente
- une malformation vasculaire (p. ex. anévrismes) à risque hémorragique ;
- un décollement de la rétine ;
- un phéochromocytome

19

## 1.4 Indications actuelles de l'ECT

### 1.4.1 Généralités & RANZCP, 2019

L'ECT est actuellement indiquée dans différents troubles très divers, notamment les troubles de l'humeur et troubles connexes ; en situation d'urgence vitale et donc de nécessité d'une

réponse rapide avec une haute probabilité de réussite et dans les situations de résistance aux autres traitements<sup>[27,46]</sup>. Elle peut aussi être indiquée en traitement prophylactique des rechutes/récidives, dans les troubles de l'humeur et la schizophrénie, c'est l'ECT dite « de maintenance »<sup>[27]</sup>.

#### 1.4.1.1 Principales indications (en psychiatrie)

Les principales recommandations internationales concernant spécifiquement l'ECT sont celles de la Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) de 2019<sup>[27]</sup>. Selon celles-ci, l'ECT peut être indiquée principalement dans :

- les troubles dépressifs, y compris l'épisode dépressif caractérisé unipolaire dans le cas général ou avec caractéristiques psychotiques, mélancoliques ou avec début de péripartum
- d'autres troubles psychiatriques tels que le trouble bipolaire (phases maniaque, mixte et dépressive), la schizophrénie en situation aiguë comme en situation de chronicité, lorsqu'il y a pharmacorésistance (notamment résistance à la Clozapine, seule ou en association), le trouble schizo-affectif, le syndrome catatonique, la « psychose aiguë, la « psychose périnatale » et le syndrome malin des neuroleptiques.

Ces recommandations ajoutent que l'ECT peut y compris être utilisé en première intention dans la dépression sévère lorsqu'il y a une alimentation orale insuffisante, un risque élevé de suicide ou des niveaux élevés de détresse du patient, et également pour les patients souffrant de dépression psychotique, de psychose aiguë, de catatonie, de manie confuse ou d'une réponse positive antérieure à l'ECT<sup>[47]</sup>.

Aussi, l'ECT est utilisée comme traitement prophylactique dans le trouble dépressif (unipolaire), le trouble bipolaire<sup>[47]</sup> et la schizophrénie<sup>[48]</sup>.

Enfin il peut également être indiqué dans les comportements d'automutilation graves et répétitifs associés à l'autisme, les troubles psychocomportementaux avec agitation et agressivité chez les patients atteints de démence.

#### 1.4.1.2 *Autres indications (en neurologie)*

L'ECT peut également être utilisée dans le syndrome confusionnel réfractaire, quelle que soit son étiologie<sup>[49]</sup> comme c'est le cas en Scandinavie en pratique courante<sup>[30]</sup>.

D'autres indications potentielles ou plus anecdotiques peuvent exister comme dans les syndromes parkinsoniens pharmacorésistants sur les fluctuations motrices phasiques on/off et sur les manifestations non-motrices tels les symptômes psychiatriques associés à la maladie de Parkinson comme de la dépression ou de la psychose, dans l'épilepsie temporale réfractaire<sup>[50]</sup> ou dans l'état de mal réfractaire<sup>[51]</sup>.

#### 1.4.2 Indications dans les troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur en particulier les épisodes dépressifs caractérisés sont les indications les plus fréquentes de l'ECT. Le Canadian Network for and Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) a émis des recommandations en 2016 pour la dépression, notamment sur les traitements de neurostimulation<sup>[52]</sup> et en 2018 en coopération avec l'International Society for Bipolar (ISBD) pour le trouble bipolaire. Ces recommandations qui font référence dans le traitement des troubles de l'humeur décrivent à la fois les stratégies médicamenteuses et les stratégies de neurostimulation dont l'ECT.

Le CANMAT a présenté en 2016 les recommandations canadiennes pour le traitement de la dépression unipolaire, elle rappelle que l'ECT est plus efficace que la rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétitive) dans la dépression unipolaire en se basant sur de multiples méta-analyses et rapporte également que les patients qui n'ont pas répondu à l'ECT sont peu susceptibles de répondre à la rTMS.

La CANMAT en coopération avec l'ISBD a présenté en 2018 les recommandations canadiennes (et internationales) pour le traitement du trouble bipolaire. Il est précisé que l'expérience clinique suggère une haute efficacité de l'ECT dans les dépressions à

caractéristique mélancolique et à caractéristique psychotique (qu'elle soit congruente ou non à l'humeur).

Un résumé de ces recommandations associés à des commentaires personnels sont présentés en supplément (n°1) avec les annexes.

Ainsi les nombreuses indications en situation de résistance thérapeutique permettent de souligner la très grande efficacité de cette technique ; tandis que les indications en situation d'urgence permettent de souligner sa grande rapidité d'efficacité en termes de réponse et de rémission. Cette grande efficacité et cette rapidité d'efficacité sont mises en balance avec les effets indésirables cognitifs importants, mais réversibles. Des données d'efficacité et de rapidité d'efficacité sont présentées dans les prochaines sections.

## **1.5 Efficacité (de la dépression à la catatonie)**

### **1.5.1 Efficacité dans la dépression**

22

L'ECT est généralement reconnue comme le traitement le plus efficace de l'épisode dépressif caractérisé<sup>[53]</sup>, avec la plus forte probabilité de rémission<sup>[54]</sup>.

Selon une méta-analyse de 2003 dans The Lancet, l'ECT est un traitement efficace pour les patients adultes souffrant de troubles dépressifs et serait plus efficace que les traitements médicamenteux. L'ECT bilatérale serait modérément plus efficace que l'ECT unilatérale et l'ECT à haute dose serait plus efficace qu'à plus faible dose<sup>[55]</sup>.

Dans un essai contrôlé randomisé multicentrique de 2010 avec un total de 230 patients avec épisode dépressif unipolaire ou bipolaire, l'ECT bitemporale a entraîné une diminution des symptômes et une réponse plus rapide que l'ECT bifrontale ou unilatérale<sup>[56]</sup>. Il est à noter également un effet-dose de l'ECT avec une plus grande probabilité de réponse et de rémission avec un plus grand nombre de séances, aussi un plus grand nombre de séances protégerait mieux des rechutes et récidives.

Une méta-analyse de 2015 estime le taux de réponse à 70% dans la dépression sans critère de pharmacorésistance et à 58% en cas de dépression pharmacorésistante<sup>[57]</sup>. Une plus longue durée d'épisode était également un facteur de moins bonne réponse.

Dans une méta-analyse de 2018, le taux de réponse était de l'ordre de 70,6 à 78,9%, et le taux de rémission de l'ordre de **50,9 à 57,8 %**<sup>[58]</sup>.

En comparaison, selon l'étude STAR\*D de 2006, le taux de réponse après une 1<sup>re</sup> tentative de traitement antidépresseur est de 48,6% et le taux de rémission de **36,8 %** ; ces taux diminuent à chaque tentative pour descendre à **16,3%** et **13%** respectivement aux 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> tentatives, tandis que la durée pour atteindre la réponse augmente de 5,5 semaines à 8,3 semaines et que la taille d'effet en tant que pourcentage de diminution du score à la l'échelle d'évaluation de sévérité *QIDS-SR* diminue également. Selon les auteurs le taux de rémission n'est considéré comme notable que pour les 2 premières tentatives. Dans le même temps, la tolérabilité des effets indésirables médicamenteux diminue au fil des tentatives, ce qui est corrélé avec l'utilisation d'antidépresseurs (Mirtazapine, Tricycliques, IMAO) avec un moins bon profil de tolérance ou à l'utilisation d'associations médicamenteuses incluant 1 antidépresseur + 1 adjuvant (Lithium ou hormone thyroïdienne T3) ou 2 antidépresseurs (Venlafaxine + Mirtazapine)<sup>[59]</sup>. Enfin, révélateur de son efficacité, selon une analyse pharmacoéconomique coût-efficacité de 2018 aux USA, l'ECT devrait être envisagée après l'échec de 2 lignes de traitement ou plus <sup>[60]</sup>.

23

### 1.5.2 Efficacité dans la dépression unipolaire ou bipolaire

L'efficacité serait la même pour les dépressions unipolaires ou bipolaires selon une méta-analyse de 2012<sup>[61]</sup>, ce qui est d'autant plus intéressant que les dépressions bipolaires sont plus difficiles à traiter avec des épisodes plus fréquents, plus sévères et un nombre de traitements efficaces disponibles sans risque de virage beaucoup plus faible.

### 1.5.3 Efficacité dans la mélancolie en particulier

Des auteurs comme Max Fink et entre autres Michael A. Taylor notamment soulignent une très grande efficacité de l'ECT dans la dépression mélancolique.

#### *1.5.3.1 Depuis le DSM-III : malgré les recommandations, des résultats négatifs*

Cependant Max Fink a montré en 2007 que les études utilisant les critères de « caractéristiques mélancoliques » depuis le DSM-III (1980), ne permettent pas de prédire la réponse à l'ECT de manière fiable et ne retrouvent pas de différence entre les dépressions mélancoliques ou non-mélancoliques<sup>[62]</sup>. En d'autres termes, si un patient est diagnostiqué avec épisode dépressif selon les critères du DSM, l'identification des signes mélancoliques (toujours selon le DSM) ne semble pas offrir plus de pouvoir prédictif supérieur pour la réponse à l'ECT telle qu'évaluée par les échelles d'évaluation modernes et administrées immédiatement après la fin de l'ECT<sup>[63]</sup>. Selon Rasmussen en 2011<sup>[63]</sup>, une des explications peut être que le critère de jugement principal est mesuré trop peu de temps après la fin de la cure d'ECT dans les études récentes, ce qui entrainerait un biais systématique en défaveur de son efficacité. Une autre pourrait être que de multiples critères de caractéristiques mélancoliques sont aussi des critères de dépression, ainsi les dépressions non-mélancoliques auront en moyenne quelques critères mélancoliques rendant les 2 groupes plus homogènes entre eux et plus difficiles à comparer de manière statistiquement significative.

#### *1.5.3.2 La réponse à l'ECT : une éventuelle validation de l'authentique mélancolie ?*

Cette incohérence entre les données depuis 1980 et les recommandations incite à un détour pour tenter de mieux saisir cette catégorie intrigante qui a été aussi appelée entre autres « dépression endogène » ou « dépression endogénomorphe »<sup>[64]</sup> ou « primaire », par opposition à une dépression qui serait réactionnelle, psychogène, névrotique, neurasthénique ou secondaire.



## Premières études :

Différentes études associant signes et symptômes à une réponse à l'ECT entre 1953 et 1992, mettaient en évidence l'*auto-accusation* et le *ralentissement psychomoteur* puis le *réveil précoce* et l'*histoire familiale de dépression*, ensuite une *culpabilité élevée* enfin la *dyade ralentissement + psychose*.

Plusieurs indices comme celui d'Hobson en 1953<sup>[65]</sup> (Hobson, 1953), celui de Mendels en 1965<sup>[66,67]</sup> ou ceux de Newcastle (premièrement l'indice diagnostique de Newcastle de Carney et al., 1965<sup>[68]</sup> ; puis l'indice pronostique de Newcastle<sup>[69]</sup>) ont cherché à définir une sous-catégorie de dépression dite endogène ayant un meilleur pronostic de réponse à l'ECT. L'indice pronostique de Newcastle développé par Gurney et modifié par Carney & Sheffield, 1972 met en avant la perte de poids, le réveil précoce, ainsi que les délires somatiques et de persécution, il aurait la meilleure spécificité tandis que celui de Hobson aurait en tant que test la meilleure *fraction correcte* (dite aussi *exactitude binaire*)<sup>[70]</sup>, celui-ci met en avant le début brutal, l'*auto-accusation*, le *ralentissement psychomoteur*, ainsi que l'absence d'hypocondrie (somatoforme, du trouble à symptomatologie somatique dans le DSM-5), de labilité émotionnelle, de fluctuation affective, de traits névrotiques, de démonstrativité des symptômes ; les signes psychotiques étaient trop rares pour atteindre la significativité statistique<sup>[65]</sup>.

25

## Research Diagnostic Criteria (RDC)

Les critères RDC de troubles dépressifs endogènes développés dans les années 1970 comprennent certains critères déjà présents dans l'Indice pronostic de Newcastle, aussi appelée deuxième échelle de Newcastle (N-II) comme le manque de réactivité de l'humeur, l'aggravation matinale, le réveil précoce, la *perturbation psychomotrice (ralentie ou agitée)*<sup>[71]</sup>.

On peut trouver en annexe 1 & 2 ces 3 listes de critères ainsi que celles du DSM et de l'échelle de Mélancolie de Bech Rafaelsen. .

Un rapide descriptif des tentatives de trouver des éléments cliniques ou paracliniques pour définir la mélancolie est présenté ici. Les auteurs ayant réalisé ces travaux pour la plupart étaient convaincu d'une efficacité supérieure de l'ECT dans ce qu'il considérait être la dépression endogène/mélancolique.

*Une version détaillée est présentée en Supplément (n°2).*

### **À la recherche de la mélancolie : l'axe du stress**

Des études dès les années 60 ont cherché à étudier les liens entre l'activité corticosurrénalienne, la dépression<sup>[72]</sup> et ses différents sous-types<sup>[73]</sup>. Ces taux étaient plus élevés dans les patients déprimés catégorisés comme « psychotiques » que ceux catégorisés « névrotiques »<sup>[73]</sup>.

#### *Axe du stress : le Test de Freinage à la Dexaméthasone*

D'après une revue systématique de 2018, selon un faisceau convergent de résultats, la dépression mélancolique serait associée à un hypercortisolisme, à la fois basal, et suite à différents tests endocriniens de stimulation ou de suppression, notamment le Test de Suppression à la Dexaméthasone (DST), lequel consiste au freinage de sécrétion de cortisol par le rétrocontrôle négatif induit par de la Dexaméthasone. Le résultat en cortisol dans la dépression mélancolique est supérieur par rapport à des témoins sains ou à des patients avec dépression non-mélancoliques, suggérant une réduction du rétrocontrôle inhibiteur au niveau hypothalamique (et éventuellement hypophysaire) entraînant donc une désinhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHC)<sup>[74]</sup>.

La non-suppression au DST a également été associée à la dépression dite « primaire », c'est-à-dire sans facteur précipitant, plutôt que « secondaire »<sup>[75]</sup>.

Dans une méta-analyse de 1997, sur 14 études comparant les résultats des patients avec dépression psychotique et non-psychotique, le taux de non-suppression était substantiellement plus élevé dans le groupe dépression psychotique<sup>[76]</sup>, tandis que

d'après une étude de 1982, la présence de symptômes psychotiques positifs dans la schizophrénie n'étant pas associé à un DST anormal.

#### *DST normalisation après l'ECT :*

Plusieurs études chez les patients avec dépression dite endogène ayant un DST anormal avec excès de sécrétion de cortisol ont également rapporté une modification des résultats du DST, après l'ECT, allant dans le sens d'une normalisation. Cette modification était corrélée à l'amélioration clinique<sup>[77,78]</sup>.

#### *Axe du stress & réponse à l'ECT :*

Un DST anormal avec non-suppression du cortisol par la Dexaméthasone avant ECT a également été associé à une meilleure réponse clinique à l'ECT.

Une étude prospective de 1989 portant sur 40 patients déprimés, 40 contrôles présentant un autre diagnostic psychiatrique et 40 contrôles sains, au sein du groupe de patients déprimés la non-suppression au DST était associée à une meilleure diminution à l'échelle d'Hamilton et à un plus grand taux de rémission après traitement par ECT ou par antidépresseur tricyclique<sup>[79]</sup>, ce qui peut s'expliquer par la sévérité plus importante des patients.

#### *Test de stimulation au CRH & « Dex/CRH test »*

L'hypercortisolisme dans la dépression mélancolique est d'origine haute c'est-à-dire hypothalamo-hypophysaire avec une ACTH qui n'est pas effondrée, contrairement aux syndromes de Cushing d'origine primaire, c'est-à-dire (cortico-)surrénalienne (le plus souvent) ou paragangliocytaire. Plusieurs éléments permettent de différencier l'hypercortisolisme de la dépression mélancolique de celui de la maladie de Cushing dont l'étiologie est l'adénome hypophysaire corticotrope. Ainsi le CRH serait en moyenne plus élevée dans la dépression mélancolique, car il a tendance à être diminué dans l'adénome hypophysaire corticotrope du fait d'un rétrocontrôle négatif du cortisol sur le CRH. Surtout, tandis que dans l'adénome hypophysaire il y a une hyperréactivité de l'ACTH au CRH, celle-ci est diminuée dans la dépression mélancolique<sup>[80]</sup>.

Selon une revue systématique en 2013, le test combiné de suppression à la Dexaméthasone et de stimulation au CRH (Dex/CRH test) pourrait être un test diagnostique prometteur avec une taille d'effet relativement importante ; malgré un grand nombre d'études qui permettent de montrer de manière cohérente une anomalie biologique dans le groupe cible, celles-ci ne n'auraient permis pour la plupart d'en définir l'utilité clinique avec des paramètres de performance diagnostique<sup>[81]</sup>.

Ce test a également été associé à une normalisation après ECT alors même que la diminution du métabolisme frontal en Tomographie à Émission de Positron liée à l'épisode ne s'était pas encore normalisée<sup>[82]</sup>.

#### *Mélancolie, axe du stress et perturbations de l'architecture du sommeil*

Dans une étude de 1998 portant sur 300 patients avec dépression unipolaire, dont 40% ayant une réponse anormale au DST, une corrélation positive a été observée entre les valeurs de cortisol post-dexaméthasone et le score à l'Index Diagnostic de Dépression Endogène de Newcastle. Les valeurs de cortisol post-dexaméthasone étaient positivement corrélées avec le nombre de réveils et la durée de réveil, et négativement avec la durée du stade 2, du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal. Dans cette même étude, les patients dont le temps de latence au premier sommeil paradoxal était inférieur à 50 minutes présentaient des valeurs plasmatiques de cortisol post-dexaméthasone significativement plus élevées à 16 heures que les patients dont le temps de latence était supérieur à 50 minutes. Enfin, le raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal a également été trouvé amélioré après ECT<sup>[83]</sup>.

#### **à la recherche de la mélancolie** : *la perturbation psychomotrice, le CORE system*

En 1990, l'équipe de Gordon Parker, spécialiste des troubles de l'humeur, dans le but de prédire la réponse à l'ECT<sup>[84]</sup> a choisi de se concentrer sur les perturbations psychomotrices comme signes cliniques objectifs de dépression et plus spécifiquement de mélancolie, au sein d'un système de cotation nommé CORE<sup>[84]</sup> puis a publié revue sur les changements

psychomoteurs dans la dépression/mélancolie<sup>[85]</sup>.

La prédiction de la réponse à l'ECT ayant été suggérée comme étant un critère clé pour établir la validité de quelconques algorithmes diagnostique pour la mélancolie<sup>[86]</sup>, dans une étude ouverte sur 81 patients, la perturbation psychomotrice évaluée par le CORE system a permis de prédire la réponse à l'ECT<sup>[87]</sup>.

En 2000, Parker propose une modèle catégoriel hiérarchique pour la dépression en général, laquelle est caractérisé par ses états affectifs, la dépression mélancolique caractérisée par l'association d'états affectifs dépressifs et d'une perturbation psychomotrice objectivement observable, enfin la dépression psychotique par l'association de ces 2 précédents éléments avec des caractéristiques psychotiques<sup>[88]</sup>.

Le CORE system a également été corrélé à une réponse anormale au DST avec non-suppression par la dexaméthasone de la sécrétion de cortisol<sup>[89]</sup>.

#### **à la recherche de la mélancolie : propositions récentes**

En 2010, Gordon Parker s'associe à Max Fink et à 15 autres co-auteurs, la plupart professeurs de psychiatrie et spécialistes des troubles de l'humeur, du syndrome catatonique, de l'ECT ou encore d'histoire et d'épistémologie de la psychiatrie, pour préconiser que la mélancolie soit positionnée comme un syndrome affectif distinct, identifiable, homogène et spécifiquement traitable dans le DSM-5<sup>[90]</sup>.

Les **description clinique** serait une *perturbation affective* non-réactive et émoussée avec anhédonie envahissante, angoisse permanente, propos morbides et risque suicidaire, une *perturbation psychomotrice marquée* sous la forme d'un ralentissement (des pensées, des mouvements, du langage et d'une anergie) ou d'une agitation spontanée (impatience motrice avec persévération du discours ou des mouvements), une *altération cognitive* avec une concentration et une mémoire de travail réduites, un *dysfonctionnement neurovégétatif* avec un réveil précoce, une perte d'appétit et de poids, une baisse de la libido et une variation nyctémérale - l'humeur et l'énergie étant généralement moins bonnes le matin. Sans être caractéristique, la psychose est souvent présente avec des convictions nihilistes de

désespoir, de culpabilité, de péché, de ruine ou de maladie.

Les **modifications physiopathologiques** seraient une *hypercortisolémie* reflétée dans le Test de Suppression à la Dexaméthasone (DST) ou une perturbation de l'architecture du sommeil.

Le **pronostic** serait marqué par une évolution épisodique avec un fort risque de récurrence, une faible réponse aux placebos et aux interventions psychologiques<sup>[91]</sup> et sociales, une grande réponse aux traitements physiques comme l'ECT et aux médicaments antidépresseurs, en particulier aux tricycliques à large action meilleure qu'aux ISRS<sup>[92]</sup>. Depuis, Gordon Parker et son équipe ont développé l'échelle SMPI (*Sydney Melancholia Prototype Index*) pour tenter de discriminer les dépressions mélancoliques et non-mélancoliques<sup>[93-97]</sup>. Tandis que Parker et son équipe souhaitent définir le syndrome mélancolique comme étant essentiellement une perturbation psychomotrice peu importe l'étiologie en se basant sur la SMPI<sup>[98]</sup>, Max Fink espère que l'on suivra la voie de la catatonie pour la réintégration de la mélancolie dans les classifications internationales en réalisant une évaluation des patients en 3 temps avec d'abord des *évaluations cliniques utilisant des échelles validées de dépression*, puis l'utilisation de *marqueurs neuroendocriniens* pour vérifier le diagnostic, enfin le *traitement par tricyclique ou par ECT* pour le valider définitivement<sup>[99]</sup>.

Pour conclure cette digression sur une catégorie qui fait encore débat, si les critères définis par consensus depuis le DSM-III sont peut-être mal choisis, les études anciennes tentant de mettre en évidence une sous-catégorie homogène de patients répondant spécifiquement à l'ECT (indépendamment de la sévérité ou des caractéristiques psychotiques), ont des risques de biais avec notamment des critères variables ne dessinant pas exactement la même Mélancolie, des tailles d'échantillon souvent réduites, des qualités de rapport hétérogènes et des répliques partielles. Les tests endocriniens auraient pu être prometteurs, mais ils étaient sans doute trop difficiles à mettre en œuvre en dehors de services d'endocrinologie. Peut-être que la perturbation psychomotrice est plus facile à

identifier en clinique courante et pourrait avec la sévérité générale (et les caractéristiques psychotiques) permettre de choisir les dépressions qui bénéficieraient le plus de l'ECT.

#### 1.5.4 Efficacité dans la dépression à caractéristique psychotique

Selon une méta-analyse de 2018, la présence de caractéristique psychotique est un facteur prédictif significatif et cliniquement pertinent à la fois de la réponse et de la rémission à l'ECT<sup>[58]</sup> (dans la dépression qu'elle soit unipolaire ou bipolaire).

À noter, concernant la dépression à caractéristique psychotique que l'association avec l'hypercortisolisme dans la dépression mélancolique serait encore plus importante quand celle-ci serait psychotique<sup>[74,100,101]</sup>.

#### 1.5.5 Dépression et autres troubles psychiatriques du postpartum

La dépression, l'épisode maniaque et l'épisode psychotique bref du postpartum sont tous associés au trouble bipolaire : l'épisode dépressif dans le postpartum est un facteur de risque de trouble bipolaire par rapport à un épisode en dehors du postpartum. L'épisode psychotique bref du postpartum évolue dans la majorité des cas vers un trouble psychiatrique chronique, en premier lieu le trouble bipolaire<sup>[102]</sup>.

Dans une revue systématique de 2015, basées uniquement sur des études de cas et des études rétrospectives ou prospectives non randomisées, montrant toutes une réponse positive à l'ECT dans les troubles psychiatriques du postpartum, les auteurs rapportent que l'ECT dans la période du postpartum semble être plus efficace que dans les autres périodes, au moins concernant la psychose du postpartum<sup>[103]</sup>.

#### 1.5.6 Efficacité dans le syndrome catatonique

L'indication pour laquelle l'efficacité de l'ECT est la plus spectaculaire est sans doute le syndrome catatonique.

Dans une revue systématique avec méta-analyse en 2018, Leroy et al., rapportent que

même si des essais contrôlés randomisés de bonne qualité manquent pour évaluer avec un haut niveau de preuve l'efficacité, la tolérance et les différents protocoles de l'ECT dans le syndrome catatonique, les données suggèrent une amélioration robuste avec une taille d'effet importante des symptômes catatoniques après ECT dans plusieurs études, sans argument pour une différence d'effet selon l'étiologie du syndrome catatonique<sup>[104]</sup>. Ce qui corrobore les connaissances empiriques et est en cohérence avec l'impression clinique largement répandue de l'utilité de l'ECT pour la catatonie<sup>[105]</sup>.

Une revue de 2020 rapporte que les taux de réponse de la catatonie à l'ECT sont excellents, la plupart des études modernes faisant état d'une réponse dans 80 à 100 % des cas, y compris en cas de non-réponse aux benzodiazépines<sup>[106]</sup>, alors même que la réponse aux benzodiazépines est déjà très élevée avec une réponse au Lorazépam de l'ordre de 70 à 80%<sup>[105]</sup>.

## **1.6 Rapidité d'efficacité**

32

En plus d'une efficacité rapide dans la dépression, une efficacité rapide est retrouvée dans les idées suicidaires qui l'accompagnent<sup>[107]</sup>.

Pour souligner la rapidité avec laquelle l'ECT peut agir, il est intéressant de s'arrêter sur l'effet en particulier des premières séances. Dans une étude prospective multicentrique de 2004 incluant 253 patients avec dépression unipolaire<sup>[108]</sup>, le taux de réponse après une seule séance était de 12,8% et celui après 3 séances de 53,8%. La rémission était atteinte après 2 séances pour 1 patient, pour 4% des patients après 3 séances, pour 10,3% après 4 séances et pour 33,6% après 6 séances. Dans cette même étude, la réponse à 5 séances ou avant prédisait une rémission dans 87,1% des cas. Dans une étude rétrospective portant sur 57 dossiers de patients unipolaires<sup>[109]</sup>, le score moyen à l'échelle d'Hamilton d'évaluation de la dépression baissait de 12 points entre le niveau initial et après 3 ou 4 séances (selon que l'ECT était administrée 1 ou 2 fois par semaine) tandis qu'il baissait de 7



points supplémentaires après la fin du traitement. Dans la moitié de patients rapidement répondeurs (29 sur 57), la diminution était de 19 points après 3-4 séances puis de 4 points supplémentaires à la fin du traitement.

Des données mettent en évidence une rapidité d'efficacité encore plus grande dans le trouble bipolaire, notamment la dépression bipolaire par rapport à la dépression unipolaire<sup>[110-112]</sup>. De plus le nombre de séances nécessaires pourrait également être inférieur dans la dépression bipolaire comparée à la dépression unipolaire<sup>[110]</sup>.

Une plus grande rapidité d'efficacité est également retrouvée dans la dépression psychotique<sup>[113]</sup>.

La réponse au traitement peut également être extrêmement rapide de l'ordre de 1 à 4 séances dans le syndrome catatonique, notamment lorsque l'ECT est initiée rapidement après le début des symptômes<sup>[114]</sup>. Dans le syndrome catatonique, une des raisons de sa rapidité d'efficacité pourrait venir du fait qu'en pratique, l'ECT est souvent initiée chez des patients bénéficiant déjà d'une administration régulière de benzodiazépines<sup>[106]</sup>, généralement du Lorazépam traitement de première intention dans le syndrome catatonique, l'effet de l'ECT serait cumulé à celui du Lorazépam ; l'association du Lorazépam et de l'ECT aurait une efficacité supérieure à la monothérapie<sup>[115]</sup>.

À noter que l'étiologie principale du syndrome catatonique est le trouble bipolaire<sup>[116-118]</sup>. Les dépressions psychotiques sont également plus souvent associées au trouble bipolaire que ne le sont les dépressions non-psychotiques<sup>[119-123]</sup>. Les dépressions et autres troubles du postpartum sont aussi volontiers associées au trouble bipolaire<sup>[102,119,124]</sup>.

De même les mélancolies sont plus associées au trouble bipolaire que les dépressions non-mélancoliques que l'on se place du point de vue du DSM<sup>[125]</sup> ou bien dans une version revisitée avec de nouvelles mesures comme le CORE<sup>[125]</sup> ou le SMPI<sup>[93]</sup>.

Ainsi, tous les troubles qui répondent le plus et/ou le plus rapidement à l'ECT semblent fortement corrélés. Le cas archétypique serait un épisode de mélancolie délirante bipolaire (éventuellement dans le postpartum), compliqué d'un syndrome catatonique. On peut faire l'hypothèse qu'ils partageraient une base physiopathologique commune.

Enfin, cette rapidité peut-être parfois extrême : plusieurs *case reports* montrent que certains patients peuvent parvenir à une rémission au moins partielle<sup>[126]</sup> ou totale en une seule séance, dans la catatonie<sup>[127]</sup> ou dans la dépression<sup>[128]</sup>. Dans le premier de ces *case reports* de cas cliniques, le Test de Suppression à la Dexaméthasone s'est également normalisé en une unique séance.

On peut donc conclure que l'ECT est à la fois le plus vieux traitement encore utilisé en psychiatrie, qu'il est sans aucun doute le traitement qui présente l'efficacité sur le plus grand nombre de troubles sévères (présentant des corrélations statistiques) et la rapidité d'action la plus impressionnante. C'est cette rapidité d'efficacité qui interroge sur son mécanisme d'action, potentiellement d'un ordre différent que celui des traitements médicamenteux. La partie suivante va donc se concentrer sur les hypothèses qui ont été proposées et les mettre en relation avec cette rapidité d'efficacité.

## 2 Principales hypothèses concernant le mécanisme d'action de l'ECT

---

La réflexion sur le mécanisme d'action de l'ECT est importante, car elle pourrait permettre de diminuer la stigmatisation et améliorer l'accès à l'ECT comme cela a été suggéré au début de l'introduction.

De plus cela pourrait permettre d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des troubles psychiatriques en général et de 3 troubles statistiquement corrélés et répondant particulièrement rapidement à l'ECT en particulier que sont le trouble ou la dépression bipolaire (psychotique ou non), la dépression psychotique (bipolaire ou non) et le syndrome catatonique comme cela vient d'être décrit.

Enfin une meilleure compréhension du mécanisme de l'ECT permettrait de tenter de modifier son utilisation pour en diminuer les effets indésirables, ou pour essayer d'en reproduire les effets avec d'autres méthodes telles que la thérapie convulsive magnétique (*Magnetic Seizure Therapy, MST*) qui consiste à provoquer une crise généralisée non-pas par stimulation électrique mais par stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*), à ne pas confondre avec la rTMS qui consiste en une stimulation magnétique transcrânienne répétitive sans déclencher de crise.

La plupart des hypothèses concernant le mécanisme d'action de l'ECT se sont concentrées sur son efficacité dans l'épisode dépressif caractérisé pharmacorésistant ou non, le plus souvent unipolaire.

En effet la dépression unipolaire est le trouble le plus fréquent parmi ceux pouvant être traités par ECT. Il est aussi le type d'épisode le plus fréquent à la fois en nombre d'épisodes et en durée d'épisode dans le trouble bipolaire de type 1 et dans le trouble bipolaire de type 2. Il est aussi une des principales causes du syndrome catatonique.

Bien que le mécanisme global soit méconnu, plusieurs hypothèses biologiques ont été proposées.

Elles peuvent être classées selon différents niveaux de description :

- Les hypothèses neurophysiologiques, avec des approches globales
  - « *by product* » de l'effet anticonvulsivant
  - neurométabolique
  - électroencéphalographique
- Les hypothèses moléculaires, avec des approches plus réductionnistes
  - Neurontrasmision-neuromodulation
  - Neuroendocrinienne
  - Immuno-inflammatoire
- La théorie de neurotrophicité et neurogenèse – une approche multiéchelle
  - Facteurs neurotrophiques & modifications de la barrière hématoencéphalique
  - Angiogenèse
  - Neuroprotection & neuroprolifération
  - Synaptogenèse
  - Modifications structurales macroscopiques

36

## 2.1 Hypothèses neurophysiologiques

Les premières hypothèses présentées sont les approches neurophysiologiques à grande échelle, car c'est une de celles-ci qui a été suggérée en première.

### 2.1.1 Hypothèse d'un *by-product* de l'effet anticonvulsivant

C'est probablement par Sackeim en 1983<sup>[22]</sup> qu'a été proposée la première hypothèse sérieuse quant à l'efficacité de l'ECT, celle liée à un effet anticonvulsivant<sup>[2,129]</sup> et généralement appelée « hypothèse anticonvulsivante »<sup>[2,130]</sup>.

Tout d'abord, selon Meduna dans les années 1930 et plus tard selon Fink c'est bien la crise qui est l'agent thérapeutique, quel que soit le moyen épiléptogène<sup>[3]</sup>. Dans le cas de l'ECT, les impulsions électriques provenant des électrodes traversent les tissus pour stimuler les

neurones en modifiant leur milieu électrique interne et leur concentration en ions<sup>[131]</sup>.

L'efficacité de l'ECT résulterait de propriétés anti-convulsivantes, mises en évidence par la diminution de la durée des crises et donc l'augmentation du seuil épileptogène au fur et à mesure des séances<sup>[132]</sup>.

Cette hypothèse a notamment conduit à analyser les tracés pendant les crises. Par exemple on a tenté de mettre en évidence des critères d'adéquation des crises<sup>[133–136]</sup>.

L'arrêt des crises, spontané et relativement rapide associé à une *suppression postcritique*, c'est-à-dire à une diminution de l'amplitude de l'EEG, sont révélateur d'un effet anticonvulsivant rapide, la suppression postcritique, en association avec une crise de haute amplitude a déjà été associé à un meilleur pronostic<sup>[137]</sup>. L'*indice de suppression de salves* (*Burst Suppression*) décrit comme mesure permettant de prédire l'adéquation des crises dans l'ECT, diminue après plusieurs séances d'ECT ce qui a été attribué à un effet anticonvulsivant<sup>[138]</sup>.

L'effet anticonvulsivant serait médié via une augmentation des sécrétions GABAergique<sup>[2]</sup> – ce qui a été montré à la fois chez la souris<sup>[139]</sup> et chez l'homme<sup>[140]</sup> – et neuro-hormonales, en particulier celle du neuropeptide Y<sup>[141–143]</sup>.

37

- Une augmentation de la transmission inhibitrice notamment GABA-A pourrait également participer spécifiquement à l'action sur le syndrome catatonique pour lequel les barbituriques<sup>[144,145]</sup>, les benzodiazépines<sup>[146]</sup> et le Zolpidem<sup>[147]</sup> ont un effet spectaculaire.
- L'expression du gène codant pour le neuropeptide Y qui est augmentée par l'ECT, participerait aussi à la régulation émotionnelle, aux processus mnésiques, à la régulation des rythmes circadiens et de l'appétit<sup>[132]</sup>.

## 2.1.2 Hypothèse neuro-métabolique

Il existe une littérature importante concernant les modifications de débit sanguin cérébral et du métabolisme régional glucidique, utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle (TEP, TEMP, IRMf) cérébrale<sup>[132]</sup>. Le débit sanguin cérébral régional (DSCr) a tendance à augmenter de manière immédiate dans les zones du cerveau présentant une activité épileptique ; cette augmentation est plus importante lors des crises correctement généralisées que lors des crises dites « manquées » ; puis, il y a un déclin ultérieur peu après la crise.

Singh & Kar en 2017<sup>[132]</sup> notent que des données croissantes indiquent un hypométabolisme significatif dans le gyrus frontal chez les patients souffrant de dépression (unipolaire ou bipolaire). Ils affirment également qu'il existe une énorme littérature qui soutient l'idée que l'ECT entraîne des modifications du DSCr et du métabolisme régional, y compris dans des zones généralement considérées comme impliquées dans la dépression, cependant leurs résultats ne sont pas toujours répliqués<sup>[148]</sup>.

## 2.1.3 Hypothèse électroencéphalographique

Les modifications de l'EEG entre avant et après la cure d'ECT dans certaines zones cérébrales spécifiques pourraient permettre de prédire le résultat clinique et aider à comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents de l'ECT.

La plupart des données s'accordent à un ralentissement global de l'EEG avec une augmentation de l'amplitude relative des bandes delta ou thêta (oscillations lentes, infra partie 3.3.1.1 évoquant les rythmes cérébraux EEG), par rapport aux bandes bêta et gamma (rapides)<sup>[149]</sup>. Une étude ancienne a décrit un ralentissement de l'EEG progressif au fur et à mesure des séances, alors que l'effet sur le débit sanguin (à une échelle globale) avait tendance à s'estomper. Le début de la réponse thérapeutique a été corrélé à la rapidité et l'importance du ralentissement EEG<sup>[150]</sup>. Certaines données suggèrent que l'activité delta

post-ECT dans le cortex préfrontal est un facteur prédictif de la réponse clinique, quel que soit le mode de l'ECT<sup>[151]</sup>, ce ralentissement a également été mis en lien avec l'effet anticonvulsivant (cf. supra)<sup>[149]</sup>. Une mesure EEG appelée cohérence (voir partie 3.1 à 3.3) dans la bande delta a également été associée à un meilleur pronostic<sup>[137]</sup>.

Plus récemment, une augmentation de l'activité thêta (4-7 Hz) a été mise en évidence notamment par McCormick et al., qui ont montré en utilisant une analyse par tomographie électromagnétique à basse résolution (Low-Resolution Electromagnetic Tomography Analysis, LORETA, une méthode de localisation de source, infra parties 3.3.1.1 & 3.3.1.4) que le cortex cingulaire antérieur subgénéral (sgACC), une région impliquée dans les processus affectifs et hyperactive dans la dépression, était le site de l'activité thêta. De plus, l'ampleur de la diminution de l'activité thêta dans le sgACC avant le traitement était positivement associée à la réponse antipsychotique dans la dépression psychotique<sup>[152]</sup>. Concernant la bande alpha, une étude de 2016 de Zhao et al. a également mis en évidence une diminution de l'activité alpha dans le cortex fronto-temporal après une série d'ECT dans la schizophrénie<sup>[153]</sup>.

39

Une étude plus récente a trouvé une corrélation positive entre l'amélioration des symptômes dépressifs et la diminution des ondes rapides (gamma) et a montré que l'ECT modulait chez les patients déprimés l'entropie multiéchelle, qui est une mesure quantifiant la complexité de la dynamique temporelle cérébrale à partir de données EEG<sup>[154]</sup>.

Une hypothèse plus anecdotique qui peut être associée à des modifications EEG est celle d'une modification de l'architecture du sommeil<sup>[155]</sup>.

## **2.2 Hypothèses moléculaires**

### **2.2.1 Neuromodulation/Neurotransmission**

L'ECT modulerait les processus de neurotransmission et influenceraient l'expression et la libération d'une grande variété de molécules dans le cerveau, dont presque tous les

principaux neurotransmetteurs, telles les monoamines (la sérotonine, la dopamine<sup>[156]</sup> et la noradrénaline), mais également d'autres tels l'acétylcholine, les opioïdes endogènes, l'adrénaline<sup>[157]</sup>

### 2.2.1.1 Neuromodulation monoaminergique

#### **Sérotonine**

Il a été montré que l'ECT diminuait globalement la liaison aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub><sup>[158]</sup>, ce qui est en accord avec les observations après la prise d'antidépresseurs ISRS (comme la Sertraline<sup>[159]</sup>) ou tricycliques (comme la Clomipramine<sup>[160]</sup> ou la désipramine<sup>[161]</sup>)

#### **Dopamine**

Les effets de l'ECT sur le système dopaminergique ont été décrits, avec une grande cohérence entre les données des études animales (où le terme consacré est *Electroconvulsive Stimulation, ECS*) et humaines. En particulier, les résultats récents d'études menées chez l'homme ont confirmé les résultats antérieurs obtenus chez les rongeurs et les primates non-humains, indiquant une activation du système dopaminergique méso-cortico-limbique, à divers niveaux, telles la libération de dopamine<sup>[162,143,163]</sup>, la liaison aux récepteurs<sup>[164,165]</sup> et la neurotransmission dopaminergique en général<sup>[166–168]</sup>. Il a également été montré que l'ECS augmentait que le rat l'effet comportemental d'un agoniste dopaminergique<sup>[169]</sup>. L'hypothèse d'une implication dopaminergique est également étayée par l'amélioration exercée par l'ECS répétée sur les symptômes typiquement liés aux fonctions dopaminergiques, notamment la motivation, la concentration et l'attention<sup>[157]</sup>.

#### **Noradrénaline**

Les résultats d'études sur des rongeurs ont également suggéré que l'effet thérapeutique de l'ECS répétée pourrait être médié par une libération accrue de noradrénaline, comme l'indique une réduction compensatrice de liaison aux adrénorécepteurs, en particulier, le sous-type  $\alpha_2$ . Notamment, il a été observé que cette diminution de liaison serait plus



prononcée dans les zones du cortex frontal ayant des connexions fortes avec les zones limbiques impliquées dans le traitement des émotions, comme l'amygdale<sup>[132]</sup>.

### 2.2.1.2 Neurotransmissions non-monoaminergiques

D'autres neurotransmetteurs ont également été cités comme pouvant être impliqués dans l'effet de l'ECT tels que le Glutamate<sup>[170]</sup>, le GABA<sup>[130,171]</sup> les endocannabinoïdes<sup>[172]</sup>.

## 2.2.2 Hypothèse neuroendocrinienne

Certains auteurs ont suggéré que l'ECT rétablisse des perturbations endocriniennes<sup>[2]</sup>.

Cette hypothèse peut venir des conceptions d'auteurs comme Fink pour qui une hyperactivité de l'axe du stress est trouvée dans la mélancolie<sup>[173]</sup>, du moins dans un sous-groupe significatif de patient avec dépression et pour qui l'ECT rétablirait une fonction hypothalamique normale<sup>[174]</sup>.

Selon cette hypothèse, la crise convulsive induirait la libération de neurohormones hypothalamiques<sup>[2]</sup>, en particulier la CRH et la TRH (et des peptides apparentés)<sup>[142,175]</sup> qui aurait un effet inhibiteurs sur des neurones glutamatergiques sous-corticaux de régions limbiques<sup>[175]</sup> et qui entraînent des sécrétions hypophysaires et surrénaliennes, dont notamment du cortisol. L'ECT induirait également un pic transitoire en prolactine<sup>[2]</sup> d'autant plus important que le placement des électrodes ne serait pas unilatéral, mais bilatéral<sup>[176]</sup>.

D'autre part l'ECT influencerait les tests neuroendocriniens tels que le DST et le test de stimulation à la TRH, avec pour le premier une diminution apparente du métabolisme de la dexaméthasone et une suppression plus efficace de la sécrétion de cortisol et pour le second une baisse de la réponse en TSH<sup>[2,177]</sup>.

Par ailleurs, un niveau de cortisol élevé après DST avant ECT a été associé à une meilleure réponse à l'ECT<sup>[178]</sup>. Ainsi plus l'anomalie endocrinienne est importante, plus l'ECT aurait une grande taille d'effet.

Les hypothèses neuroendocriniennes comme mécanisme éventuel de l'ECT ont été passées en revue par Haskett en 2014<sup>[179]</sup>, cependant aucune donnée ne datait d'après 1996. Cependant, l'hypothèse d'un mécanisme neuroendocrinien dans la dépression fait toujours récemment l'objet d'intérêt notamment dans une perspective de trouver des traitements antidépresseurs (pharmacologiques) indépendants des systèmes monoaminergiques comme en témoigne une revue de 2019<sup>[180]</sup>.

### 2.2.3 L'hypothèse immuno-inflammatoire

Selon une revue systématique publiée en 2018<sup>[181]</sup>, l'ECT en plus de produire une sécrétion aiguë de cortisol, produirait une réponse immuno-inflammatoire immédiatement après la séance, avec notamment une augmentation des niveaux de cytokines immunomodulatrices telles que les interleukines pro-inflammatoires IL-6 (InterLeukine-6) et IL-1 associée à une diminution d'IL-4 et d'interféron gamma, ainsi qu'une augmentation immédiate des taux de leucocytes, en particulier une augmentation de l'activité des Natural Killer laquelle se maintenait jusqu'à 6 jours. L'ECT a été également associée à une modulation de la voie métabolique Kynurenine (métabolite du tryptophane) associée à activation immunitaire.

Plus à distance ou après une cure complète, l'ECT, en plus d'être associée à une diminution des taux de cortisol, l'était également à une diminution de l'IL-6, et de l'IL-5 ainsi qu'à l'augmentation de taux de plusieurs types de lymphocytes.

## 2.3 La théorie neurotrophique-neuroplastique, une approche intégrative

Alors que l'hypothèse monoaminergique de l'effet des antidépresseurs était dominante depuis le développement des antidépresseurs tricycliques et IMAO<sup>[182]</sup>, à la suite des travaux

de Duman notamment, à la fin des années 1990<sup>[183,184]</sup>, l'hypothèse de neuroplasticité émerge. Celle-ci attribue un rôle fondamental aux facteurs de croissance tels que le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*, facteur neurotrophique dérivé du cerveau) dans la neurogenèse, le développement morphologique des neurones, la synaptogenèse et la plasticité en découlant, laquelle ferait défaut dans la dépression et seraient favorisés par les traitements antidépresseurs qu'ils soient médicamenteux ou par ECT.<sup>[185,186]</sup> Ainsi, l'activité neurotrophique de l'ECT serait liée à des facteurs neurotrophiques, permettant angiogenèse, neuroprotection, neuroprolifération et synaptogenèse aboutissant à une augmentation de volume de certaines structures cérébrales notamment limbiques et principalement l'hippocampe ; ce qui pourrait permettre une augmentation de la plasticité cérébrale fronto- limbique et l'amélioration clinique. Les paragraphes qui suivent sont une tentative de dresser un panorama des nombreux travaux liés à cette hypothèse, allant du niveau génomique à l'échelle macroscopique.

43

### 2.3.1 Modifications épigénétiques chez le rongeur

Des modifications épigénétiques ont été suggérées comme participant au mécanisme des effets thérapeutiques de l'ECS à la suite d'études dans des modèles murins<sup>[132,187]</sup>. L'ECS par des modifications d'histone produirait un remodelage de la chromatine, qui dans un modèle rat, aurait induit par l'intermédiaire des régions promotrices de leurs gènes une régulation positive d'une part de facteurs de transcription (CREB et c-Fos) et d'autre part du BDNF et entraîné ses effets thérapeutiques<sup>[188]</sup>. Il a ensuite été montré que l'ECS induisait le gène *Gadd45b* lequel agirait comme médiateur de la prolifération dendritique électroconvulsivo-induite dans les nouveaux neurones du gyrus denté de l'hippocampe chez la souris<sup>[189]</sup> ; le gène *Gadd45b* ayant un rôle dans la déméthylation des régions régulatrices des gènes du facteur de croissance des fibroblastes 1 (FGF-1) et du BDNF, impliqués dans la régulation de la neurogenèse<sup>[190]</sup>.

Dans un modèle de rat l'ECS répétée a entraîné une augmentation de l'activité de l'enzyme

histone désacétylase de classe 2 (HDAC2) dans le cortex frontal inhibant ainsi l'acétylation des histones du promoteur (et réprimant la transcription) des gènes *Egr1*, *c-Fos*, *Nrn1*, *Nr2a*, *Nr2b* et *Camk2α* impliqués dans la voie de signalisation des récepteurs NMDA ; de plus l'inhibition de HDAC2 a permis de rétablir l'expression des gènes qui avait été réduite par l'ECS<sup>[191]</sup>. Enfin, l'ECS répétée a induit une régulation transcriptionnelle de diverses histones, d'enzymes de modification de l'ADN (ADN méthyltransférase et ADN déméthylase) et de protéines de liaison dans l'hippocampe chez le rat<sup>[192]</sup>.

### 2.3.2 Modifications d'expression génétique chez le rat

Des expériences principalement chez le rat ont montré à la suite de stimulations électroconvulsives (ECS) uniques ou répétées une modification de l'expression de divers gènes cibles qui codent pour divers facteurs de transcription et protéines structurelles présents dans le cerveau<sup>[132]</sup>.

Dyrvig et al. <sup>[193]</sup> ont montré une expression augmentée des gènes *c-Fos*, *Egr1*, *Neuritin 1*, *BDNF*, *Snap29*, *Synaptotagmin III*, *Synapsin I*, *Psd95* et *Npy*, des facteurs de transcription, neurotrophiques ou de structure neuronale, dans le cerveau de rats après stimulation électroconvulsive (ECS). L'ECS produirait également une augmentation de l'expression de protéines spécifiques chez le rat comme la protéine tyrosine phosphatase enrichie en stries (*STEP61*), qui déphosphoryle la tyrosine du récepteur de N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et la kinase 1/2 régulée par le signal extracellulaire (*ERK 1/2*), ce qui entraîne l'internalisation des récepteurs, ces mécanismes participeraient à la plasticité synaptique et pourraient ainsi améliorer la connectivité neuronale dans l'hippocampe<sup>[194]</sup>.

### 2.3.3 Facteurs de croissance et neurotrophiques chez le rongeur et l'homme

#### **BDNF**

Chez le rat, Nibuya et al. de l'équipe de Duman<sup>[183]</sup> ont démontré que l'ECS répétée augmente l'expression de l'ARNm du BDNF dans l'hippocampe. Alter et al.<sup>[195]</sup> ont montré

que l'ECS répétée entraîne une élévation des niveaux de BDNF chez le rat dans diverses régions du cerveau dont le cortex pariétal, le cortex entorhinal et l'hippocampe ainsi que le cortex frontal, et ce de manière plus importante qu'avec un traitement antidépresseur IMAO (Tranycypromine), ISRS (Fluoxétine) ou Tricyclique (Desmethylimipramine).

Diverses méta-analyses, dont une très récente de 2020<sup>[196]</sup>, ont confirmé de faibles concentrations sériques de BDNF chez les patients déprimés qui se normalisent avec l'ECT (ou un traitement antidépresseur), cependant sans différence significative entre répondeurs et non-répondeurs à l'ECT. Les niveaux périphériques de BDNF augmentent dans la première semaine d'ECT et dans le mois après l'achèvement de la cure d'ECT.

Des stimulations répétées ont été associées à une augmentation plus importante du BDNF chez les animaux et les humains, comparées à une seule séance, ce qui pourrait suggérer un effet dose-réponse de l'ECS sur le BDNF ; cependant la causalité et les relations dose-réponse entre l'ECS répétée, le BDNF, la neurogenèse et le comportement n'ont pour le moment pas été montrés<sup>[197]</sup>. D'après van Zutphen et al., 2019<sup>[198]</sup>, bien qu'il existe une association entre les niveaux de BDNF avant traitement et le résultat de l'ECT, le BDNF ne peut pas être considéré comme un biomarqueur satisfaisant pour le résultat de l'ECT dans la pratique clinique en raison d'une trop faible aire sous la courbe ROC, impliquant une faible exactitude du BDNF en tant que test clinique.

Enfin et par contre, chez le rat, Taliaz et al. <sup>[199]</sup> ont montré l'effet antidépresseur de l'ECS, qui dépendait davantage de la réduction significative de l'expression du BDNF de l'aire tegmentale ventrale (ATV) induite par l'ECT que de l'augmentation de l'expression du BDNF de l'hippocampe.

## **VEGF**

Une augmentation de l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) a été montrée après l'ECS chez le rat<sup>[200]</sup>. En 2011, une première étude chez des patients avec dépression résistante par Minelli et al.<sup>[201]</sup> a montré une augmentation significative des taux sériques de VEGF à 1 mois après ECT versus avant traitement ; alors

même que dans Minelli et al., 2014<sup>[202]</sup>, une corrélation significative a été trouvée entre les taux sériques de VEGF avant ECT et le pourcentage de réduction de la symptomatologie dépressive après ECT.

Cependant, une étude de 2018<sup>[203]</sup> comprenant 63 patients avec dépression les taux sériques de VEGF mesurés entre 1 et 3 jours après ECT étaient augmentés versus avant ECT, mais n'était plus significatives après ajustement pour les covariables potentielles ; les analyses exploratoires de corrélation en sous-groupe ont identifié une corrélation négative significative entre la variation du VEGF et la variation des scores de dépression chez les patients traités par ECT bitemporale, mais pas par ECT unilatérale.

De même, dans une étude pilote de 2019 incluant seulement 12 patients avec une dépression résistante sévère, mesurant les taux cérébrospinaux de VEGF à 1 semaine après ECT, aucune différence significative n'a été trouvée versus avant traitement, les auteurs suggèrent que ce résultat négatif pourrait être expliqué par une puissance statistique trop faible et le fait que la mesure n'a pas été réalisée 1 mois après ECT<sup>[204]</sup>.

46

## **GDNF**

Le GDNF (facteur neurotrophique dérivé de la glie) qui favorise la différenciation et la survie des neurones dopaminergiques mésencéphaliques a vu ses taux augmenter après ECT chez des patients avec dépression résistante<sup>[205]</sup> et chez des patients avec dépression en général ce qui pourrait participer à de la neuroprotection de ces neurones<sup>[206]</sup>, alors même que le GDNF a été trouvé à des taux sériques faibles chez des patients avec épisode dépressif caractérisé avant ECT<sup>[206]</sup>.

## **Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)**

Une publication de 2014<sup>[207]</sup> soutient aussi l'implication possible de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) - connu pour participer à certaines formes de plasticité synaptique, en particulier la Dépression à Long Terme (LTD) - dans l'effet thérapeutique de l'ECS ; la stimulation électroconvulsive augmenterait l'expression de l'isoforme 65 de la glutamate-décarboxylase (GAD) dans les neurones GABAergiques libérant du tPA, ce qui pourrait

entraîner une amplification de la neurogenèse dans le système limbique, une augmentation de la mobilité dendritique, une modulation de la plasticité synaptique et de la neurotransmission.

#### 2.3.4 Perméabilité de la barrière hématoencéphalique

Pendant la crise induite par l'ECT, la pression artérielle augmente, ce qui peut entraîner transitoirement une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE)<sup>[208]</sup>. L'effet de brèche au sein de la BHE serait croissant avec la répétition des crises<sup>[208]</sup>. Selon Singh & Kar, 2017<sup>[132]</sup>, certains facteurs neurotrophiques comme le BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) pourraient être libérés de la circulation vers le parenchyme cérébral, ce qui pourrait entraîner dans un second temps des changements spécifiques dans le microenvironnement cérébral (angiogenèse, neurogenèse).

#### 2.3.5 Angiogenèse chez le rat

L'angiogenèse, qui est un processus crucial durant le développement et en particulier durant le neurodéveloppement peut être caractérisée par la prolifération de cellules endothéliales suivie d'une augmentation de la vascularisation. Dans le cerveau adulte, les cellules endothéliales sont la plupart du temps quiescentes et se divisent rarement. La stimulation électro-convulsive (ECS) répétée, qu'elle soit précédée ou non d'une phase de préoxygénation, a induit dans un modèle de rat adulte une profonde augmentation de la prolifération des cellules endothéliales de l'hippocampe en particulier dans le gyrus denté, plus particulièrement dans la couche dite « moléculaire » (*molecular layer*) du gyrus denté où une augmentation de 30% a été mesurée, accompagnée d'une augmentation de 16% de la longueur totale des vaisseaux sanguins et sans augmentation associée de l'apoptose<sup>[209]</sup>.

### 2.3.6 Neuroprotection

L'activité neurotrophique serait permise par une activité neuroprotectrice de l'ECT. L'ECT préviendrait la mort cellulaire en inhibant les voies de signalisation favorisant la survie et en inhibant les voies de signalisation proapoptotiques. L'ECT pourrait prévenir l'apoptose neuronale médiée par le gène bcl-Xs comme cela a été montré pour la Stimulation Electroconvulsive (ECS) répétée chez le rat<sup>[210]</sup>. De même, il a été montré que l'ECS répétée induisait dans le cortex frontal chez le rat l'inactivation de Bad, un facteur proapoptotique, par liaison à la protéine 14-3-3 et induit une down-régulation par ubiquitination protéasomique de c-Myc, un facteur de transcription qui joue un rôle critique dans la promotion de l'apoptose dite « c-Myc-induite », ce qui pourrait jouer un rôle dans l'effet thérapeutique de l'ECT<sup>[211]</sup>. Cette neuroprotection permettrait notamment la survie des neurones nouvellement créés du Gyrus Denté de l'hippocampe<sup>[212]</sup>, comme décrits dans le paragraphe suivant.

48

### 2.3.7 Prolifération neuronale dans le gyrus denté de l'hippocampe de rat

En parallèle de l'effet neuroprotecteur, l'ECT pourrait stimuler la prolifération cellulaire cérébrale et donc favoriser la prolifération dans la balance prolifération/mort cellulaire. Des études chez le rat ont montré que l'ECS répétée augmente les signaux prolifératifs tels que les voies Cdk2-pRB-E2F1 et ERK dans le cortex cérébral<sup>[211,213]</sup>. Ainsi, l'ECS unique ou répétée chez le rat produit une prolifération de neurones dans le gyrus denté de l'hippocampe et les neurones nouvellement formés peuvent survivre pendant plusieurs mois<sup>[214,215]</sup>.

### 2.3.8 De la dendritogenèse à la plasticité synaptique de l'hippocampe murin

Cette partie concerne différents mécanismes dont l'effet global est celui de la plasticité synaptique.

Dans une étude de 2019 sur des souris adultes, 4 ECS étaient suffisantes pour favoriser la



croissance dendritique des neurones immatures du gyrus denté de l'hippocampe<sup>[212]</sup>. D'après une publication de 2014, chez le rat, l'effet sur l'hippocampe pourrait être dose-dépendant<sup>[216]</sup>. Dans une étude de 2012, chez des rats adultes, une ECS répétée 2 fois a significativement promu la morphogenèse d'épine dendritique des principaux neurones du gyrus denté de l'hippocampe nouvellement formés, ainsi qu'une augmentation significative de la densité épineuse dendritique des principaux neurones déjà existants<sup>[217]</sup>. Dans une étude de 2008<sup>[218]</sup>, répliquée par une autre équipe en 2015<sup>[219]</sup>, avec un modèle rat de dépression induit par stress de contrainte chronique (*chronic restraint stress*), associé à une atrophie dendritique (en longueur et en nombre de branches) de neurones pyramidaux dans l'hippocampe, l'ECS répétée a permis un effet préventif sur l'atrophie dendritique chez les rats stressés (contrairement aux ISRS), sans entraîner d'augmentation de la longueur dendritique chez les rats contrôle non-stressés.

Ces travaux ont été reproduits au niveau cortical dans un modèle de souris avec dépression glucocortico-induite, où l'ECS a permis une des épines dendritiques<sup>[220]</sup>.

49

Auparavant, dans une étude de l'équipe de Duman, datant de 1999, utilisant un modèle rat, l'ECS répétée a induit un bourgeonnement axonal des fibres moussues de l'hippocampe, dont l'effet était nettement plus faible chez les souris (hétérozygote) présentant une diminution d'origine génétique d'expression du BDNF, lequel était déjà connu in vitro pour entraîner sélectivement un bourgeonnement axonal des principaux neurones du gyrus denté de l'hippocampe<sup>[221]</sup>.

Dans un modèle rat en 2009<sup>[222]</sup>, l'ECS répétée a induit dans l'hippocampe une augmentation significative du nombre total de synapses, ce qui serait en faveur d'une augmentation de la synaptogenèse, une première forme de plasticité synaptique structurale<sup>[223]</sup> et/ou d'une augmentation de la stabilité structurale synaptique des synapses déjà en place<sup>[224]</sup>.

En particulier, l'ECS répétée a entraîné une augmentation significative du nombre de

synapses dites épineuses, tandis que l'augmentation du nombre de synapses (dendritiques) simples (non-épineuses) n'était pas significative<sup>[222]</sup>. Ainsi, de manière cohérente, une augmentation significative de la proportion de synapses épineuses a été observée et une diminution de la proportion des synapses (dendritiques) simples (non-épineuses)<sup>[222]</sup>, ce qui pourrait être le substrat à la fois d'une plasticité synaptique structurale activité dépendante, avec spinogénèse - c.-à-d. développement de nouvelles épines dendritiques - et modifications du morphotype des synapses (épineuses & perforées) et d'une plasticité synaptique fonctionnelle avec augmentation de l'efficacité synaptique<sup>[223,225,226]</sup>. Plus particulièrement encore, cette augmentation significative a été observée d'une part dans les synapses épineuses dites perforées, lesquelles sont liées à la Potentialisation à Long Terme (LTP) synaptique activité-dépendante<sup>[227-229]</sup> et d'autre part dans les synapses épineuses non-perforées.

Enfin, l'ECS répétée a induit une augmentation significative de la « hauteur synaptique projetée » moyenne - qui constitue une approximation du diamètre synaptique moyen - donc de la taille moyenne des synapses et de leur densité post-synaptique<sup>[222]</sup>, qui serait révélateur d'une plasticité synaptique activité-dépendante structurale (et fonctionnelle avec augmentation de l'efficacité synaptique)<sup>[223,226,230]</sup>.

Au total, l'ECS répétée, comme modèle de l'ECT, provoquerait une plasticité structurale concernant à la fois le nombre, la forme et la taille des synapses dans l'hippocampe, ainsi que leur efficacité fonctionnelle.

Pour résumer cette partie, l'ECS répétée dans des modèles murins, agirait sur la neuroplasticité, neuronale et synaptique à de nombreux niveaux :

Elle préviendrait l'atrophie dendritique liée à la dépression, induirait à la fois de la spinogénèse dans des neurones immatures nouvellement formés du gyrus denté, et une augmentation de la densité épineuse dans les neurones existants, stimulerait le bourgeonnement axonal des fibres moussues de l'hippocampe et entraînerait une

augmentation du nombre et de la taille des synapses ainsi que d'autres modifications structurales pouvant avoir des répercussions fonctionnelles notamment en termes d'efficacité synaptique.

### 2.3.9 Neurotrophicité au niveau macroscopique chez l'homme

Plusieurs études ont montré que l'ECT induit des modifications du volume du cerveau entier ainsi que de ses composants tels que la substance grise<sup>[231]</sup> la substance blanche<sup>[232]</sup>. Ces changements sont plus prononcés dans les zones ayant une plus grande connexion avec le cortex préfrontal et d'autres structures limbiques<sup>[233]</sup> impliquées dans les processus émotionnels et l'humeur tels que l'hippocampe et l'amygdale<sup>[234]</sup>.

Une revue systématique de 2018, par Gbyl & Videbech, d'études en IRM morphologique avant et après ECT<sup>[235]</sup> dont 21 volumétriques, a séparé les études selon qu'elles analysaient le volume du cerveau/cortex entier ou de régions d'intérêt spécifiques : 9 des 10 études ayant réalisé une analyse cerveau entier ont trouvé une augmentation de volume. Les augmentations ont été signalées le plus constamment dans le lobe temporal médial, incluant l'hippocampe, l'amygdale et le parahippocampe. Les trois études mesurant les changements d'épaisseur corticale ont mis en évidence des augmentations significatives chez les patients après la fin de la série d'ECT, et aucune diminution n'a été trouvée, ces augmentations ont été signalées le plus principalement dans le lobe temporal, l'insula et cortex cingulaire antérieur (ACC).

Une augmentation de volume significative des hippocampes et des amygdales a été mise en évidence dans l'ensemble des études les ayant mesurées.

Une augmentation du volume d'autres régions (limbiques) d'intérêt a été constatée. Concernant le cortex cingulaire antérieur, l'augmentation était significative dans 2 études sur 3 l'ayant mesuré. Le thalamus, le putamen gauche et la partie affective/limbique du cervelet, dernières régions d'intérêt, avaient également des augmentations significatives de volume après ECT.

Dans cette même publication, une méta-analyse de 6 études de modification volumique - *qui n'a été réalisée que pour les hippocampes dont l'augmentation de volume est la plus franche et considérée comme étant la principale région d'intérêt concernant la dépression d'une part et l'ECT dans la dépression d'autre part* - trouve une augmentation significative du volume des hippocampes de 4 à 5% (avec une taille d'effet de 0,39 à droite et de 0,31 à gauche).

Une des études a montré que sur 17 patients, l'augmentation du volume de l'hippocampe était toujours présente 4 semaines après la fin de la cure d'ECT, tandis que deux études portant sur 10 et 23 patients ont montré que l'augmentation initiale du volume de l'hippocampe était revenue au niveau de base après 6 mois sans rechute des symptômes dépressifs.

Parmi les 21 études volumétriques, 18 ont analysé la relation entre les modifications volumiques et l'amélioration clinique dont la plupart des études de cette revue n'ont pas trouvé de corrélation entre les changements structurels et les effets du traitement. Seules 7 ont trouvé une corrélation significative, mettant en jeu des régions différentes pour chaque étude (hippocampes droit & gauche ; gyrus temporal & cortex cingulaire antérieur ; complexe hippocampique chez les bipolaires & cortex cingulaire antérieur subgénéral chez les unipolaires ; amygdale droite ; noyau caudé ; insula droite ; lobe temporal médial gauche comprenant hippocampe gauche et amygdale gauche) ; d'après les auteurs cette absence de corrélation pourrait s'expliquer par la petite taille des échantillons. Ainsi même si les données sont contradictoires et non répliquées, l'hippocampe reste néanmoins la région la plus citée.

Enfin, des volumes de base hippocampiques plus petits prédisaient la réponse à l'ECT dans une des études tandis que c'était les volumes initiaux hippocampiques, de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur subgénéral qui prédisaient la réponse dans une autre étude.

Depuis cette revue systématique, de nouvelles études ont été publiées concernant les modifications IRM après ECT.

Une étude longitudinale multicentrique de 2018<sup>[236]</sup> incluant 281 patients avec épisode dépressif caractérisé traités par ECT et 95 contrôles sains, a montré un effet dose-dépendant significatif du nombre de séances d'ECT sur le volume de l'hippocampe, avec des effets bilatéraux pour l'ECT bilatérale et des effets plus focaux à droite pour l'ECT unilatérale droite. Cependant une relation négative non significative entre la modification du volume hippocampique et l'amélioration des symptômes a été mise en évidence. Ainsi, l'augmentation brute du volume de l'hippocampe n'était pas un biomarqueur satisfaisant d'une bonne réponse thérapeutique.

Trois études IRM de 2019<sup>[237]</sup> et 2020<sup>[238,239]</sup> ont révélé qu'une augmentation du volume du gyrus denté après ECT était associée à une amélioration de la sévérité de la dépression.

La première étude incluait 20 contrôles sains et 25 patients âgés avec dépression avec caractéristiques mélancoliques (définies selon le DSM-IV-TR) dont les 2 tiers avaient des caractéristiques psychotiques, 18 ayant atteints la rémission et 7 ne l'ayant pas atteinte. Parmi les 25 patients, 23 ont pu bénéficier d'une IRM à 3 Tesla à 3 reprises, la première avant la première séance d'ECT bilatérale, la deuxième une semaine après la dernière séance, la troisième 3 mois après la dernière séance. Les patients en rémission après ECT ont eu une augmentation de volume dans le gyrus denté droit à 1 semaine plus importantes que les patients sans rémission, le volume du gyrus denté revenant à son niveau de base à 3 mois.

La deuxième étude incluait 12 contrôles sains et 26 patients adultes avec dépression dont 8 contrôles et 22 patients ont pu réaliser le protocole complet qui consistait en la réalisation d'IRM 7 Tesla à 2 reprises, la première avant la première séance d'ECT, la seconde après 10 séances d'ECT bilatérale ou après 5 semaines pour les contrôles. Une augmentation de volume n'a été détectée que dans les gyrus denté droit et gauche et l'augmentation de volume dans le gyrus denté était associée à une diminution des scores de sévérité.

La troisième étude incluait 8 contrôles sains et 23 patients avec dépression ayant reçu une IRM 7 Tesla à 2 reprises séparées de 5 semaines (avant et après une cure de 10 séances d'ECT bilatérale). Le Gyrus Denté était la seule région de l'hippocampe avec une augmentation significative de volume chez les patients, ce qui n'était pas retrouvé chez les contrôles, n'ayant pas reçu d'ECT. L'augmentation de volume du Gyrus Denté était associée à la diminution des scores de dépression.

Une étude d'imagerie génétique multicentrique binationale de 2019 a inclus 61 patients de plus de 55 ans avec dépression ayant bénéficié d'IRM 3 Tesla avant et après traitement par ECT unilatérale droite et comparé le génotype de polymorphismes nucléotidiques (*Single Nucleotide Polymorphism, SNP*) du gène du BDNF d'une part, et du promoteur du gène du VEGF d'autre part.

L'allèle sauvage du SNP analysé du promoteur du gène du VEGF, qui cause une plus grande expression en VEGF, était associé à une plus grande augmentation du volume de l'hippocampe droit après ECT, ce qui constitue la première preuve d'une implication du VEGF dans l'augmentation du volume de l'hippocampe chez les patients bénéficiant d'ECT ; cependant il n'y avait pas d'influence significative sur l'évolution du score de sévérité de la dépression.

Par ailleurs, le génotype du SNP analysé du gène du BDNF n'était ni associé à une différence significative dans l'augmentation du volume de l'hippocampe ni dans l'évolution du score de sévérité, ne parvenant donc pas à mettre en évidence chez l'homme dans cette étude l'implication du BDNF dans le mécanisme d'action de l'ECT.

Pour conclure concernant cette partie dressant un panorama des données concernant la théorie neurotrophique allant de l'échelle moléculaire à l'échelle macroscopique en passant par des échelles cellulaires et synaptiques. De nombreuses données existent, elles sont souvent cohérentes entre chez les modèles murins et chez l'homme même si ce n'est pas systématiquement le cas. Néanmoins souvent tous les résultats ne sont pas reproduits en

même temps avec le même échantillon que ce soit dans des modèles murins ou chez l'homme. D'autant plus que les associations avec le statut de répondeur manquent souvent. Ainsi le mécanisme effectif de l'ECT reste incertain. Néanmoins cette théorie peut être considérée parmi les candidats les plus sérieux.

## 2.4 Hypothèse de recherche & objectif

L'hypothèse de recherche peut se séparer en points :

- une constatation clinique peu compatible avec la théorie dominante
- des éléments d'ordre physiopathologique
- l'existence d'une hypothèse analogue dans la littérature
- une spéculation sur un lien spécifique avec la synchronisation neurale

### 2.4.1 Une théorie séduisante, n'expliquant pas la rapidité d'action de l'ECT

Certaines hypothèses sortent peut-être du lot : l'hypothèse endocrinienne correspond bien aux recherches anciennes menées dans la mélancolie et plus encore dans la dépression/mélancolie psychotique. L'hypothèse anti-convulsivante avec un mécanisme au moins partiellement GABAergique d'une modification de la balance excitation inhibition est tout à fait convaincante quant à l'efficacité de l'ECT dans le syndrome catatonique.

Si les hypothèses endocrinienne et anti-convulsivante ont été les premières à être évoquées, l'hypothèse neuroplastique-neurotrophique a connu ces dernières années un certain succès, notamment après l'apparition de données sur les liens entre l'action des médicaments antidépresseurs (ISRS notamment) et la neurogenèse dans le gyrus denté puis les données d'imagerie.

Ce biais en faveur de la neurogenèse dans le gyrus denté peut s'expliquer d'une part par des investigations centrées essentiellement sur la dépression unipolaire non-psychotique - traitée par antidépresseur, ISRS le plus souvent et en première intention – qui constitue le

trouble le plus fréquent et le plus fréquemment traité par ECT parmi ses indications et d'autre part du fait d'investigations essentiellement réalisées en IRM.

Le fait que l'ECT ne soit pas uniquement efficace dans la dépression unipolaire non-psychotique mais également dans d'autres troubles et surtout qu'elle soit très rapidement efficace, principalement dans des troubles qui répondent mal aux traitements antidépresseurs; notamment ISRS, en monothérapie, et le fait que cette rapidité d'efficacité peut aller parfois jusqu'à une rémission complète en une seule séance, rend extrêmement insatisfaisante l'explication uniquement par un mécanisme de neurotrophicité/neurogenèse.

#### 2.4.2 Composante rythmique multi-échelle des troubles répondant vite à l'ECT

La dépression psychotique, le trouble bipolaire et le syndrome catatonique partagent le fait d'être liés de près ou de loin à des phénomènes rythmiques.

Des pseudo-périodes les plus élevées aux plus faibles on peut noter différents éléments physiologiques et physiopathologiques :

Tout d'abord, le caractère périodique annuel de l'orbite solaire de la terre rythmant la luminosité et la durée d'exposition lumineuse quotidienne, tandis que le caractère périodique circadien de la rotation de la terre sur elle-même génère les rythmes jour/nuit. Ces rythmes associés à des mécanismes optiques et physiologiques de la rétine jusqu'à l'hypothalamus entraînent une sécrétion rythmique entre autres saisonnière et circadienne d'hormones telles que d'une part la mélatonine signifiant de l'obscurité et d'autre part le cortisol, hormone ayant entre autres un effet psychostimulant. Ainsi les rythmes saisonniers sont impliqués dans l'humeur et les troubles de l'humeur comme en témoigne par exemple le trouble affectif saisonnier et plus généralement le trouble bipolaire<sup>[240]</sup>.

Médiés au moins en partie par l'estradiol dont la sécrétion dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire, d'une part le cycle gestationnel rythme le postpartum, laquelle est une période de vulnérabilité aux troubles psychiatriques notamment la dépression psychotique et celle du trouble bipolaire, d'autre part le cycle menstruel et en particulier le rythme de l'estradiol a un



effet sur l'humeur comme en témoigne l'éventuelle dysphorie cyclique typiquement prémenstruelle que peuvent connaître certaines femmes.

Le rythme en particulier nyctéméral veille/sommeil dans les troubles de l'humeur en particulier bipolaire avec un manque de sommeil pouvant mener à l'épisode (hypo-)maniaque ou à divers trouble psychiatrique y compris la dépression.

On peut citer également l'implication de l'axe corticotrope dans la dépression psychotique déjà décrite dans des parties précédentes (1.5.3.2 & 1.5.4). L'implication du cortisol en général qu'il soit endogène ou exogène qu'il soit en aigu à dose importante ou en chronique à dose modérée fait le lien avec les troubles de l'humeur en général.

Le caractère pulsatile de la physiologie neuroendocrinienne au niveau hypothalamique notamment de la GnRH notamment orchestre la sécrétion des hormones sexuelles comme l'estradiol déjà citée.

Enfin le caractère cycliques des fonctions et signes moteurs, cognitifs, de vigilance, attentionnels, motivationnels et hédoniques dans les troubles psychiatriques et en particulier dans les troubles de l'humeur ou dans le syndrome catatonique (décrit généralement comme un syndrome moteur ou psycho-moteur ou moteur et affectif) mais également dans la maladie de Parkinson peuvent être mis en lien avec le patron de décharge et la fréquence au sein des voies dopaminergiques, respectivement nigrostriée, méso-corticale, méso- limbique (et tubéro-infandibulaire qui influe sur l'hypothalamus).

C'est surtout le patron de décharge striatal en dopamine qui exerce un effet important sur le fonctionnement moteur, cognitif, hédonique et motivationnel.

Il est également possible de faire l'hypothèse d'un lien entre rythmes des interneurones GABAergiques corticaux notamment au niveau fronto-pariétal, balance/excitation inhibition et syndrome catatonique.

### 2.4.3 Des hypothèses analogues dans la littérature

L'hypothèse de recherche proposée peut être considérée comme dans la lignée de celle d'une réinitialisation (*resetting hypothesis*) de connectivité fonctionnelle proposée par Farzan et al. en 2014 après avoir réalisé une revue des données électroencéphalographiques dans la dépression d'études avant et après ECT<sup>[149]</sup>.

Cette hypothèse peut également s'apparenter à l'hypothèse de Leuchter et al. de 2013 sur l'efficacité de la rTMS dans la dépression. Il avait suggéré que la rTMS pouvait réinitialiser les mécanismes oscillatoires corticaux ou thalamo-corticaux, hyper-synchrone en bande alpha dans la dépression<sup>[241]</sup>.

### 2.4.4 Hypothèse d'un lien avec la synchronisation neurale

C'est vers les mécanismes neurophysiologiques liés à l'électroencéphalogramme que l'on peut se tourner. En effet, lors d'une crise convulsive généralisée, une partie considérable des neurones corticaux déchargent en même temps ou de manière relativement synchrone ce qui crée de manière au moins ponctuelle et instantanée une synchronie neurale assez globale qui pourrait participer à l'effet thérapeutique en corrigeant une synchronisation neurale perturbée, autrement dit une resynchronisation ou une réinitialisation de la synchronisation neurale.

### 2.4.5 Objectif

Il est donc proposé ici d'examiner plus précisément une hypothèse neurophysiologique, plus particulièrement électroencéphalographique sous le prisme de la synchronisation neurale, en examinant la littérature comparant des données avant et après ECT.

Avant de réaliser cette revue, une présentation de la synchronisation neurale en neurosciences s'impose.

# 3 Nouvelle méthode électrophysiologique : la synchronisation neurale

---

## 3.1 Connectivité fonctionnelle et synchronisation neurale

La connectivité fonctionnelle est une notion d'ordre générale utilisée en imagerie fonctionnelle telle que l'IRM fonctionnelle hémodynamique ou l'EEG.

Le signal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependant*) de chaque voxel en IRM hémodynamique provient de l'enregistrement des fluctuations d'oxygénation de l'hémoglobine cérébrale qui dépend de la perfusion laquelle est liée à l'activité métabolique locale par couplage neurovasculaire.

Le signal de chaque électrode EEG est généré par l'enregistrement des fluctuations de potentiel électrique sur le scalp, dépendant essentiellement des courants électriques corticaux lesquels dépendent de l'activité synaptique ; cette technique sera décrite plus en détail dans la partie dédiée 3.3.1.

59

### **Connectivité ou couplage fonctionnel : interdépendances de signaux**

Quelle que soit la technique utilisée, il est possible d'évaluer la connectivité ou le couplage fonctionnel entre les signaux de deux électrodes ou de deux voxels.

#### *Préambule mathématique:*

On peut commencer par faire l'hypothèse que le cerveau constituerait un système dynamique, c'est à dire un système déterministe dont l'état est décrit par des variables dynamiques, c'est à dire dépendante du temps.

Ainsi le signal EEG – qui dépend de l'activité cérébrale et de l'instrument de mesure - est une variable dynamique.

La première définition à introduire est celle d'amplitude du signal. On peut distinguer l'« amplitude positive », l'« amplitude négative », qui sont respectivement les différences

absolues entre les maximum et minimum locaux avec la moyenne du signal. Ce qui est généralement appelé amplitude c'est l'amplitude dite "crête à crête", c'est à dire la différence entre le maximum local et le minimum local qui est égale à la somme de l'amplitude positive et de l'amplitude négative. Local est à prendre ici au sens du voisinage de l'instant t. Les définitions d'amplitude sont présentées figure 1.

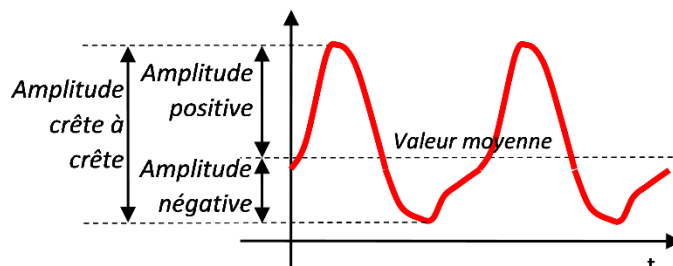


Figure 1: **Amplitudes d'un signal continu quelconque**  
via Lycée Blaise Pascal de Clermont Ferrand

La deuxième notion est celle de puissance qui correspond au carré de l'amplitude.

Cette relation étant simple, strictement croissante et facile/rapide à calculer, ils sont généralement employés dans les mêmes contextes.

On peut donc retenir qu'à une racine carrée près la puissance et l'amplitude du signal EEG sont conceptuellement proches.

### *Couplage fonctionnel : interdépendances*

Pour évaluer le couplage fonctionnel entre 2 signaux, on cherche à mesurer s'il existe une interdépendance entre ces signaux. C'est à dire si en considérant chaque signal comme une variable, il existe une relation entre ces variables. Ainsi il existe une multitude de mesures mathématiques pour évaluer ces interdépendances. Celles-ci peuvent être d'une part linéaires notamment si l'on fait l'hypothèse d'un couplage linéaire ou d'autre part non-linéaires. Il n'est généralement pas fait d'hypothèse concernant un sens privilégié de dans le couplage.

### Couplage linéaire :

Dans le cas le plus simple où la relation entre ces variable est linéaire, des méthodes statistiques de régression linéaire existent.

La première, la plus directe est la suivante : Les signaux étant des variables dynamiques, c'est à dire dépendant/fonction du temps, on peut quantifier l'interdépendance dans le domaine temporel par la covariance croisée ou la corrélation croisée (*cross-covariance* *cross-correlation*) entre les deux signaux.

Le **coefficient de corrélation** (linéaire) **dans le temps** de deux signaux x et y, noté C(x,y)

est défini entre -1 et 1 tel que : 
$$C = \frac{Cov(x,y)}{\sqrt{Cov(x,x).Cov(y,y)}}$$
,

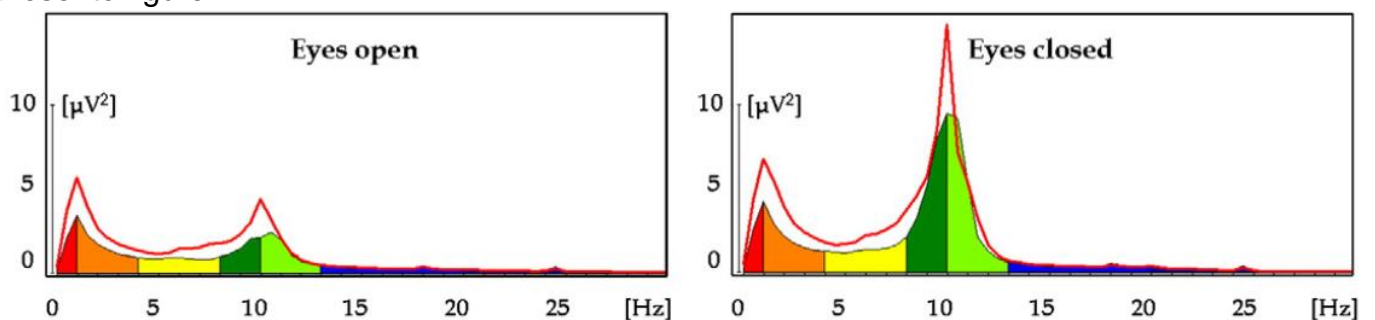
Ou bien 
$$C = \frac{Cor(x,y)}{\sqrt{Cor(x,x).Cor(y,y)}}$$
, défini également entre - 1 et 1.

où *Cov(x,y)* et *Cor(x,y)* désignent respectivement la covariance et la corrélation.

Il s'agit donc de la covariance/corrélation normalisée (divisée) par le produit autocovariance/autocorrélation, dont on a pris la racine. Cette « normalisation » a été choisie car il a été démontré qu'elle permettait  $-1 \leq C \leq 1$ <sup>[242]</sup>.

Généralement on s'intéresse à sa valeur absolue |C| définie entre 0 et 1, qui est parfois appelé *degré de cohérence temporelle*<sup>[242]</sup>, cependant cette appellation peut porter à confusion, comme décrit ci-après, le terme cohérence est généralement consacré à la *cohérence spectrale*, dans le domaine fréquentiel. Souvent c'est le carré qui est utilisé à la place de la valeur absolue pour éviter les calculs de racine carré.

Par transformée de Fourier (réelle ou complexe) la densité spectrale de puissance (de chaque signal) pour calculer la densité spectrale de puissance de chaque signal, comme présenté figure 2.



**Figure 2 : Exemple de densité spectrale de puissance d'un signal EEG,**  
 ici moyenne de toutes les électrodes, échelle linéaire, yeux ouvert à gauche, yeux fermés à droite,  
 moyenne de 18 adolescents en rouge, moyenne de 18 adultes en spectre coloré,  
 bande delta rouge et orange, thêta en jaune, bande alpha en vert, bêta en bleu  
 adapté à partir de Lüchinger et al., 2011<sup>[243]</sup>

De la même manière on peut calculer la densité spectrale croisée de puissance et pour chaque signal la densité auto-spectrale de puissance [c'est-à-dire la densité spectral croisée du signal avec lui-même], puis calculer à partir de cela un coefficient de corrélation appelé *cohérence spectrale*, défini tel que :

$$Coh(x, y) = \frac{CPSD(x,y)}{\sqrt{CPSD(x,x).CPSD(y,y)}} ,$$

où  $CPSD(x, y)$  désigne la densité spectrale croisée d'un signal x avec un signal y.

On choisit généralement le module (généralisation de la valeur absolue au cas où le calcul serait réalisé avec des nombres complexes) ou le carré pour garantir que la mesure soit positive, comprise entre 0 et 1. *En anglais, la cohérence réelle est appelée « cohérence », la cohérence complexe « coherency ».*

En résumé, la **cohérence spectrale** (ou plus simplement cohérence) est une mesure de coefficient de corrélation, mais **dans le domaine fréquentiel**.

#### Couplage non-linéaire :

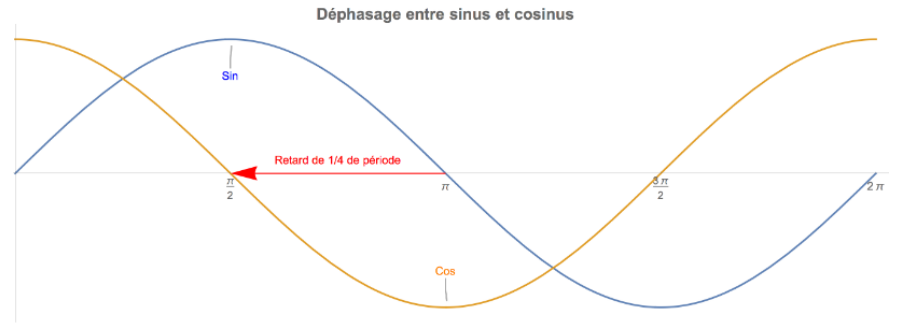
Lorsque la relation entre les signaux n'est pas linéaire, ce qui constitue le cas général, une multitude méthodes existent dont, les méthodes de régression non-linéaire, ainsi que d'autres issues de la théorie de l'information, d'autres de la théorie des systèmes dynamiques et en particulier de la théorie du chaos.

On peut d'ores et déjà retenir que le signal cérébral n'étant pas généré de manière linéaire, les méthodes non-linéaires ont été considérées comme plus pertinentes<sup>[244-246]</sup>.

Les méthodes dynamiques les plus compliquées d'un point de vue conceptuel sont dites de synchronisation généralisée, comme la "*vraisemblance de synchronisation*", parfois utilisée. Elles ne seront pas abordées.

Parmi les méthodes non-linéaires, les plus simples et qui concerneront la suite sont celles dites de synchronisation de phase. On peut estimer la phase instantanée du signal pour chaque bande de fréquence et évaluer la synchronisation de phase de deux signaux indépendamment de leur amplitude respectives, ce qui sera décrit dans le prochain chapitre.

Il faut rappeler la notion de phase :  
 Pour commencer, il faut introduire les notions d'amplitude et de phase d'un signal périodique figure 3, ce qui constitue le cas le plus simple.



Ainsi un signal périodique, typiquement un signal continu sinusoïdal, peut être intégralement décrit par son amplitude et sa phase, tel que si le signal est noté  $s$ , fonction du temps  $t$ , on peut écrire :

$$s(t) = A * \sin(2. \pi. \frac{t}{T} + \varphi),$$

où  $A$  est l'amplitude et  $2. \pi. \frac{t}{T} + \varphi$  est la phase et  $T$  est la période.

Un certain nombre des mesures de connectivité utilisées en EEG/MEG ont été décrites et comparées dans une revue Van Diessen et al. en 2015 avec leurs avantages et inconvénients<sup>[247]</sup>.

En effet, en plus de classer les méthodes selon qu'elles sont linéaires ou non-linéaires ou peut les classer selon qu'elles sont basées sur le couplage d'amplitude, la cohérence spectrale ou l'estimation de phase.

Les mesures peuvent elles-mêmes être évaluées selon différents critères tels que la sensibilité aux artéfacts, au bruit ou à divers biais.

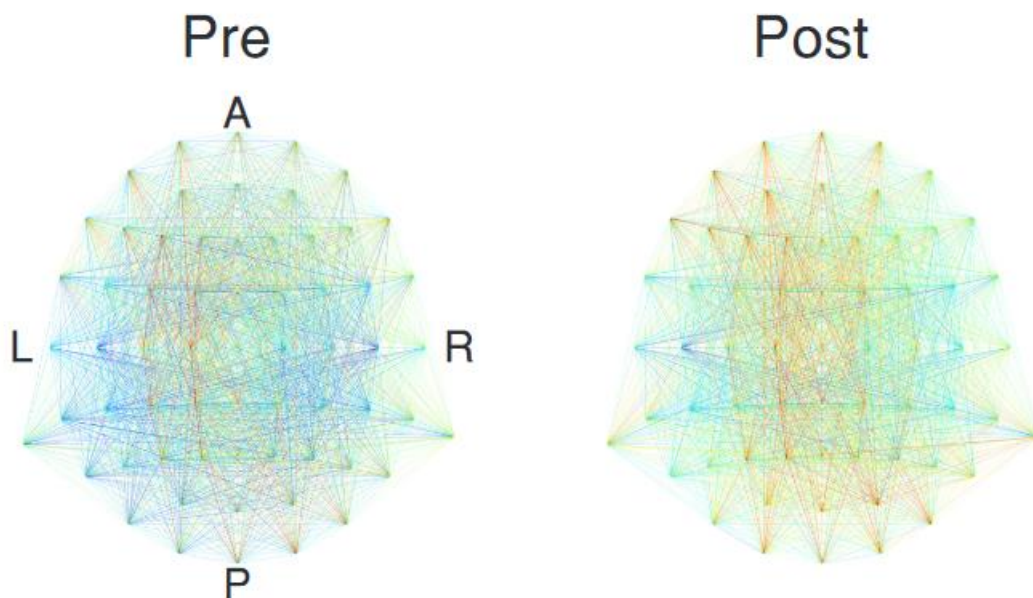
Les mesures de connectivité basées sur l'estimation de phase définissent la synchronisation de phase. La synchronisation de phase appliquée à l'activité cérébrale est généralement appelée synchronisation neurale. La synchronisation neurale est donc un type bien particulier de connectivité fonctionnelle. Les différentes mesures de connectivité sont présentées en annexe n°3.

**Figure 3: Sinusoïdes**  
 sinus en bleu, cosinus en orange  
 décalage de phase à  $90^\circ$  ( $\pi/2$ )  
 via Analyse fréquentielle du signal, Bahouri & Vigneron,  
 Image des mathématiques, CNRS, 2019  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02350738/document>

### 3.1.1 Graphe de connectivité, théorie des graphes, statistique basée sur le réseau & mesures topologiques

Une fois mesurée la connectivité entre chaque électrode (ou voxel) on peut représenter la connectivité globale en réseau comme un graphe, de nœuds (les électrodes ou voxels) lié par des arêtes (voir figure 5 et 6). A chaque arête est associée une « valeur » ou pondération, qui correspond à l'intensité du couplage. On dit que le graphe est « valué » ou « pondéré ». La plupart du temps les mesures de connectivité n'ayant pas de sens privilégié, le graphe est dit non-orienté, tels que ceux des figures 4, 5, 6.

On peut représenter graphiquement la pondération en associant à chaque valeur une épaisseur de selon une relation strictement croissante, plus la connexion est forte plus le trait est épais, ou selon un spectre de couleur. Cette représentation graphique peut être en 3 dimensions pour associer à chaque nœud la position dans l'espace de l'électrode (ou du voxel) en 2 dimensions pour mieux percevoir visuellement la structure topologique du réseau cf infra ou pour l'afficher sur une page telle que la carte de connectivité présentée figure 4.



**Figure 4: Carte de synchronisation de 0,5 à 50 Hz avant & après ECT**

*A : antérieur ; L : gauche ; R : droite ; P : postérieur  
à partir de Deng et al., 2015<sup>[248]</sup>*

Le graphe ainsi construit peut ensuite être analysé selon la théorie des graphes, branche dédiée des mathématiques. La théorie des réseaux étant un champs mathématique proche,



les termes graphe et réseau sont souvent utilisés l'un pour l'autre. L'avantage du terme graphe est qu'il permet de ne pas confondre le réseau physiquement réel et le graphe valué non-orienté construit à partir des mesures.

Il existe 2 grandes catégories d'analyse :

La première dite *Network-Based Statistics*<sup>[249]</sup> que l'on peut traduire par statistiques basées sur le réseau, consiste à comparer statistiquement deux graphes, notamment deux graphes valués non-orientés, avec une correction de la multiplicité des comparaisons. Cette approche présente 2 avantages, toutes les données mesurées peuvent être prises en compte dans l'analyse du graphe valué. Il n'y a pas d'interprétation complexe comme pour les mesures topologiques.

La seconde consiste à étudier la structure dite « topologique » d'un graphe non-valué (également appelé non-pondéré ou binaire) construit à partir du graphe valué<sup>[250]</sup>. Cette approche nécessite donc de binariser le graphe, soit de décider pour chaque connexion, si elle vaut 1 (significative ou existante) ou 0 (non-significative ou inexistante). Différentes méthodes existent selon que l'on binarise chaque graphe indépendamment ou que l'on binarise une différence entre 2 graphes.

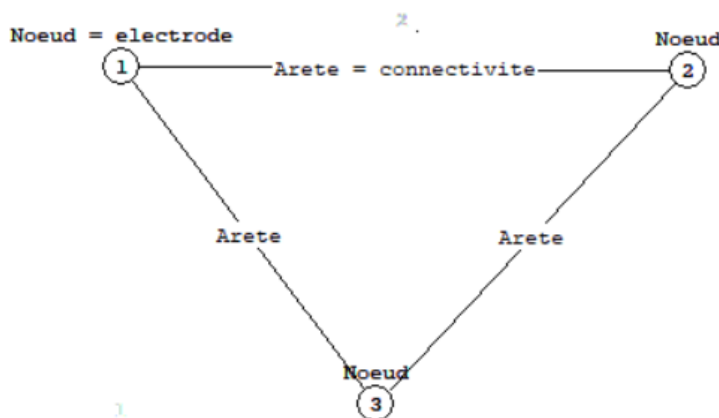


Figure 6: **Exemple de graphe triangle (à 3 nœud) complet non-orienté non-valué** construit à partir du logiciel gratuit Grin40

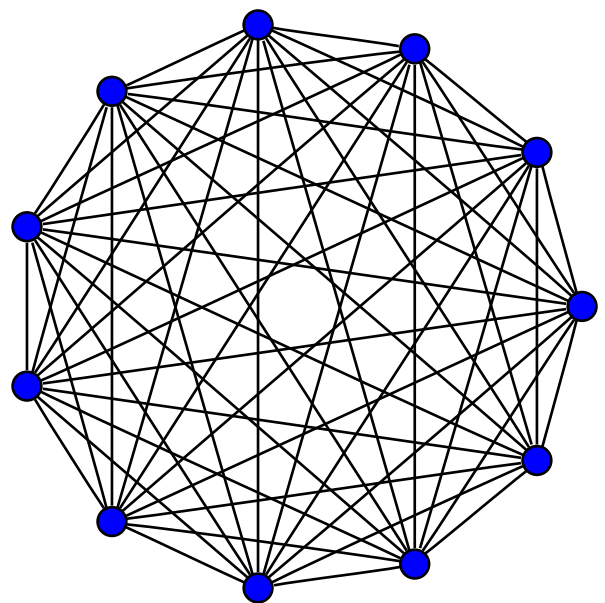


Figure 5 : **Graphe non orienté non-valué complet à 11 nœuds et 55 arêtes** tel quel à partir de Koko90 licence libre CC-BY-SA 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>

Par exemple, on peut décrire 2 possibilités :

- Il est possible de ne conserver que les connexions au-delà d'un seuil de valeur de connectivité. Dans ce cas le choix est arbitraire ; pour pallier cela il est possible de générer une multitude de graphes binaires à partir d'une multitude de seuils et de réaliser les mesures sur tous les graphes ainsi créés. Selon le seuil choisi les graphes créés seront plus ou moins dense. C'est-à-dire qu'avec le même nombre de nœuds ils auront plus ou moins d'arêtes (cf infra).
- Il est également possible de ne conserver que les connexions avec les différences les plus statistiquement significatives entre 2 graphes valués, pour générer un graphe binaire de différences.

L'opération de binarisation peut entraîner que certains nœud ne soient plus connectés au reste du graphe, ainsi le sous-graphe encore connecté dit « connexe » a un nombre total de nœuds plus faible que le graphe initial. La binarisation peut aussi induire une séparation du graphe en plusieurs sous-graphes connexes. La binarisation induit une perte d'information sur le graphe car l'on perd la valeur de connectivité, cette opération est irréversible : en d'autres termes chaque graphe binaire peut être généré par une infinité de graphe valué initiaux.

En théorie des graphe, un graphe est dit complet si toutes les arêtes/connexions possibles existent. Une fois des (sous-)graphes binaires construits, on peut s'intéresser au nombre de nœuds (qui va correspondre à la taille du réseau) et d'arêtes et réaliser des mesures dites topologiques, telles que les 3 suivantes :

- La densité du graphe notée  $D$  est égale au nombre d'arête (ayant une valeur 1) divisée par le nombre maximum théorique que peut avoir un graphe ayant le même nombre de nœuds, tel que  $D = \frac{N_a}{N_{max}}$ , où  $N_a$  est le nombre d'arête et  $N_{max}$  le nombre maximum

$$N_{max} = \frac{n(n-1)}{2}$$

D est donc défini entre 0 et 1. Plus D est grand plus le réseau est densément connecté.

- La longueur de chaîne est définie comme le nombre minimal d'arête à parcourir pour aller d'un nœud à un autre. On peut calculer ce nombre pour chaque paire de nœuds et en faire la moyenne c'est le nombre de chaîne moyenne ou nombre de chaîne caractéristique d'un graphe, notée  $L$ . Plus ce nombre est faible plus il est facile/rapide pour aller d'un nœud à un autre du graphe en moyenne. Cette mesure est généralement interprétée comme une évaluation de l'« efficacité » du réseau ( $\frac{1}{L}$ ) et du niveau d'intégration globale au sein du réseau<sup>[250]</sup>.
- Le coefficient de regroupement noté  $C$  qui correspond à une mesure/estimation de la proportion de toutes sous-partie du graphe formant un sous-graphe à 3 nœuds et étant complet (également appelée « clique »), divisée par le nombre total des sous-parties du graphe. Cette mesure plus compliquée est généralement interprétée comme une évaluation du niveau de ségrégation fonctionnelle au sein de régions locales spécialisées<sup>[250]</sup>.

67

A partir des mesures de longueur de chaîne moyenne et de coefficient de regroupement on peut calculer des indices de *smallworldness*  $SW$ , évaluant à quel point le réseau présente la propriété d'être dit en « petit monde ». C'est-à-dire que pour une densité donnée, sa longueur de chaîne moyenne est faible et son coefficient de regroupement est élevé. Les indices  $SW$  sont généralement construit tel que  $SW \propto \frac{C}{L}$ ,  $SW$  est proportionnel à  $C$  et inversement proportionnel à  $L$ , avec éventuellement des constantes multiplicatives ou soustraites correspondant par exemple à un graphe aléatoire ayant les mêmes nombres de nœuds et d'arêtes.

**Les indices de *smallworldness* sont généralement définis tels que la propriété de**



### 3.2.1 Les assemblées neuronales

Ce cadre de recherche s'inscrit dans la continuité de celui des *assemblées neuronales* oscillant en résonance (dans des circuits locaux) en vogue dans les années 1990 notamment qui suggère que le codage de l'information neurale soit réalisé de manière distribuée au sein d'ensembles/assemblées de neurones<sup>[254,255]</sup> lequel s'oppose aux hypothèses d'un codage épars ou par une unique cellule (appelée successivement *pontifical cell*, *grandmother cell* ou *gnostic neuron*), dans des approches dites localisationnistes.

Les cadres de recherche des assemblées de neurones puis de la synchronisation neurale au contraire s'inscrivent dans des approches distribuées en réseaux.

L'hypothèse de la synchronisation neurale considère de larges réseaux composés de sous-réseaux locaux avec des architectures différentes (plus ou moins récurrente ou "feedforward") représenté figure 8. Selon cette hypothèse, chaque assemblée neuronale aurait une existence dynamique éphémère qui durerait le temps nécessaire pour accomplir chaque acte élémentaire, soit une fraction de seconde, mais dont la durée serait suffisamment longue pour que l'activité neuronale se propage (à sein de l'assemblée). Ainsi l'activité individuelle de chaque neurone importerait peu, seule la nature des interactions serait pertinente.

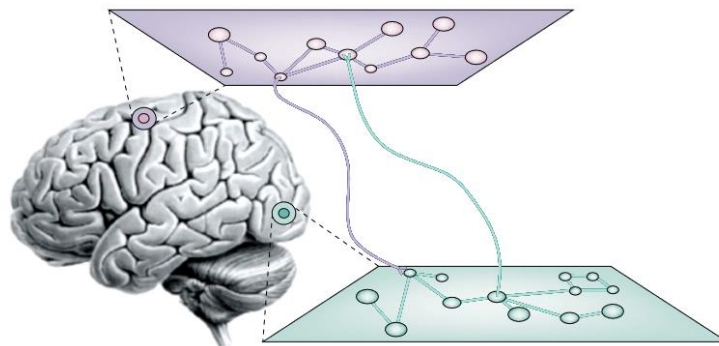


Figure 8 : **Représentation schématique d'assemblées neuronales distribuées transitoires avec interactions dynamiques à longue portée**, à partir de Varela, 2001<sup>[253]</sup>

### 3.2.2 La synchronisation comme mécanisme d'intégration multiéchelle

En parallèle des recherches sur les assemblées neuronales et sur la synchronisation neurale locale, des travaux sur la connectivité fonctionnelle cérébrale utilisant des analyses issues de la théorie des graphes ont mis en évidence les propriétés dites de « *petit monde* » (*small-world networks properties*) du connectome cérébral<sup>[251]</sup> ; ce qui implique que même des groupes de neurones distribués dans des régions distantes peuvent communiquer entre eux directement ou par l'intermédiaire d'un faible nombre de régions fonctionnellement moyennes et participe à expliquer la possibilité d'intégration à grande échelle<sup>[252]</sup>.

Varela et al., rappellent que des preuves sérieuses existent de la synchronisation comme mécanisme d'intégration locale, en particulier la synchronisation contexte-dépendante des réponses neuronales dans le système visuel mammifère. Ils soutiennent qu'il est parcimonieux de considérer que les intégrations locales et à large échelle partagent des mécanismes communs, ainsi la synchronisation des assemblées neuronales serait un processus qui s'étend sur plusieurs échelles spatiales (et temporelles) dans le système nerveux.

Selon Varela et son équipe, le mécanisme le plus plausible pour l'intégration à large échelle serait la formation de connexions dynamiques avec des interactions réciproques, médiée par la synchronisation (de phase) à travers des bandes de fréquences spécifiques.

D'autres auteurs ont proposé à la même période<sup>[256]</sup>, que différentes intégrations à des échelles spatiales plus ou moins grandes correspondaient à des fréquences spécifiques plus ou moins élevées, par exemple des synchronisations plus locales dans la bande gamma (haute fréquence), voire bêta ; des synchronisations à plus longue portée dans des bandes à basse fréquence.

En particulier, Friston suggère également que labilité des états cérébraux et la nature transitoire des interactions neuronales, en insistant bien sur le caractère souvent non-linéaire des couplages, soient bien entendu le reflet et de la complexité dynamique du système, mais

également une condition nécessaire pour l'émergence de son auto-organisation adaptative<sup>[244]</sup>.

Plus récemment, en cohérence et dans la continuité de ces travaux, en insistant toujours plus sur le caractère dynamique des mécanismes de synchronisation, Tognoli et Kelso<sup>[257]</sup> proposent l'hypothèse que les périodes où les assemblées ont tendance à se synchroniser correspondraient à des états métastables décrits comme des tendances à l'attraction (des *quasi-attracteurs* ou des *attracteurs* transitoires). Le terme « attracteur » étant entendu au sens de la théorie des systèmes dynamiques, c'est-à-dire un ensemble (également appelé ensemble-limite) d'états vers lequel un système dynamique tend à converger, pour une grande variété de conditions de départ du système à son voisinage, cette convergence se faisant de façon persistante et irréversible en l'absence de perturbation, par métonymie l'attracteur désigne aussi la structure dynamique qui l'engendre.

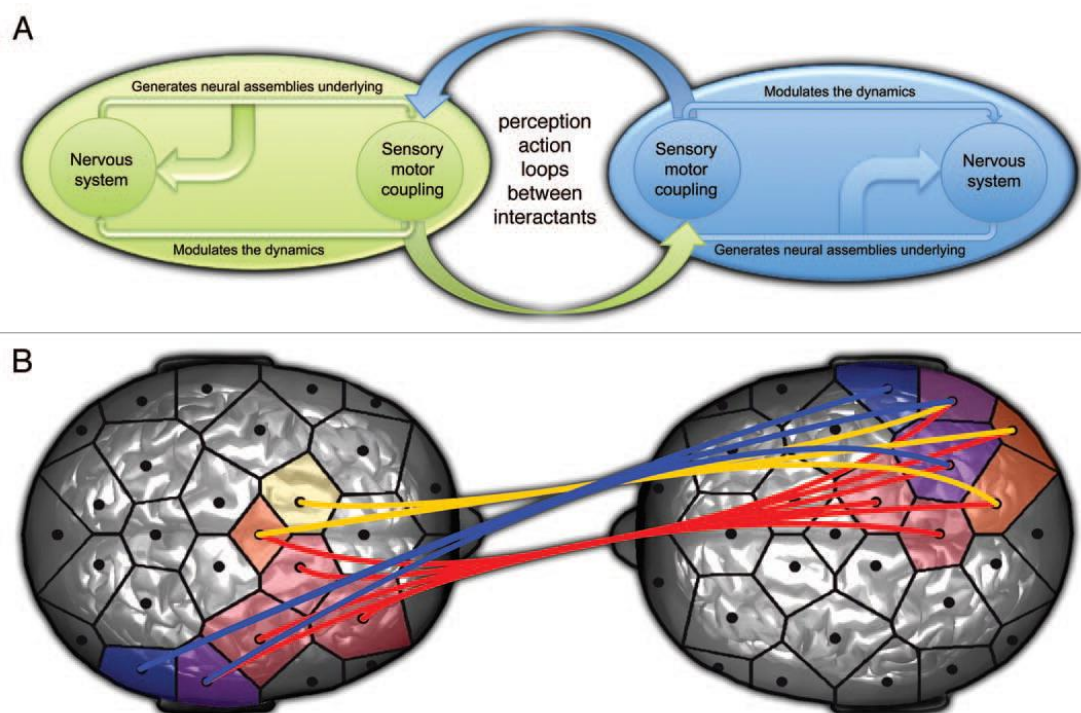
Le caractère non-stable de ces attracteurs garantirait ainsi des changements de bassin d'attraction sans nécessité de perturbation extérieure (ou de bruit), par la même impossibilité de converger réellement vers un régime permanent lequel ne pourrait être adaptatif. Pour ces auteurs la métastabilité de la dynamique cérébrale permettrait des coopérations transitoires de *réseaux neuronaux* fonctionnellement spécialisées (et spatialement ségréguées). Ce qui sous-tendrait la coordination dynamique en temps-réel nécessaire à ses fonctions cognitives, comportementales, sociales lesquelles sont dynamiques et complexes<sup>[257]</sup>.

D'après ces mêmes auteurs ou d'autres associés plus récentes encore, dans la lignée de ces approches issue de la théorie des systèmes dynamiques en neurosciences théoriques et expérimentales et du concept central de synchronisation en neurophysiologie, ce se sont développé de nouveaux paradigmes épistémologiques et expérimentaux en neurosciences cognitives, qui pour les processus cognitifs prendraient en compte leur caractère dit incarné (sous-entendu largement distribué y compris dans le corps au-delà du cerveau)<sup>[258,259]</sup>

encastré (dans - voire étendu à - l'environnement), situé (en situation et en temps réel) et "enactif" (c'est-à-dire en action et en interaction dynamique)<sup>[260]</sup>.

En d'autres termes, les processus cognitifs seraient distribués à large échelle et en interaction dynamique *en temps réel* avec d'une part reste du corps et d'autre part l'environnement physique et social et ils devraient être étudiés comme tels<sup>[258]</sup>.

Une approche expérimentale telle que l'« hyperscanning », consistant à enregistrer en EEG deux cerveaux en même temps au cours d'une interaction sociale en temps réel<sup>[258]</sup>, figure 9. Ces éléments ont pu ouvrir selon certains des perspectives en psychiatrie computationnelle et neurosciences sociales et computationnelles termes dits de « social-cultural computational psychiatry »<sup>[261]</sup> ou de « social physiology »<sup>[262]</sup>.



72

**Figure 9: Vue schématique de l'interaction sociale dyadique prise comme un couplage sensorimoteur dynamique**  
*Synchronisation inter-cérébrale dans les bandes de fréquence alpha (bleu), bêta (orange) et gamma (rouge) liée à la synchronie interactionnelle pendant l'imitation spontanée de mouvements de la main.*  
à partir de Dumas, 2011<sup>[263]</sup>

### 3.2.3 Mesures de synchronisation

Différentes mesures de synchronisation ont été rapportées dans la littérature, ainsi le terme synchronisation a-t-il pu être utilisé dans des sens différents<sup>[253]</sup>.



Selon Varela et al., la façon la plus simple d'évaluer la « synchronisation » au sens large est l'utilisation du coefficient de corrélation (Varela et al. reproduisent l'abus de langage qu'il dénonce), tel que décrit dans la partie précédente. Deux signaux sont dits corrélés, si on peut prédire les variations d'un signal à partir des variations de l'autre signal [Varela et al. désignent ici par variations, à la fois les variations temporelles de l'amplitude et du spectre de puissance]. Les deux signaux sont parfaitement corrélés s'ils reproduisent parfaitement les variations l'un de l'autre, éventuellement avec un temps de décalage non-nul constant. Selon Varela et al., la cohérence de deux signaux au voisinage d'une fréquence spécifique correspond au coefficient de corrélation de ces deux signaux filtrés en passe-bande autour de cette fréquence spécifique, la cohérence permet ainsi de mieux estimer la synchronisation dans des bandes de fréquence spécifiques.

Selon Varela et al., la différence de phase instantanée (*instantaneous phase difference*) entre deux signaux filtrés autour d'une fréquence spécifique (figure 10), décrirait le mieux les relations d'organisation temporelles entre ces deux signaux, dans une bande de fréquence spécifique, et cela, quelle que soit l'amplitude respective de chaque signal, contrairement à la cohérence de fréquence qui mixe les effets de la phase et de l'amplitude.

De plus, contrairement à l'amplitude et plus généralement aux mesures prenant en compte l'amplitude qui nécessitent une normalisation de la puissance totale, la phase, ne nécessite pas de normalisation et peut évaluer de manière continue et uniforme la dynamique temporelle de l'activité cérébrale (ce qui peut notamment permettre la réalisation d'études où l'on évalue la synchronisation associée à un événement même bref que l'on pourrait

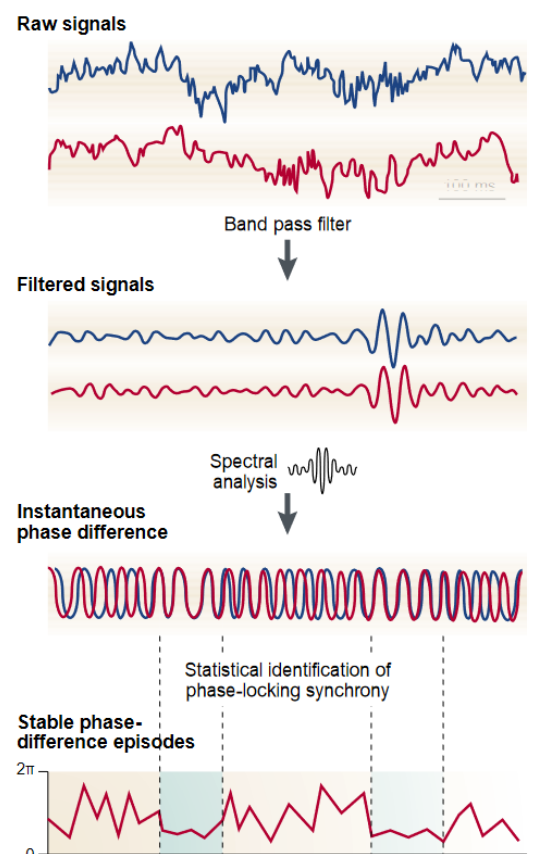


Figure 10: **Estimation de la différence de phase par bande**  
à partir de Varela et al., 2001

contrôler, qui peut être comparé à l'état sans événement, ce qui a été utilisé dans une des études, ce qui sera vu dans la revue<sup>[264]</sup>). Autrement dit, la différence de phase instantanée reflèterait mieux la synchronie de signaux provenant de régions distinctes avec leurs caractéristiques électrophysiologiques propres et des amplitudes différentes ; ainsi d'après Varela et al., la phase comme mesure contiendrait toute l'information de la structure temporelle de l'activité neurale.

Pour Varela et al., une synchronisation transitoire, dans une bande de fréquence, serait dans son sens le plus spécifique, une synchronisation de phase, ou un *verrouillage de phase* (*phase-locking*), soit un intervalle de temps où la différence de phase instantanée tendrait vers 0, d'une durée de l'ordre de quelques centaines de millisecondes.

Plusieurs méthodes ont été proposées dans la littérature pour estimer la phase instantanée (donc par différence, le verrouillage de phase). Ces méthodes sont complexes, on peut simplement retenir que l'estimation de la phase instantanée est nécessaire à l'évaluation de la synchronisation de phase<sup>[243–245]</sup>. En particulier, une fois la phase instantanée estimée pour chaque signal, la synchronisation de phase peut être évaluée selon Varela par la "valeur de verrouillage de phase" (*Phase-Locking Value, PLV*) définie par Lachaux et al., 1999 (de la même équipe que Varela) définie au temps  $t$  telle que :

$$PLV(t) = E[|e^{i\Delta\varphi(t)}|]$$

où  $E[\ ]$  désigne l'espérance,  $| \ |$  désigne le module,  $i = \sqrt{-1}$ ,

$e^{it} = \cos(t) + i \sin(t)$  la formule d'Euler,

$\varphi(t)$  désigne la phase à l'instant  $t$  et  $\Delta\varphi(t)$  la différence de phase entre 2 signaux.

On peut estimer statistiquement la **PLV** au temps  $t$  pour  $N$  échantillons par :

$$PLV_N^{estimée}(t) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\varphi_n(t)} \right|$$

où  $\Delta\varphi_n(t)$  désigne la différence de phase pour l'essai/échantillon  $n$

$$\left( \text{et } \lim_{N \rightarrow +\infty} PLV_N^{estimée}(t) = PLV(t) \right)$$

Ces formules représentent la fin et la partie la plus simple du calcul épargnant l'analyse spectrale complexe pouvant être réalisée de différentes manières.

Malheureusement la  $PLV$  souffre d'une forte sensibilité au bruit et aux artéfacts liés à des sources de communes entre plusieurs signaux<sup>[247,265]</sup>, néanmoins le fait de savoir quand commence ou s'arrête la partie pertinente du signal permet de mieux moins s'en soucier. Lors des enregistrement lié à un événement (*event-related recording*), il a été reconnu dans une étude de 2014, que les méthodes de synchronisation de phase et en particulier  $PLV$  était la mesure de connectivité qui offrait les meilleures performances<sup>[266]</sup>, ainsi les intuitions de l'équipe de Peter Tass en 1998 d'une part et de l'équipe de Lachaux, Varela et Le Van Quyen entre 1995 et 2001<sup>[253,255,267]</sup> d'autre part ont été validées et également la  $PLV$  mesure proposée en 1999 par Lachaux et al. plus particulièrement<sup>[267]</sup>.

75

D'autres mesures ont été utilisées comme intermédiaires de substitution s'apparentant à la synchronisation de phase, notamment lorsqu'il n'est pas question d'analyser le signal cérébral au moment d'une stimulation comparé à avant cette stimulation, mais un enregistrement de longue durée au repos, ces mesures présentent l'avantage d'être proches et fortement corrélé à la  $PLV$ , mais également d'être moins sensibles aux bruit ou aux artéfacts liés à des sources communes<sup>[247,268–272]</sup>.

En effet, le fait que 2 signaux aient une source commune crée une synchronisation de phase instantanée aberrante et artéfactuelle. Afin de pouvoir évaluer la synchronisation de phase avec des données réelles issues d'électrodes proches de résolution spatiale faible et pouvant avoir une source commune via une conduction volumique locale (cf. infra, partie sur l'EEG)<sup>[273]</sup> des mesures limitant l'influence de la synchronisation de phase instantanée ont

été conçues, celles-ci mesurant principalement des synchronisations suffisamment retardées/décalées (*lagged*)<sup>[274,275]</sup> permettent de diminuer le biais de source commune<sup>[275]</sup>.

Ont ainsi été proposées la même année en 2007 des mesures telles que d'une part la *synchronisation de phase retardée (lagged phase synchronization, LPS)* proposées par Pascual-Marqui, correspondant à une mesure de synchronisation de phase dont serait retirée la contribution non-physiologique instantanée qui contamine les signaux et donc leurs mesures de synchronisations de phase<sup>[274]</sup> (Pascual-marqui, 2007b) ou d'autres comme l'indice de retard de phase proposé par Stam (*Phase Lag Index, PLI*)<sup>[275]</sup> dont la définition s'apparente à celle de la PLV telle que :

$$PLI_N^{estimé} = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \text{sgn}(\Delta\varphi_n(t)) \right|$$

où *sgn* désigne la fonction "signe" telle que :  $x \rightarrow \text{sgn}(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } x > 0 \\ 0, & \text{si } x = 0 \\ -1, & \text{si } x < 0 \end{cases}$ .

On peut simplement retenir que d'une part la *PLI* est apparenté à la *PLV* et que d'autre part les mesures comme la *PLI* ou la *LPS* de mesure permettent de mesurer la synchronisation de phase en limitant toute sorte d'artefacts d'enregistrement et de causes extrinsèques (p. ex. champs électromagnétiques dans la salle)<sup>[276]</sup> qui n'auraient pas pu être suffisamment filtrées préalablement (partie 3.3.1.3.2 *Prétraitement du signal*).

### 3.2.4 Enregistrements électrophysiologiques

D'après Varela et al., pour permettre l'étude de dynamiques temporelles fines et de synchronisation de phase à des échelles temporelles inférieures à la seconde, seules certaines techniques d'enregistrement présentent une résolution temporelle suffisamment élevée.

Ainsi selon Varela et al., les techniques de prédilection sont les techniques d'enregistrement

de champs électriques et de champs magnétiques telles que celles utilisées en électrophysiologie :

- La synchronisation *locale* (à l'échelle microscopique) peut ainsi être mesurée par des techniques d'électrophysiologie intracellulaire ou extracellulaire à une seule unité (*single unit recording*)
- La synchronisation *mésoscopique* peut se mesurer par l'enregistrement de *potentiels électriques de champ local* extracellulaire (*local field potentials*) ou l'électrocorticographie (ECoG).
- La synchronisation à *large échelle* se mesure par l'*électroencéphalographie* (EEG) [*voire par MEG*] (ou par des enregistrements électrophysiologiques à unités multiples suffisamment distantes).

Une illustration plus récente est présentée figure 14, partie 3.4.2.1.

### **3.3 Techniques d'enregistrement à haute résolution temporelle & non-invasives**

Avant de décrire différentes techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale, il faut préciser qu'il existe différents types d'enregistrement selon l'activité du sujet au moment de l'acquisition des données.

Alors qu'une méthode dite lente ou statique, à très faible résolution temporelle est nécessairement réalisée au repos, toutes les techniques d'imagerie fonctionnelle ayant une résolution temporelle suffisante et toutes les méthodes d'électrophysiologie peuvent être classées en plusieurs catégories :

- L'enregistrement de repos
- Les enregistrements liés à un événement

Parmi les enregistrements liés à un événement, il existe :

- L'enregistrement lié à une tâche comportementale spécifique, qui peut être motrice ou cognitive avec éventuellement une composante sensorielle
- Les enregistrements liés à une stimulation (ou stimulus)

Les enregistrements liés à une stimulation peuvent avoir une stimulation d'ordre sensoriel ou une stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*).

Les enregistrements de repos sont plus faciles à mettre en œuvre en général, d'autant plus chez des patients lorsqu'il y a un ralentissement psychomoteur ou une faible coopération.

L'état de repos (*resting state*, en anglais) ou plus simplement, le repos (*rest*), peut donc être défini comme le fait d'être éveillé, mais de ne faire aucune tâche spécifique et de n'avoir aucun stimulus spécifique.

### 3.3.1 EEG

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'enregistrement électrophysiologique et d'imagerie fonctionnelle cérébrale non-invasive (et non-irradiante) se concentrant sur l'activité corticale et communément utilisée en neurophysiologie clinique et en médecine du sommeil à visée diagnostique par exemple épileptologique, encéphalopathique ou encore de stade de sommeil. En clinique courante l'EEG dite basse densité utilise entre 4 électrodes comme pour le monitoring EEG de l'ECT et jusqu'à 21 électrodes pour l'EEG standard en neurophysiologie<sup>[277]</sup>.

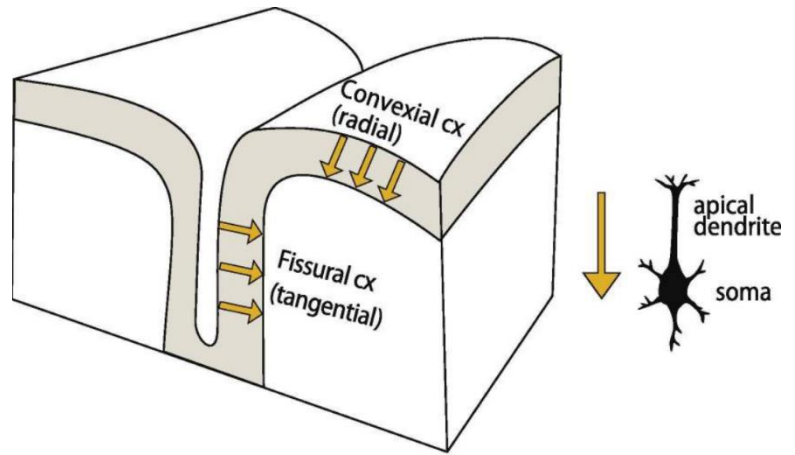
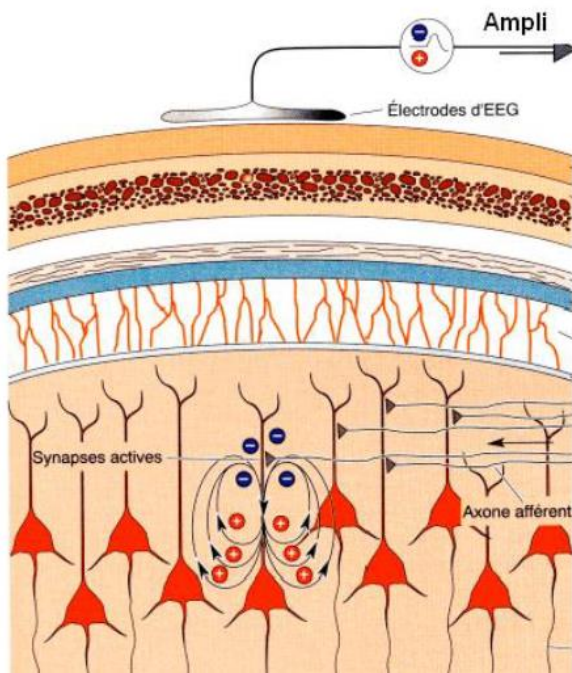


Figure 12 : Représentation schématique des courants d'un gyrus et d'un sillon duc cortex à partir de IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG), Hari et al., 2018

Figure 12 : Schéma des lignes de courant générées par un modèle de dipôle de neurones corticaux pyramidaux via Functional Magnetic Resonance Imaging, Huettel, S. A., Song, A., et McCarthy, G, 2004

Les électrodes placées sur le scalp mesurent les différences de potentiel électrique, provoquées par des courants ioniques postsynaptiques (dendritiques), spatialement concentrés et temporellement synchrones, suffisamment proches de la surface (donc principalement des couches superficielles du cortex) et orientés radialement (figure 11). Les neurones du cortex étant disposés en couches et en colonnes orthogonales à ces couches, leurs courants peuvent être modélisés comme des dipôles orientés dans la même direction (figure 11), laquelle est radiale par rapport à la boîte crânienne concernant les neurones corticaux des gyri, et tangentiels concernant les neurones corticaux des sillons (figure 12). Ainsi ce sont principalement les courants issus des dendrites des couches supérieures des gyri qui sont mesurés par l'EEG<sup>[278,279]</sup>.

### 3.3.1.1 Avantages de l'EEG

Un avantage majeur de cette technique est d'être peu coûteuse et facilement accessible.

De plus, même si la différence de potentiel est principalement issue des courants postsynaptiques (et non les potentiels d'action axonaux), il reste cependant un reflet quasi-direct de l'activité neuronale, comparé à des méthodes hémodynamiques comme l'IRMf BOLD.

Les signaux EEG peuvent être échantillonnés à une fréquence de l'ordre de 1000 Hz<sup>[278]</sup> voire plus. Ainsi, l'EEG est caractérisée principalement par sa haute résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde ( $t = 1/f$ )<sup>[279]</sup> permettant de s'intéresser à des événements physiologiques transitoires très brefs et suivre la dynamique des couches supérieures du cortex quasiment en direct, contrairement aux techniques d'imagerie fonctionnelle moléculaire de type scintigraphique (par exemple la Tomographie à Émission de Positron) utilisée en médecine nucléaire, qui présente une résolution temporelle médiocre (mais présente une grande sensibilité et une quantification qui peut être utile pour un suivi longitudinal) ou à l'IRMf BOLD <sup>[280]</sup>.

De plus cette technique peut être couplée à d'autres techniques d'électrophysiologie pour permettre des enregistrements qui soient à la fois en temps réel, d'activités de même nature (électrique, voire magnétique) et à de multiples échelles (cf. supra), ce qui en fait un formidable outil d'exploration neurophysiologique.

La plupart de ces différentes techniques étant invasives, elles ne sont pas toujours applicables de manière courante en clinique et en recherche clinique, contrairement à l'EEG.

L'analyse spectrale de Fourier du signal EEG a permis de calculer la densité spectrale de puissance du signal EEG à partir de laquelle on a pu le découper en bandes fréquentielles, appelées rythmes cérébraux (*Brain Waves*) tels les rythmes delta, thêta, alpha, bêta, gamma<sup>[281]</sup> (à noter différentes classifications existent<sup>[282]</sup> (annexe 4) et les définitions des bandes dans la littérature peuvent éventuellement se chevaucher.

Selon la dernière classification recensée<sup>[282]</sup> les différentes bandes de fréquences concernant les rythmes cérébraux, mesurés en Hertz (Hz) sont les suivantes<sup>[283]</sup> :

- Bande **Delta** (Hz) : [0,1 ; 4[,
- Bande **Thêta** (Hz) : [4 ; 8[,
- Bande **Alpha** (Hz) : [8 ; 13[,
- Bande **Bêta** (Hz) : [14 ; 30],



- Bande **Gamma** (Hz) : ]30 ; 80]

Ainsi l'intervalle [0,1 ; 80] représente la plupart des rythmes cérébraux connus. Les rares rythmes au-delà de 80 Hz sont appelés haut gamma (high gamma).

Le rythme alpha, premier à avoir été décrit est associé à l'éveil, à l'état de repos (absence d'activité), à la relaxation, à l'inactivité mentale et à l'activité physique, il est généralement trouvé au niveau postérieur (pariéto-occipital), principalement au niveau occipital, c'est le Rythme Dominant Postérieur (Rythme de Fond Dominant, Rythme de Fond Postérieur), son amplitude augmente à la fermeture des yeux. Au contraire il est diminué par le sommeil. Sa fréquence est intermédiaire entre les ondes lentes (delta, thêta) et rapides (bêta, gamma). Dans la bande alpha également le rythme Mu est situé au niveau central ou centro-pariétal ou fronto-centro-pariétal, son amplitude diminue pendant les stimulations tactiles, le mouvement, la préparation du mouvement, la perception/représentation/pensée du mouvement y compris la perception du mouvement d'autrui. Le rythme bêta, deuxième à avoir été décrit est également associé à l'éveil, de plus faible amplitude que le rythme alpha. Il est principalement localisé au niveau fronto-central. Il est atténué par le mouvement et les stimulations tactiles. Il est associé à l'inhibition GABAergique et est augmenté par l'alcool, les benzodiazépines, les barbituriques et certains anesthésiques intraveineux. Il est également associé à la concentration. Les fuseaux de sommeil (sleep spindle) sont des brefs trains d'ondes de 11 à 16 Hz (alpha-bêta) surtout 12 à 14 Hz, comme leur nom l'indique associés au sommeil principalement de stade 2. Le rythme gamma est le rythme le plus rapide mais avec la plus faible amplitude. Il est généralement enregistré en intracérébral. La boîte crânienne qui agit comme un filtre passe-bas limite grandement son passage et son enregistrement sur le scalp. Ce rythme serait associé à l'activité engagée et dirigée, l'attention, la mémoire de travail<sup>[284]</sup>, la perception, le traitement de l'information sensorielle et du langage.

Les rythmes lents sont associés au sommeil, au coma ou à l'anesthésie générale. Le rythme delta est associé principalement au sommeil profond (stade 3). Le complexe K en bande

delta est également associé au sommeil de stade 2. La bouffée thêta rythmique temporelle est associée à la somnolence. Les sommeil de stade 1 et 2 ont une fréquence prédominante en bande thêta. Un rythme thêta fronto-central peut également être lié à la résolution de problème. Le rythme thêta hippocampique a été associé à la formation de mémoire épisodique et à l'orientation/navigation dans l'espace.

Les rythmes prédominants selon le niveau de vigilance/sommeil ont été présentés tableau 1.

*Tableau 1: Bandes et rythmes prédominants selon le niveau de vigilance*

<b>Vigilance</b>	<b>Rythmes prédominants</b>
<b>éveil yeux ouverts</b>	<b>bêta</b> , alpha
<b>éveil yeux fermés</b>	<b>alpha</b> , bêta
<b>N1</b>	thêta
<b>N2</b>	thêta + fuseaux & complexes K
<b>N3</b>	delta
<b>REM</b>	thêta

*N1 : Non-REM 1, endormissement ; N2 : Non-REM 2, sommeil léger ; N3 Non-REM 3, sommeil lent  
REM : Rapid Eye Movement Sleep, Sommeil paradoxal*

Afin de se convaincre du caractère nécessaire d'une résolution temporelle élevée mise en avant par Varela et al., et donc d'une fréquence d'échantillonnage de l'enregistrement élevée, quelques ordres de grandeur s'imposent. Connaissant la fréquence des différents rythmes cérébraux et la fréquence limite que peut correctement échantillonner un signal, caractérisées grâce au théorème d'échantillonnage de Nyquist, pour une fréquence d'échantillonnage donnée comme étant  $f_N = F_e/2$  [285], on peut ainsi déduire pour chaque rythme cérébral la fréquence d'échantillonnage minimale théorique tel que représenté dans le tableau 2. Le même type d'ordre de grandeur pourrait également être présenté pour toute sorte d'événements neurophysiologiques tels que les potentiels postsynaptiques dont les courants participent à la création du signal EEG et dont on connaît approximativement la durée de l'ordre de la milliseconde à la centaine de milliseconde.

Tableau 2 : Ordres de grandeur : rythmes cérébraux et fréquence d'échantillonnage

Rythmes cérébraux	fréquence (Hz)	pseudo-période 1/f	fréquence d'échantillonnage minimale théorique $F_e \geq 2.f$ (3)
(max Haut gamma) (1)	80 à 500 Hz	2 à 13 ms	$\geq$ 160 à 1000 Hz
<b>max Guidelines (2)</b>	<b>80 Hz</b>	12 ms	$\geq$ <b>250 à 1000 Hz (2)</b>
<b>Rythme gamma (2)</b>	<b>30 à 80 Hz</b>	12 à 34 ms	$\geq$ <b>60 à 160 Hz</b>
<b>Rythme bêta (2)</b>	<b>14 à 30 Hz</b>	33 à 72 ms	$\geq$ <b>28 à 60 Hz</b>
<b>Rythme alpha (2)</b>	<b>8 à 13 Hz</b>	76 à 125 ms	$\geq$ <b>16 à 26 Hz</b>
<b>Rythme thêta (2)</b>	<b>4 à 8 Hz</b>	125 à 250 ms	$\geq$ <b>8 à 16 Hz</b>
<b>Rythme delta (2)</b>	0,1 à 4 Hz	250 à 10000 ms	$\geq$ <b>0,2 à 8 Hz</b>

[1] : Nonuniform High-Gamma 60-500Hz Power Changes Dissociate Cognitive Task and Anatomy in Human Cortex, Gaona, 2011

[2] : IFCN Glossary Revision Kane et al., 2017 (Recommandations)

[3] : Sampling rate, signal bandwidth and related pitfalls in EEG analysis, Weiergräber, Papazoglou, Broich & Müller, 2016

L'EEG dite quantitative et les méthodes de traitement du signal ont également permis :

- de développer par extrapolation entre les électrodes, la construction d'une cartographie fonctionnelle (électrophysiologique) du cerveau (*EEG brain mapping*)<sup>[286]</sup> du moins concentrée sur la superficie corticale.
- enfin de développer des mesures quantitatives de synchronisation, d'autant plus fines que la résolution temporelle est bonne.

À partir d'une carte de synchronisation de phase par paire d'électrodes, on peut par moyenne obtenir une estimation de la synchronisation de phase globale<sup>[287]</sup>.

### 3.3.1.2 Inconvénients de l'EEG & tentatives de solutions

Cependant l'EEG présente une résolution spatiale faible<sup>[279]</sup>. Pour tenter de palier à cette faible résolution spatiale, une possibilité est d'augmenter le nombre d'électrodes, dans le cadre de l'EEG dite haute densité avec jusqu'à 64 à 256 électrodes permettant d'affiner d'autant plus la cartographie fonctionnelle<sup>[266,277,288]</sup>.

De plus, du fait de multiples distorsions du signal à travers la peau, le crâne et le liquide cérébro-spinal (LCS), l'EEG est d'autant moins sensible et précise que les événements d'activité électrophysiologique à détecter sont profondément situés<sup>[289]</sup>:

Ainsi, des techniques telles que d'une part l'EEG stéréotaxiques (sEEG) avec des électrodes intracérébrales profondes ou d'autre part l'Electrocorticographie (ECoG) avec des électrodes placées sous la dure-mère, tentent de palier à cette limite au prix d'une exploration invasive,

avec les limites éthiques qui en découlent, mais également plus compliquées et coûteuses à mettre en œuvre, en pratiques utilisées uniquement en neurochirurgie<sup>[289,290]</sup>. Ces techniques invasives, dérivées de l'EEG (du scalp), présentent ainsi une bien meilleure résolution spatiale<sup>[289]</sup>.

### 3.3.1.3 *Traitement et analyse du signal*

#### 3.3.1.3.1 Hypothèses de prétraitement et d'analyse statistique

Pour justifier de la validité des éléments méthodologiques de traitement du signal qui vont suivre, il est considéré que ce qui détermine le signal EEG ne peut être connu ou que celui-ci est en partie déterministe et en partie aléatoire, enfin que celui-ci est imprévisible à court terme<sup>[282]</sup>. **Ainsi l'activité EEG peut être traité comme un processus stochastique.**

La première hypothèse est que ce **processus stochastique est généralement considéré comme ergodique**, au moins à une échelle temporelle suffisamment longue. Le concept étant compliqué, des commentaires vulgarisés sont présentés en supplément (n°3)

De plus il est fait l'hypothèse que ce **processus est gaussien**. Il a néanmoins été montré que plus la durée d'enregistrement est longue et plus le taux d'échantillonnage est élevé, moins le signal est gaussien<sup>[291]</sup>.

La dernière hypothèse qui est faite est celle que le **régime du signal des enregistrements cérébraux/corticaux est stationnaire lorsque l'enregistrement est réalisé au repos**. Des analyses du signal EEG de repos ont montré que les hypothèses de stationnarité et de caractère gaussien du signal n'étaient certainement pas vraies en même temps, *d'autant plus que la durée d'enregistrement analysée est longue*<sup>[291]</sup>.

Ainsi il semble exister un compromis entre satisfaire l'hypothèse ergodique d'une part et satisfaire les hypothèses gaussienne et stationnaire d'autre part. Plusieurs approches existent certaine assument ce compromis et considèrent que le signal peut être analysé comme stationnaire (et gaussien) par fragment d'autres que l'activité cérébrale est intrinsèquement non-linéaire et non-stationnaire et doit être analysée comme telle.

Les analyses non-stationnaires étant plus difficiles et nécessitant des enregistrements de plus longue durée, *l'approximation que la distribution des paramètres statistiques du processus stochastique est au moins quasi-stationnaire par partie est généralement admise.* L'hypothèse d'un régime dynamique métastable de l'activité cérébrale, évoquée notamment par Tognoli & Kelso<sup>[257]</sup> et décrite dans la partie 3.2.2 pourrait également justifier ce type d'approche.

Enfin, sans être une hypothèse théorique mais une **hypothèse expérimentale**, en cas d'enregistrement lié à un événement il est nécessaire que l'évènement débute et se termine toujours au même moment par rapport à au début et la fin du segment d'enregistrement (cf. infra) et qu'il y ait exactement un et un seul événement par segment, ce qui pris avec l'ergodicité (également le caractère gaussien) autorise également de moyenner le signal de chaque segment y compris lors des études "dynamiques" liées à un événement .

#### 3.3.1.3.2 Prétraitement du signal : améliorer le rapport signal sur bruit

Les artefacts provenant de sources environnementales peuvent être limités grâce à un simple filtre. Dans le cas où un artefact est présent dans une bande de fréquence spécifique constante et suffisamment étroite (p. ex. celle du matériel électronique, branché sur le secteur comme un appareil de TMS), celle-ci peut être retirée par un filtre coupe-bande progressif (*notch filter*) centré sur la fréquence du courant alternatif (le plus souvent 50 Hz comme en Europe, Asie, Afrique ou 60 Hz comme en Amérique du Nord)<sup>[292]</sup>.

Bien que les bruits dits blancs (ou non-structurés) soient des signaux à large bande couvrant toutes les fréquences, le filtrage des composantes hautes fréquences indésirables (filtre passe-bas, *low-pass filter*) élimine la majorité du bruit, améliorant ainsi le rapport signal/bruit (*Signal Noise Ratio*)<sup>[293]</sup>.

Les oscillations électrophysiologiques cérébrales étant rarement en dehors de l'intervalle [0,1 – 80 Hz], un filtre passe-bande peut également être appliqué. Le fait de filtrer le signal par bande (delta, thêta, alpha bêta & gamma) peut également améliorer le rapport signal sur bruit.

Un prétraitement statistique peut être réalisé avec des analyses en composantes indépendantes (+/- accompagnées d'analyses en composantes principales) afin d'éliminer les composantes indépendantes identifiées comme étant du bruit et reconstruire un signal nettoyé<sup>[294]</sup>.

Enfin, le signal est segmenté en *epoch* (segment temporel en traitement du signal) d'une durée constante et tous les signaux de chaque *epoch* correspondant à une même électrode (ou un même voxel ou une même région d'intérêt) sont ensuite moyennés, ce qui homogénéise et minimise le bruit et permet encore d'augmenter le rapport signal sur bruit. Des *epoch* aberrants peuvent éventuellement être recherchés et supprimés. Plus le nombre d'*epoch* est grand, plus la contribution du bruit est minimisée et plus on peut se permettre que certains *epoch* contenant des artéfacts puissent être retirées sans qu'il en résulte un nombre d'*epoch* trop faible.

Plus la durée de chaque *epoch* est grande plus la validité de la mesure de celui-ci est grande, d'une part en permettant de détecter les rythmes lents, d'autre part en diminuant la variabilité statistique au sein de l'*epoch* enfin en satisfaisant mieux l'hypothèse ergodique. De plus cela permet également des analyses spectrales avec une meilleure résolution fréquentielle<sup>[282]</sup>. La durée d'*epoch* choisie est généralement comprise entre 2 et 10 secondes<sup>[282]</sup>. Il a été suggéré que les durées d'*epoch* inférieures à 4 secondes devraient être évitées, car biaiserait les résultats des mesures de connectivité fonctionnelle<sup>[295]</sup>. [Dans une autre étude réalisant des mesures non-linéaires mais sans faire d'hypothèse d'un régime stationnaire il a été suggéré de devoir utiliser une durée d'*epoch* de 60 secondes !<sup>[246]</sup>] Le plus important à retenir est que pour une durée totale d'enregistrement fixée, il existe donc un compromis (*trade-off*) entre la durée d'*epoch* et le nombre d'*epoch*.

#### 3.3.1.3.3 Analyse spectrale

Afin de pouvoir analyser le signal par bandes de fréquences, de multiples méthodes d'analyse spectrale existent, utilisant des transformées intégrales différentes (*Fourier, Hilbert, en ondelettes etc.*), dont certaines appelées analyses temps-fréquences permettent

de suivre l'évolution temporelle du spectre de fréquence et ainsi donner un aspect dynamique à l'analyse permettent de capturer des interactions/événements brefs (p. ex. *en ondelettes*)<sup>[269,296]</sup>.

#### 3.3.1.3.4 Localisation de source

Sans exploration invasive, des méthodes de modélisation biophysiques et mathématiques complexes permettent de réaliser de la *localisation de source*, pour par exemple localiser une activité profonde comme un foyer profond d'épilepsie focale (et pharmacorésistante)<sup>[277,288]</sup>.

Ces méthodes permettent d'estimer la Densité de Courant Source (Current Source Density) au sein de voxels corticaux, par bande de fréquence. [La CSD est une densité surfacique d'intensité de courant de direction radiale par rapport à la surface corticale, sa dimension est donc celle d'une intensité de courant par unité de surface et peut s'exprimer par exemple en A/cm<sup>2</sup> (ampère par centimètre carré)]<sup>[297]</sup>

Une des méthodes d'analyse en CSD les plus souvent utilisées dans les études EEG avec localisation de source est l'analyse de tomographie électromagnétique basse résolution (spatiale), communément appelée *LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomographie Analysis)* développée en 1994 par Pascual-Marqui<sup>[298]</sup> qu'il a ensuite amélioré en différentes variantes : dites, "standardisée" *sLORETA en 2002*<sup>[299]</sup> puis "exacte" *eLORETA en 2007*<sup>[300]</sup>. Cette dernière version est décrite comme ayant « *une erreur de localisation nulle en présence d'un bruit de mesure ou d'un bruit structuré biologique dans des données simulées* »<sup>[300]</sup>.

Ces différentes méthodes sont accessibles via une boîte à outils logicielle LORETA du KEY Institute for Brain-Mind Research affilié au département de Psychiatrie de l'université de Zurich. Le site internet de l'université de Zurich héberge le lien de téléchargement de la boîte à outils LORETA : <http://www.uzh.ch/keyinst/NewLORETA/LORETACConnLicDL.html>

Dans les études de localisation de source utilisant eLORETA, la mesure non-linéaire de

synchronisation utilisée est généralement la *LPS (Lagged Synchronisation Synchronisation)* développée la même année par la même équipe et implémentée dans eLORETA<sup>[274]</sup>.

### 3.3.2 MEG

La magnéto-encéphalographie (MEG) est une technique d'imagerie fonctionnelle cérébrale non-invasive (et non-irradiante) qui mesure les champs magnétiques induits par des populations neuronales synchrones.

Cette technique présente l'avantage par rapport à l'EEG que le LCS, le crâne et la peau sont beaucoup plus transparents aux champs magnétiques qu'aux champs électriques<sup>[289]</sup>. Cet avantage permet à la MEG une meilleure exploitation de la dynamique neurale à plus grande échelle. Ainsi la cartographie fonctionnelle à haute résolution temporelle de la MEG présente une meilleure fiabilité (spatiale) que l'EKG, laquelle souffre des approximations inhérentes à la modélisation de source<sup>[301]</sup>. En effet, l'imagerie par modélisation de source également utilisée en MEG souffre de biais bien identifiés et bien contrôlés ; la sensibilité et la résolution spatiale dépendent de la profondeur. Malgré une très faible distorsion du signal MEG à travers les tissus, celui-ci s'atténue rapidement avec la distance, avec une amplitude du signal environ 100 fois plus forte en superficie qu'en profondeur, rendant tout de même plus difficile l'exploration des régions profondes du cerveau<sup>[301]</sup>. Cependant d'après une revue de 2018, la MEG actuelle est capable de détecter des signaux aussi profonds que l'hippocampe de manière fiable, sans dépendre des opportunités limitées d'enregistrements préchirurgicaux<sup>[289]</sup>.

Cependant si l'EEG souffre d'un biais en faveur des courants issus des gyri, la MEG souffre elle d'un biais en faveur des sillons, car les champs magnétiques sont orthoradiaires par rapport aux courants électriques (et donc tangentiels par rapport à la surface du scalp). Ainsi ces deux techniques peuvent être considérées comme complémentaires.

*À noter que des publications récentes suggèrent que des méthodes existent combinant*



EEG-MEG, ainsi appelées EMEG permettant avec plus d'informations recueillies d'améliorer la reconstruction de source<sup>[302,303]</sup>.

Une comparaison des différentes techniques d'imagerie est présentée tableau 3.

Technique	Scintigraphie	IRMf BOLD	EEG	MEG
Type	Métabolique	Hémodynamique	Electrophysiologique	Electrophysiologique
Origine du signal	Débit sanguin	Oxygénation sanguine	Potentiels postsynaptiques des gyri corticaux	Potentiels postsynaptiques des sillons corticaux
Localisation	Vaisseaux sanguin et parenchyme cérébral	Capillaires cérébraux	Scalp / superficie corticale (gyri)	Superficie cérébrale
Résolution temporelle	1/2 à 1 minute environ	1 à 10 secondes	1 milliseconde voire inférieure	1 milliseconde voire inférieure
Résolution spatiale	2 à 10 mm	millimètre voire inférieur	2 à 10 cm	Millimètre à centimètre
Distorsion	Diffuse	Peu	Beaucoup : Peau, os, LCS	Peu
Angle mort	Non	Non	Courants sources tangentiels	Courants sources radiaux
Invasivité	Oui	Seulement si produit de contraste	Non	Non
Irradiation	Oui	Non	Non	Non
Quantification	Oui	Non	Non	Non
Coût	substantiel	substantiel	peu coûteux	substantiel
Bruit sonore	Peu	Oui	Non	Non

Tableau 3 : Comparaison des techniques d'imagerie fonctionnelle<sup>[304-307]</sup>

### 3.4 Synchronisation neurale & troubles neuropsychiatriques

Si les fonctions physiologiques cérébrales normales font entrer en jeu un grand nombre de structures cérébrales et de neurones de manière distribuée dans l'espace avec au moins par moment des mécanismes de synchronisation, comme évoqués plus haut, il n'est pas étonnant que les dysfonctions liées aux troubles neuropsychiatriques fassent également entrer en jeu des réseaux distribués et de la (dys-)synchronisation neurale.

#### 3.4.1 Synchronisation et troubles neuropsychiatriques en général, Uhlaas & Singer

Un peu plus tard au cours des années 2000, Peter Uhlaas et Wolf Singer, (Uhlaas & Singer, 2006) mettent en avant les quelques données de l'époque faveur d'anomalies de synchronisation neurale dans les troubles cérébraux (comme la schizophrénie, l'épilepsie, l'autisme, Parkinson) qui pourraient être impliquées dans leur physiopathologie.

### 3.4.1.1 Réseaux à grande échelle & troubles neuropsychiatriques

Des recherches plus récentes, mettent en évidence en neuro-imagerie l'implication d'altérations d'un grand nombre de régions cérébrales dans des réseaux à grande échelle dans les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie<sup>[308]</sup>, le trouble bipolaire<sup>[309]</sup> ou l'ensemble des deux décrit comme un continuum<sup>[310]</sup>, ou encore la dépression<sup>[311]</sup>.

Par exemple, dans la dépression, selon une revue de 2015<sup>[311]</sup>, plusieurs études en d'IRMf de repos ont rapporté une organisation topologique aberrante des réseaux fonctionnels du cerveau entier, à la fois au niveau local et au niveau global. En particulier a été trouvée avec une augmentation de connectivité avec diminution de la longueur de chaîne moyenne et évolution vers la randomisation de leur réseau. Le cas inverse d'une diminution de connectivité a également été trouvé, avec une mesure de connectivité différente (en ondelettes). Les modifications ont pu concerner le gyrus frontal supérieur, l'insula, le striatum, le cortex préfrontal dorsolatéral, la région occipitale, le Réseau du Mode par Défaut (*Default Mode Network*, DMN), l'amygdale. Si des anomalies ont souvent été retrouvées, les résultats ont pu être contradictoires. Des études en IRMf au cours de tâches émotionnelles ou cognitives ont également trouvé des anomalies topologiques.

Les études en IRM centrées sur la matière grise ont pu montrer également des anomalies d'organisation topologique, avec un coefficient de regroupement plus faible ou plus élevé selon les études, la durée de la maladie, l'âge ou les traitements reçus pouvant interférer. A pu être trouvée une hyperconnectivité structurale régionale entre le cortex préfrontal médial ventral et les amygdales ou une hypoconnectivité au sein du cortex préfrontal dorsolatéral.

En DTI (Diffusion Tensor Imaging, permettant d'obtenir des informations sur les faisceaux de matière blanche) en utilisant des analyses statistiques basées sur le réseau (NBS, décrite en partie 3.1.1 néanmoins en connectivité fonctionnelle) une connectivité structurale perturbée a pu également être trouvée dans entre le cortex cingulaire Antérieur et le cortex préfrontal médial ou entre le cortex cingulaire postérieur (PCC) et le précunéus ou entre le lobe frontal

et les structures sous-corticales comme striatum ou le thalamus.

Les auteurs suggéraient à l'époque de combiner plusieurs approches d'imagerie à l'avenir et de le faire sur des populations de patients plus homogènes.

En résumé, de nombreuses régions pourraient être impliquées dans la dépression via une perturbation de leur connectivité fonctionnelle et structurelle en IRM et ces multiples régions pourraient être impliquées dans de large réseaux ayant une structure topologique aberrante.

#### 3.4.1.2 Rythmes cérébraux EEG, schizophrénie & trouble bipolaire

Selon Uhlhaas & Singer en 2012, d'autre part, une puissance dans la bande gamma significativement augmentée au niveau frontal a été trouvée chez des patients avec schizophrénie, qu'ils soient chroniques ou pharmacologiquement naïfs. De plus, des perturbations de la dynamique neurale corticale oscillatoire dans la bande gamma dans la schizophrénie ont été mises en évidence, elles pourraient constituer un *endophénotype* des prédispositions génétiques du trouble<sup>[312]</sup>.

De même, une diminution significative de la cohérence EEG dans la bande gamma à relativement longue portée, évoquée par un stimulus visuel dit déviant (*oddball paradigm*) a été trouvée chez des patients en phase maniaque, notamment en fronto-temporal et fronto-occipital droits<sup>[313]</sup>, ce qui est cohérent avec une susceptibilité génétique partiellement commune entre les deux troubles<sup>[314,315]</sup>

#### 3.4.1.3 Synchronisation neurale & EEG/MEG : adaptés à la recherche translationnelle

Aussi, dans un éditorial de 2015 dans *World Psychiatry*, le psychologue Peter Uhlhaas<sup>[252]</sup>, ayant publié plusieurs articles avec Wolf Singer, neurophysiologiste pionnier de la synchronisation neuronale, dans le cortex visuel de chat<sup>[316]</sup>, rapporte que les oscillations neurales ainsi que les mécanismes et circuits les sous-tendant sont très bien conservés au cours de l'évolution des mammifères (ce qui pourrait être permis par l'augmentation du diamètre des axones à longue portée en parallèle de l'augmentation de la taille du cerveau<sup>[317]</sup>).

Cette conservation peut permettre de plus facilement tester sur des modèles animaux in vivo (et in vitro), les hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'altération de ces oscillations ; ainsi ce type d'approche apparaît idéalement adapté pour la recherche translationnelle en neurologie et psychiatrie. Selon Uhlhaas, les enregistrements EEG ou MEG, dont la résolution temporelle est suffisante pour capturer les oscillations cérébrales dans une large gamme de fréquences, pourraient alors permettre de développer des biomarqueurs qui faciliteraient la détection précoce des troubles psychiatriques, à travers différentes mesures dont des mesures de synchronisation<sup>[252]</sup>

### 3.4.2 Synchronisation, rythmes & dépression : *Leuchter et al., 2015*<sup>[318]</sup>

Concernant la dépression, qui est la principale indication de l'ECT, Leuchter et al.<sup>[318]</sup> - équipe qui a travaillé sur la dépression et une mesure de synchronie neurale appelée *cordance* (une mesure EEG basée sur la puissance absolue et la puissance relative par bande) au niveau frontal, laquelle pourrait être candidat biomarqueur - dans une revue narrative de 2015 sur les processus rythmiques et les effets des traitements antidépresseurs à différentes échelles, émettent l'hypothèse que ces traitements médicamenteux ou neuromodulateurs (ECT et rTMS) peuvent avoir des effets reliés tant sur le rythme et le patron de décharges neuronales qu'au niveau des oscillations et de la synchronisation de circuits neuronaux, et que ces effets sous-tendent leur efficacité.

#### 3.4.2.1 *Oscillation, synchronisation de phase & intégration multiéchelles*

D'abord, ils mettent en avant des publications, de Singer<sup>[319]</sup> et de György Buzsaki, célèbre neuroscientifique spécialiste des rythmes cérébraux, de leur genèse notamment au travers de couplages négatifs pouvant être réalisés par des interneurons inhibiteurs GABAergiques, de la segmentation de l'information par bande de fréquence et de la consolidation mnésique par des mécanismes de synchronisation dans l'hippocampe dans la bande thêta pendant le sommeil. En effet, l'initiation de la LTP synaptique NMDA-dépendante dans l'hippocampe est régulée par des oscillations de fréquences  $\theta$  et  $\alpha$  (4-12

Hz) (et des changements régulés dans l'activité des interneurons GABAergiques)<sup>[320]</sup>.

En se basant sur ces publications, ils décrivent que les processus régulant les oscillations synchrones représentent un mécanisme potentiel convaincant pour intégrer l'activité des neurones individuels dans des microcircuits et des réseaux fonctionnels à plus grande échelle, notamment en accord avec l'hypothèse de l'équipe de Varela précédemment décrite, les oscillations verrouillées en phase de plusieurs microcircuits permettraient de relier des zones du cerveau physiquement éloignées en larges réseaux (pour le traitement de l'information dite « d'ordre supérieur »).

### 3.4.2.2 Influences Bottom-up & Top-Down

Ils rappellent qu'au sein des circuits neuronaux, les décharges de neurones individuels se cumulent au niveau extracellulaire et contribuent aux oscillations rythmiques, et le champ électrique généré par les oscillations des ensembles de neurones influence l'activité neuronale individuelle par le biais des potentiels de champ locaux, ainsi ces deux échelles proches peuvent interagir dans les deux sens (Bottom-up & Top-down), figures 13 (à gauche) et 14.

Si les influences ascendantes sont intuitives les influences descendantes ont déjà été expliquées par Varela et son équipe à partir de la phase des phénomènes oscillatoires, figures 14 & 15.

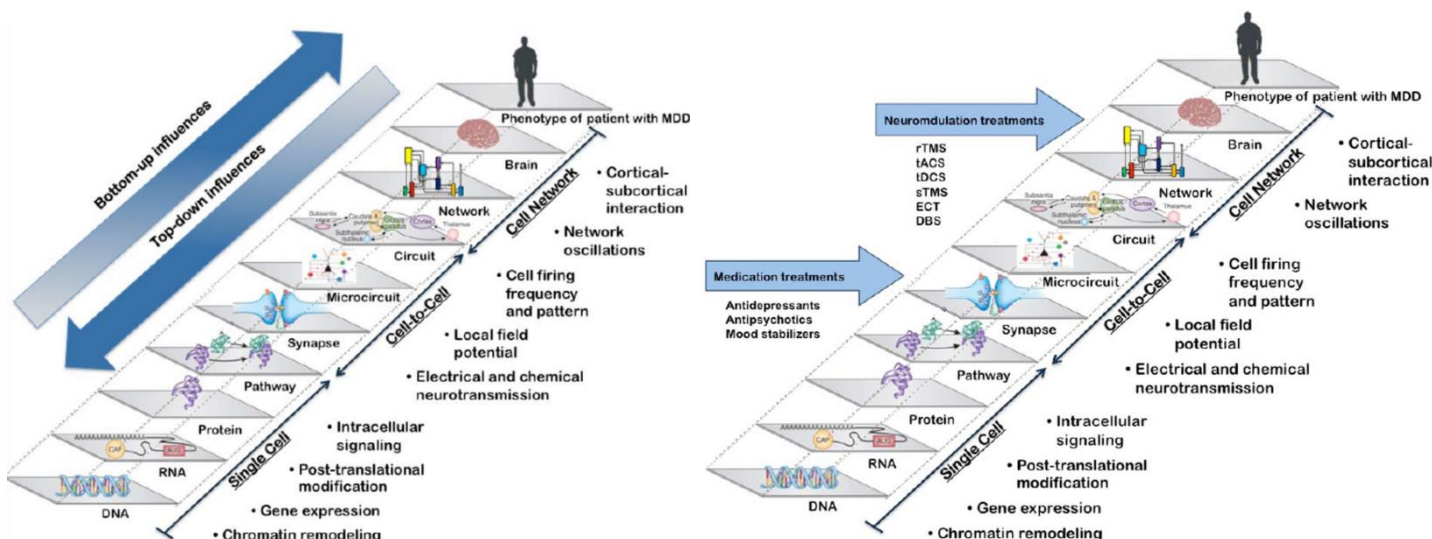
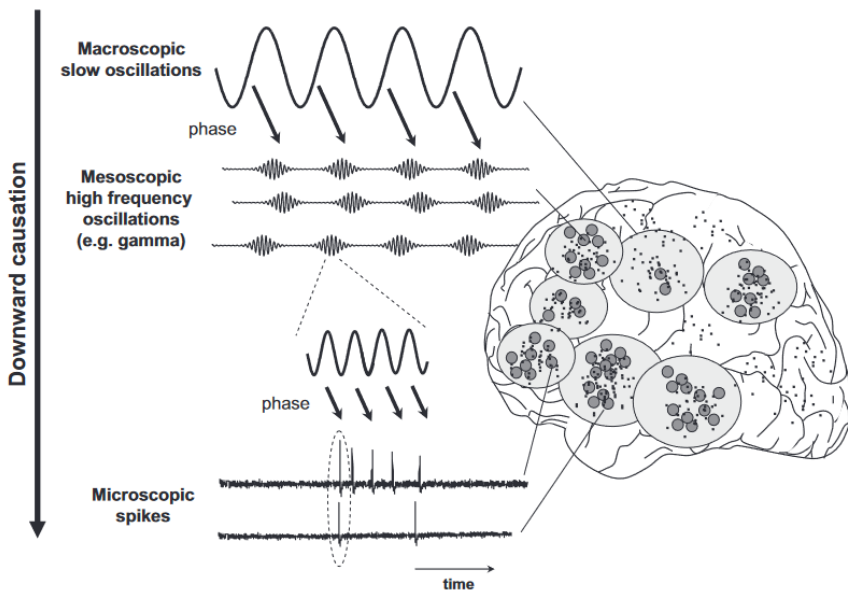


Figure 13 : Influences multi-échelle montantes et descendantes (gauche) & hypothèses de mécanisme principal des traitements antidépresseurs par médicaments et neurostimulations (droite) à partir de Leuchter et al., 2015

Figure 14 : Oscillations multifréquences pour le passage à une échelle supérieure ou inférieure dans la dynamique du cerveau :



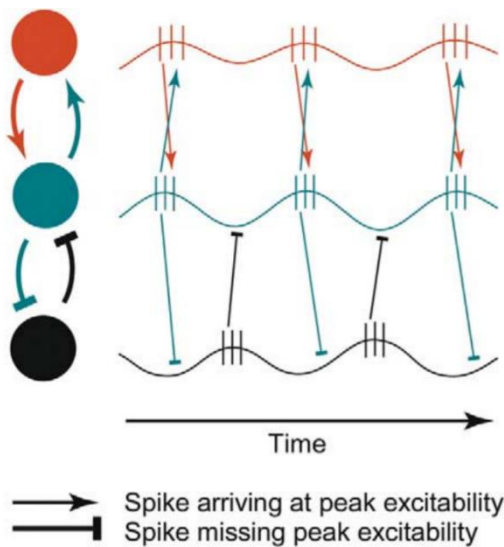
Les processus macro-, méso- et microscopiques sont entrelacés par des oscillations co-occurentes à des fréquences successivement plus rapides qui se modulent mutuellement par des variations de l'excitabilité neuronale sous-jacente.

En particulier, par le biais de leurs phases, les oscillations cérébrales globales dans la gamme des basses fréquences (<4 Hz) peuvent contraindre les oscillations locales dans la gamme des hautes fréquences (40-200 Hz, par exemple, les oscillations gamma).

À leur tour, ces oscillations à haute fréquence déterminent, à l'échelle de la milliseconde, la probabilité d'apparition des pointes et de leurs coïncidences temporelles entre différentes régions du cerveau.

à partir de *The brainweb of cross-scale interactions* Le Van Quyen, 2011<sup>[321]</sup>

Figure 15: La communication par la synchronisation de phase



Les décharges des neurones présynaptiques réussissent mieux à exciter les neurones postsynaptiques si elles les stimulent de manière simultanée.

De plus les décharges des neurones présynaptiques réussissent mieux à exciter les neurones postsynaptiques si elles les stimulent au voisinage d'un maximum local (temporellement) du potentiel électrique local (spatialement) du/des neurone.s post-synaptique.s. Le maximum local de potentiel électrique de champ local représente donc un maximum local d'excitabilité.

Ainsi si 2 (ou 2 groupes de) neurones sont synchronisés en phase, ils s'inter-influencent, leur communication est efficace (rouge et bleu). Tandis que si 2 (ou 2 groupes de) neurones sont non-synchronisés en phase (ou en déphasage), ils ne s'inter-influencent pas, leur communication est inefficace (bleu et noir).

à partir de *Fries, 2005 A mechanism for cognitive dynamics, Trends in Cognitive Neuroscience*

À noter que le seuil de décharge et la dynamique temporelle des neurones individuels peuvent ainsi être modifiés à plus long terme par un mécanisme « plasticité dépendant de l'instant de décharge » (*Spike-timing-dependent plasticity, STDP*) entrainer des modifications des poids des connexions synaptiques dont ces neurones sont les éléments présynaptiques.

*Patrons de décharge et dépression : les projections dopaminergiques de l'ATV*

Aussi, ils précisent que dans des modèles murins, la modification de la fréquence et du patron de décharge des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) peut soit induire une vulnérabilité, soit augmenter la résilience aux comportements depression-like

induits par stress social (*social-defeat stress*) chronique<sup>[322]</sup>. L'augmentation de l'activation phasique par optogénétique des neurones de l'ATV projetant vers le Noyau Accumbens (NAc, mais pas ceux projetant vers le cortex préfrontal médian, mPFC) induit rapidement une vulnérabilité aux comportements depression-like, tandis que l'inhibition de la projection ATV→NAc induit une résilience (l'inhibition de la projection ATV→mPFC induit une vulnérabilité).

Cela suggèrerait que les mécanismes affectant les signes dépressifs peuvent impliquer des altérations (en fréquence et en patron de décharge) du transfert électrique d'informations, dans les circuits limbiques<sup>[323]</sup>.

#### 3.4.2.3 *Cordance, dysrythmies thalamocorticales & dépression*

De plus, ils rappellent leurs propres travaux, suggérant que les patients souffrant de dépression ont une capacité réduite de moduler de manière adaptative l'activité de réseaux cérébraux, avec une synchronisation oscillatoire (estimée par *cordance*) considérablement accrue en qEEG à l'état de repos dans les bandes delta, thêta, alpha, bêta<sup>[324]</sup>

Ce qui semble cohérent avec les travaux d'autres équipes, utilisant notamment des techniques de MEG <sup>[325,326]</sup>, montrant une modulation oscillatoire anormale impliquée dans la genèse de la dépression par le biais du mécanisme dit de *dysrythmie thalamocorticale* (*Thalamocortical Dysrhythmia, TCD*) (revue ancienne ici<sup>[327]</sup>).

*[La TCD se caractérise par une activité oscillatoire persistante et hautement résonante dans les boucles thalamocorticales (oscillations thalamocorticales) principalement dans les fréquences 2,5 à 4 Hz (delta) et thêta (4 à 8 Hz)].*

L'influence Top-down de la synchronie oscillatoire sur la STDP serait, selon les auteurs, cohérente avec l'efficacité de la rTMS dans la dépression en stimulant transitoirement une région favoriserait l'émergence ou la synchronisation de rythmes intrinsèques dans le cortex sous-jacent de manière temporaire, mais suffisante pour exercer un effet neuro-plastique sur le circuit perdurant après la fin de la stimulation.

Une autre hypothèse, qui ne lui est pas exclusive, est que la rTMS pourrait réduire la résonance anormale à basse fréquence dans les boucles thalamocorticales, favoriser la réémergence des rythmes endogènes bêta et gamma normaux et "réinitialiser" (*reset*) l'activité rythmique en cours de pacemakers thalamiques locaux et de leurs circuits oscillatoires, restaurant ainsi fonctionnement de boucles cortico-sous-corticales et les processus qui régulent l'humeur<sup>[328]</sup>.

La TCD a non seulement été associée à la dépression, mais également à d'autres troubles neuropsychiatriques, comme le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), la maladie de Parkinson (MP), troubles pour lesquels pour lesquels un traitement par Stimulation Cérébrale Profonde à haute fréquence est efficace et modulerait la résonance persistante pathologique dans les boucles formées avec les ganglions de la base<sup>[329]</sup>

#### 3.4.2.4 *Rythmes thalamocorticaux & patrons de décharge*

Pour finir concernant la TCD, les canaux calciques voltage-dépendants de type T qui sont un déterminant clé de la fréquence et du patron de décharge des pacemakers thalamiques, jouent un rôle clé dans la plasticité synaptique dans le cortex<sup>[330]</sup>, le Noyau Réticulaire Thalamique (composé de neurones GABAergiques ayant des récepteurs NMDA) <sup>[331]</sup> et les circuits thalamocorticaux, ainsi que dans les systèmes hippocampiques (pour revue<sup>[332]</sup>). Les médicaments antidépresseurs pourraient modifier le patron de décharge des cellules pacemaker (décharge en bouffée, *burst*) et la fréquence de résonance des circuits neuronaux, par inhibition pharmacologique directe de ces canaux calciques voltage-dépendants de type-T (en ce qui concerne au moins la Fluoxétine et son métabolite également actif Norfluoxétine<sup>[333]</sup> ou indirectement par l'augmentation des niveaux extracellulaires de monoamine<sup>[334]</sup> et/ou de glutamate. Contrairement aux fréquences et patrons de décharge des projections dopaminergiques, les fréquences et patrons de décharge thalamocorticaux n'ont pas été étudiés de dans des modèles animaux de dépression de manière approfondie. Cependant, le changement de mode de décharge dans



les neurones thalamocorticaux (à travers les canaux calciques voltage-dépendants de type T notamment) a des effets prononcés sur l'excitabilité des réseaux cérébraux<sup>[335]</sup>, les niveaux d'éveil et le comportement dans des modèles rat. Leutcher et son équipe concluent ainsi que le rôle de la modulation des patrons de décharge thalamocorticaux dans le mécanisme d'action des antidépresseurs reste spéculatif, mais mériterait d'être davantage étudié.

#### *3.4.2.5 Oscillations, pharmacologie & rTMS : modulations Bottom-up / Top-down:*

Selon Leutcher et al., les médicaments antidépresseurs semblent agir de façon ascendante (Bottom-up), en induisant d'abord des changements au niveau de la communication synaptique (supra figure 13 à droite)), puis des changements dans les fréquences et patrons de décharge des neurones (à la fois présynaptiques & postsynaptiques), et enfin une modulation de l'activité et de la synchronie oscillatoire des microcircuits et réseaux à plus grande échelle.

Inversement, la rTMS modulerait la synchronie oscillatoire au niveau des réseaux à grande échelle (supra figure 13 à droite) pour influencer de façon descendante les fréquences et patrons de décharge des neurones et finalement les processus unicellulaires postsynaptiques en aval. Ils précisent que les oscillations induites par la rTMS peuvent avoir des effets variés l'excitation glutamatergique et l'inhibition GABAergique, selon la fréquence utilisée.

#### *3.4.2.6 Futures recherches & phénotypes intermédiaires*

Pour conclure, cette revue suggère pour les recherches futures d'explorer différentes voies pour élucider les processus rythmiques, oscillatoires & neuroplastiques suggérés précédemment concernant les effets des traitements antidépresseurs.

Au niveau cellulaire, ils proposent d'investiguer :

- les liens entre neurotransmission synaptique monoaminergique (ou glutamatergique) & signalisation intracellulaire influençant l'expression et/ou l'activité des canaux ioniques

- les liens entre neurotransmission synaptique, synchronie oscillatoire, effets sur les canaux ioniques voltages dépendants
- les liaisons chimiques entre antidépresseurs et canaux ioniques ligand-dépendants

Aux niveaux supra-cellulaires, ils suggèrent que l'activité oscillatoire cérébrale remplisse les critères de *phénotype intermédiaire* (notion large pouvant englober d'autres notions proches comme biomarqueurs et *endophénotype*), soit un phénotype entre l'échelle la plus réduite des mécanismes moléculaires et celle du phénotype clinique global auquel il se substituerait par souci de simplicité et de reproductibilité<sup>[336]</sup>.

C'est ce type d'études qu'ils ont eux-mêmes réalisé : D'après Leuchter et son équipe, des changements, enregistrés par qEEG, de synchronisation oscillatoire du cerveau au niveau frontal, dans la bande thêta et estimé à partir de la *cordance* se sont avérés être prédicteur de manière reproductible de la réponse et de la rémission après divers traitements antidépresseurs (notamment des médicaments antidépresseurs de différentes classes et la rTMS)

98

### 3.4.3 Biomarqueurs diagnostiques EEG & dépression : de Aguiar Neto & Rosa, 2019

Une recherche récente de 2019<sup>[337]</sup> a réalisé une revue des études centrées sur les biomarqueurs EEG de détection/diagnostic de dépression publiées entre 2014 et 2018, ayant identifié 258 articles sur MEDLINE et la base de données de l'IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers) pour finalement inclure 42 articles :

- La plupart des approches analysaient les enregistrements de manière globale et/ou par bande :
  - décomposition en puissance par bande, par analyse spectrale classique
  - asymétrie gauche droite globale dans la bande alpha
  - propriétés dynamiques du signal
- 11 articles ont proposé des biomarqueurs de type potentiels évoqués

- 8 articles ont proposé des biomarqueurs en termes de synchronisation ou de connectivité fonctionnelle, au sens large, parmi lesquels :
  - 2 articles ont proposé des mesures de cohérence
    - le premier de 2016<sup>[338]</sup> a montré une plus faible cohérence hémisphérique droite dans la bande gamma lors d'une présentation d'émotions faciales chez des patients avec dépression modérée
    - le second de 2017 <sup>[339]</sup> a montré que 3 mesures appelées *modules opérationnels*, correspondant à des mesures de cohérence dans la bande alpha, avaient leur niveau élevé associé aux symptômes dépressifs comme les ruminations ou la tension interne, ils étaient localisés :
      - antérieur : aire frontale supérieure médiale, gyri frontaux droit & gauche
      - postérieur gauche: gyrus temporal moyen, precuneus, gyrus occipital moyen
      - postérieur droite : idem à droite
  - 1 seul article a présenté une mesure de synchronisation de phase<sup>[340]</sup> montrant une augmentation de la synchronisation de phase dans la bande bêta évoquée par une tâche de mémoire, à courte portée au niveau frontal et à plus longue portée interhémisphérique au niveau temporo-pariétal

### 3.4.4 Synchronisation avant et après traitement dans la dépression

Pour terminer sur la pertinence d'employer l'analyse de la synchronisation de phase dans le mécanisme d'efficacité de l'ECT, ce type d'analyse a déjà été réalisé concernant les médicaments antidépresseurs <sup>[341]</sup> et la rTMS<sup>[342]</sup>.

La première étude sur l'effet des traitements médicamenteux, ayant inclus 60 contrôles sains et 60 patients avec dépression ayant eu un EEG avant traitement dont respectivement 23 et 21 ont eu un deuxième EEG six semaines plus tard, a montré une augmentation

significative de la synchronisation de phase retardée dans la bande bêta entre le cortex cingulaire antérieur subgénual (sgACC) et le cortex préfrontal dorsolatéral droit après médicament, de plus celle-ci était corrélée à l'amélioration symptomatique des patients déprimés avec un score à l'échelle d'Hamilton supérieur ou égal à 16. Une augmentation de la synchronisation de phase retardée dans la bande alpha entre le cortex cingulaire antérieur subgénual et le cortex préfrontal dorsolatéral gauche était également corrélée à l'amélioration clinique chez ces patients. Une analyse exploratoire était en faveur d'une association entre l'augmentation de la synchronisation bêta entre le cortex préfrontal subgénual et cortex préfrontal dorsolatéral droit et le statut de répondeur.

Enfin, l'étude sur l'effet de la rTMS haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral (*Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC*) gauche comptait 14 patients avec dépression résistante, ayant eu un EEG et dont le score moyen à l'échelle de Hamilton était à 24,1 avant traitement, à 18,1 après 2 semaines et 13,6 après 4 semaines de traitement moment du deuxième EEG. La diminution du score d'Hamilton était significative ( $p < 0,001$ ).

En l'utilisant dans l'analyse de tomographie électromagnétique cérébrale à basse résolution standardisée (sLORETA), une mesure synchronisation de phase retardée (*lagged*) a montré une augmentation significative dans la bande 19 - 24,5 Hz (dite *bêta2*) entre le DLPFC gauche et les gyri parahippocampiques, et entre le cortex cingulaire subgénual et les gyri parahippocampiques, (ce qui n'était pas retrouvé pour le DLPFC droit ou dans les autres bandes), qui selon les auteurs indique que la rTMS préfrontale gauche module une activité de la bande bêta moyenne plus synchronisée entre le DLPFC gauche et les régions limbiques. Cependant aucune corrélation significative n'a été observée entre les changements d'activités oscillatoires synchronisées et le changement à la MADRS, la raison à ça n'est pas claire selon les auteurs, ils proposent notamment la taille relativement faible de l'échantillon ou les méthodes d'analyse réalisées sur les régions d'intérêt (dont le choix où la localisation n'était peut-être pas bons).

On voit donc que de premiers résultats existent concernant la modulation de la synchronisation de phase après un traitement en psychiatrie, notamment dans la dépression.

# 4 Revue systématique de littérature de synchronisation pré-/post-ECT

---

## 4.1 Méthodes

### 4.1.1 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

1. des recherches originales publiées en anglais
2. d'études longitudinales interventionnelles
3. dans n'importe quel trouble psychiatrique
4. comprenant une intervention électroconvulsive par ECT ou par MST (*Magnetic Seizure Therapy*)
5. comprenant un EEG avant l'intervention et un EEG après au moins 1 séance
6. utilisant comme mesure de connectivité une mesure de synchronisation

*NB : Afin de maximiser les résultats dans un champ de recherche restreint, la présence d'une évaluation clinique standardisée avant ET après ECT n'a pas été considérée comme un critère.*

102

### 4.1.2 Stratégie de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée uniquement dans la base de données MEDLINE via l'interface du moteur de recherche PubMed à l'URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

L'équation de recherche utilisée était initialement la suivante ("*Electroencephalography Phase Synchronization*"[Mesh] OR "*Cortical Synchronization*"[Mesh] OR "*phase locking*") AND ("*Electroconvulsive Therapy*"[Mesh] OR ECT) laquelle ne donnait que 4 résultats. L'équation de recherche a donc été étendue à (*synchron\** OR "*Electroencephalography Phase Synchronization*"[Mesh] OR "*Cortical Synchronization*"[Mesh] OR "*phase locking*") AND ("*Electroconvulsive Therapy*"[Mesh] OR *electroconvulsive*" OR ECT OR ECS), permettant à la fois de mieux obtenir l'ensemble des publications avec une analyse de synchronisation et concernant une stimulation électroconvulsive, laquelle donnait 121

résultats, la plupart n'étant pas en lien avec l'ECT. L'équation de recherche a été étendue avec des expressions se référant à la réinitialisation qui n'apportait que 10 résultats supplémentaires dont aucun n'était pertinent. L'équation a été étendue aux expressions concernant la connectivité fonctionnelle (se mesurant entre autres par synchronisation de phase) et les approches basées sur les réseaux. *Les équations contenant l'expression (synchron\* OR "phase locking") donnant strictement les mêmes résultats, l'équation a donc été simplifiée.*

L'équation finale est la suivante :

***(synchron\* OR "phase locking"  
OR reset OR resetting  
OR "functional connectivity" OR "connectivity component"  
OR "node-based" OR "network modelling" OR "network modeling"  
OR "graph theory")  
AND  
("Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR electroconvulsive OR ECT OR ECS  
OR "Magnetic seizure therapy")***

Elle donnait 216 résultats le 21/06/2021.

103

Des doublons éventuels ont été recherchés. Les références ont ensuite été examinées selon leur titre, puis selon l'abstract. Les références présélectionnées ont ensuite été recherchées via PubMed Central, Sci-Hub et l'accès aux ressources électroniques de l'université de Lille. Enfin les études ont été examinées selon leur texte intégral.

#### 4.1.3 Extraction des données

Les données suivantes ont été extraites:

1. Le type d'étude, le nombre de personnes dans la cohorte initiale si les participants inclus provenaient d'une cohorte plus grande
2. Le nombre de centres d'inclusion et leur région
3. Les critères d'inclusion et de non-inclusion des participants, éventuellement rapportés dans une précédente publication
4. Les modalités d'intervention : type, paramètres, nombre de séances,
5. La présence d'un groupe contrôle éventuel
6. Les modalités d'EEG : type, nombre d'électrodes, échantillonnage

7. Les moments de réalisation de l'EEG par rapport à l'intervention
8. Les paramètres de prétraitement du signal limitant les artéfacts (notamment : filtres)
9. Les modalités d'analyse du signal : bandes, analyse spectrale, mesure de synchronisation
10. Les analyses statistiques principales
11. Les analyses statistiques secondaires et exploratoires
12. Le nombre de patients inclus et l'existence de données clinique ou démographiques
13. Les résultats cliniques éventuels
14. Les résultats EEG
15. Les explorations de corrélation éventuelles

Les études ont été séparées selon qu'elles utilisaient de l'EEG de repos ou un autre type d'enregistrement.

#### 4.1.4 Présentation des résultats

Les résultats ont été présentés en plusieurs parties incluant un diagramme de flux, une comparaison des propriétés des études, une évaluation du risque de biais et une synthèse des données pour chaque article, une évaluation du risque de biais transversal, une synthèse globale des résultats.

La présentation des références d'articles et des études identifiées, triées, sélectionnées, récupérées, examinées, exclues et retenues a été réalisée selon le diagramme de flux adapté à partir des recommandations PRISMA 2020<sup>[343]</sup>.

Une évaluation du risque de biais a été réalisée. La qualité méthodologique a été évaluée à partir d'un score sur 12 points, inspiré d'une liste de critères définis par les *National Institutes of Health (NIH)*, instituts nationaux de santé des États-Unis, dans leur outil dédié, traduit et modifié présenté en tableau 4 <sup>[344]</sup>. Chaque critère a été évalué selon une échelle de cotation simple présentée en tableau 5. Le risque de biais a été présenté par catégorie inspirée du *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>[345]</sup>, puis de manière globale selon le ROBINS Tool de l'organisation Cochrane<sup>[346]</sup>. La présentation des types, propriétés et risques de biais des études a été présentée de manière globale.



Les méthodes d'enregistrement, de filtre et les bandes analysées ont été succinctement comparées avec les recommandations. Les méthodes statistiques extraites en annexe n'ont pas été représentées.

Les résultats ont été présentés d'abord collectivement puis individuellement pour les analyses statistiques principales. Les analyses exploratoires ont été rapportées ensuite. Lorsque les comparaisons étaient multiples, seuls les résultats significatifs ont été rapportés, lorsque les comparaisons étaient très peu nombreuses, ils ont été rapportés y compris comme non significatifs.

1. La question ou l'**objectif de l'étude** a-t-il été clairement énoncé ?
  2. Les **critères de sélection**/éligibilité de la population étudiée ont-ils été préspecifiés et clairement décrits ?
  3. Les participants à l'étude étaient-ils représentatifs de ceux qui seraient éligibles pour l'intervention dans la population clinique d'intérêt ?
  4. Tous les participants éligibles qui répondaient aux critères d'entrée préspecifiés ont-ils été **recrutés** ?
  5. La **taille** de l'**échantillon** était-elle suffisamment importante pour que l'on puisse avoir confiance dans les résultats ?
  6. Le **test**, l'**intervention** ont-ils été **clairement décrits et appliqués** de manière cohérente dans la population étudiée ?
  7. Les **mesures des résultats** ont-elles été préspecifiées, clairement définies, valides, fiables et évaluées de manière cohérente pour tous les participants à l'étude ?
  8. Les personnes évaluant les résultats étaient-elles **aveugles** aux interventions des participants ?
  9. La perte de suivi après la ligne de base était-elle de 20 % ou moins ? Les personnes **perdues de vue** ont-elles été prises en compte dans l'analyse ?
  10. Les méthodes statistiques ont-elles examiné les **changements dans les mesures de résultats avant et après l'intervention** ? Est-ce que des **tests statistiques** ont été effectués qui ont fourni des **valeurs p** pour les changements avant-après ?
  11. Les **mesures des résultats d'intérêt** ont-elles été prises **plusieurs fois avant** l'intervention et **plusieurs fois après** l'intervention (c.-à-d., ont-elles utilisé une conception de **séries temporelles interrompues**) ?
  12. Si l'**intervention a été menée au niveau d'un groupe**, l'analyse statistique a-t-elle pris en compte l'utilisation de données au niveau individuel pour déterminer les effets au niveau du groupe ?
- + Les tests statistiques utilisés incluaient-ils des corrections de multiplicité des comparaisons
- + Les résultats ont-ils été rapportés dans leur intégralité ?

105

*Tableau 4 : Critères utilisés pour l'évaluation du risque de biais  
Outil d'évaluation de la qualité des études avant/après sans groupe de contrôle  
(version traduite et modifiée à partir National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for Before-After Studies With No Control Group)*

*Tableau 5 : Échelle de cotation des critères de qualité*

Oui	1
Intermédiaire ou doute	0,5
Non	0

## 4.2 Résultats

### 4.2.1 Diagramme de flux

La recherche bibliographique a permis d'inclure 5 références d'articles correspondants à 5 études interventionnelles par ECT ou MST avec mesure de synchronisation de phase EEG avant et après. Parmi ces 5 articles, 4 étaient des études en EEG de repos, tandis que seule la deuxième étude était en TMS-EEG. Aucun article supplémentaire n'a été rajouté manuellement après lecture des articles. Le diagramme de flux des références est présenté figure 16.

Les 4 études en EEG de repos ont été traitée dans un premier temps puis l'étude en TMS-EEG dans un second temps.

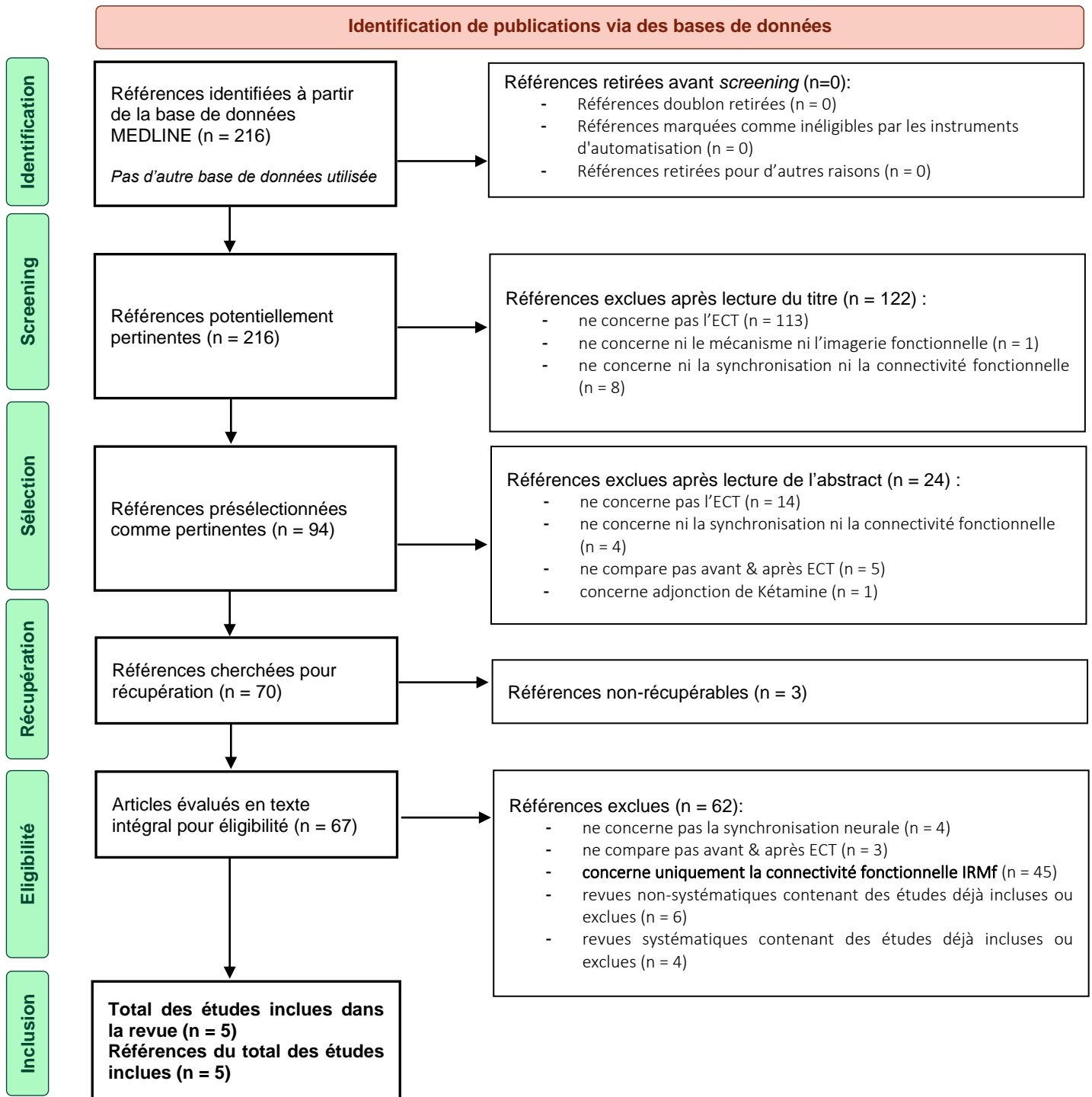


Figure 16 : **Diagramme de flux des références**

Selon PRISMA 2020 pour nouvelle revue comprenant uniquement des recherches dans des bases de données

The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews, Page et al., 2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583> via <http://www.prisma-statement.org/>

#### 4.2.2 Propriétés des études incluses

Les principales propriétés des études ont été rapportées d'une part pour l'étude en TMS-EEG tableau 6, pour les études en EEG repos tableau 7.

Tableau 6 : *Propriétés de l'unique étude en TMS-EEG : type, design, inclusion*

<b>Etude</b>	<b>[2] : Miyauchi et al., 2019</b>
<b>Type d'étude clinique</b>	<b>interventionnelle non-contrôlée</b>
Centres d'inclusion	1
Cohorte plus large, N total	non, N = 10
<b>Nombre patients à 2 EEG</b>	<b>10 (8 naïfs, 2 maintenance)</b>
n/N (%)	100%
Diagnostic des patients	Dépression unipolaire
Critère de sévérité	non
Critère d'âge	non-précisé
Médicaments	autorisés
Modifications de posologie	antidépresseurs : non antipsychotique : 1 patient benzo : 2 patients
Médicaments interdits	non
Critères de non-inclusion	non précisé
<b>Intervention convulsivante</b>	ECT bilatérale
Contrôle	non
Nombre de séances	variable
Fin de la cure selon	appréciation patient/médecin
<b>Type EEG</b>	<b>TMS-EEG au repos</b>
EEG préintervention	1 jour avant séance n°1
EEG post-intervention	1 jour après fin de la cure
<b>Analyses principales</b>	<b>avant/après:</b>
	<b>- synchro PLV-visuo-motrice</b>
Analyse.s secondaire.s	- TMS-visuel PLF-moteur & PLF-visuel - TMS-moteur PLF-moteur & PLF-visuel
<b>Analyses exploratoires</b>	Corrélations cliniques
Évaluation sévérité	MADRS avant/après
Évaluation cognitive	oui, MMSE uniquement avant
Définition réponse	non précisé

108

Les populations d'inclusion étaient variables, dépression<sup>[248]</sup>, dépression unipolaire<sup>[264]</sup>, dépression unipolaire adressée pour ECT<sup>[347]</sup>, dépression unipolaire résistante adressée pour ECT<sup>[348,349]</sup>. Les critères de sévérité également : aucun<sup>[264]</sup> ; HDRS-24  $\geq$  18<sup>[248]</sup> ; HDRS-24  $\geq$  22<sup>[349]</sup> ; HDRS-17  $\geq$  23<sup>[348]</sup> ; hospitalisé avec indication clinique d'ECT<sup>[347]</sup>.

Les 2 dernières étude de Hill et al.<sup>[348,349]</sup> ont été réalisées quasiment en même temps avec probablement un recrutement proche, le critère de sévérité étant plus important pour l'étude en ECT<sup>[348]</sup> que pour celle en MST<sup>[349]</sup>. Le nombre de séance, les paramètres de stimulation et le moment de réalisations des EEG étaient variables également.

Tableau 7 : Propriétés des études en EEG de repos incluses dans la revue : type, design, inclusion

Études	[1] Deng et al. <sup>[248]</sup>	[3] Takamiya et al. <sup>[347]</sup>	[4] Hill et al. <sup>[349]</sup>	[5] Hill et al. <sup>[348]</sup>
<b>Type d'étude clinique</b>	<b>d'intervention contrôlée 2 bras randomisé ratio 1/1</b>	<b>d'intervention non-contrôlée</b>	transversale cas/contrôle avant MST, puis d'intervention non-contrôlée	<b>d'intervention non-contrôlée</b>
Centres d'inclusion	3	1	1	1
Cohorte plus large ? ; N total	Non ; N = 10	Oui ; N=36	Oui ; N=110	Oui ; N = 25
<b>Nombre patients à 2 EEG</b> n/N (%)	n = 10 100%	n = 13 36,11%	n = 21 (& 22 sujets sains) 19,09%	n = 23 92%
Diagnostic des patients	Dépression unipolaire/bipolaire	Dépression unipolaire	Dépression résistante unipolaire	Dépression résistante unipolaire
Critère de sévérité	HDRS-24 ≥ 18	Hospitalisé + indication d'ECT	Adressé pour ECT + HRSD-24 > 21	HRSD-17 > 22
Critère d'âge	non-précisé	≥ 20 ans	18 à 85 ans	non précisé
Médicaments	non précisé	autorisés	autorisés (sauf exceptions cf. infra)	autorisés
Modifications de posologie	NA	non précisé	non précisé	non précisé
Médicaments interdits			lorazépam>2mg, équivalent/anticomitial	
Critères de non-inclusion	non précisé	sans comorbidité majeure ni ECT 3 mois avant	sans comorbidité majeure < 8 séance	non précisé
<b>Intervention convulsivante</b>	7 ECT droite ultra-brève	ECT bitemporale brève	<b>MST</b> (100, 60, 50, ou 25 Hz)	<b>ECT</b> droite ultra brève ±switch bitemporale 16 droite & 9 switch
Contrôle	VS 3 MST 100 Hz	non	sujets sains non-appariés Δ avant MST	non
Nombre de séances	<b>non-rapporté</b>	variable	variable (≥ 8)	variable
Fin de la cure selon	non-précisé	appréciation patient/médecin	appréciation patient/médecin	appréciation patient/médecin
<b>Type EEG</b>	<b>EEG de repos</b>	<b>EEG de repos</b>	<b>EEG de repos</b>	<b>EEG de repos</b>
EEG préintervention	30 minutes avant séance n°2	entre admission & séance n°1	semaine précédant la séance n°1	semaine précédant la séance n°1
EEG post-intervention	30 minutes après séance n°2	semaine de la fin de la cure	variable (moyenne 3,81 ± 3,86)	dans les 48h de la fin de la cure
<b>Analyses principales</b>	Δ ECT VS MST : - Topologie réseaux synchronisés - synchro dwPLI - Puissance spectrale	avant/après: - Densité de Courant Source - synchro dwPLI	avant/après: - synchro dwPLI (+ Topologie /réseau si synchronisé)	avant/après: - synchro wPLI (+ Topologie réseaux si synchronisé)
Autre.s analyse.s	<b>idem groupe entier avant/après</b>		- Puissance spectrale	- Puissance spectrale
<b>Analyses exploratoires</b>	Corrélations cliniques non rapporté	Corrélations cliniques	Corrélations cliniques	Corrélations cliniques
Évaluation sévérité	avant/après (double aveugle)	MADRS avant/après	HDRS-24 plusieurs fois par semaine	HDRS-17 avant/après (dans les 48h)
Évaluation cognitive	<b>non-rapporté</b>	MMSE avant/après	non	non précisé
Définition réponse	non précisé	diminution ≥50% MADRS	diminution ≥ 50% HDRS-24	diminution ≥ 50% du score HDRS-17

Les différences en termes d'enregistrement, de prétraitement et de définition des bandes analysées sont présentées sur les tableaux 8 et figure 17.

Echantillonnage\électrodes	19	27	59	64	Segmentation\durée par partie	2 secondes	3 secondes
non-précisé			[1]		60 parties ( <i>epoch</i> )		3 minutes [2]
500 Hz		[2]			150 parties ( <i>epoch</i> )	5 minutes [3]	
1000 Hz	[3]				200 parties ( <i>epoch</i> )		10 minutes [4] [5]
10 000 Hz				[4][5]	300 parties ( <i>epoch</i> )	10 minutes [1]	

[1]: (Deng et al., 2015) ; [2]: (Miyachi et al., 2019) ; [3]: (Takamiya et al, 2019) ; [4]: (Hill et al., 2020a) ; [5]: (Hill et al., 2020b)

Tableau 8 : Paramètres d'enregistrement et de prétraitement pour les études [1][2][3][4][5]

à gauche enregistrement : fréquences d'échantillonnage et nombre d'électrodes  
à droite segmentation du signal : durée d'epoch et nombre d'epoch (durée totale d'enregistrement dans chaque case)

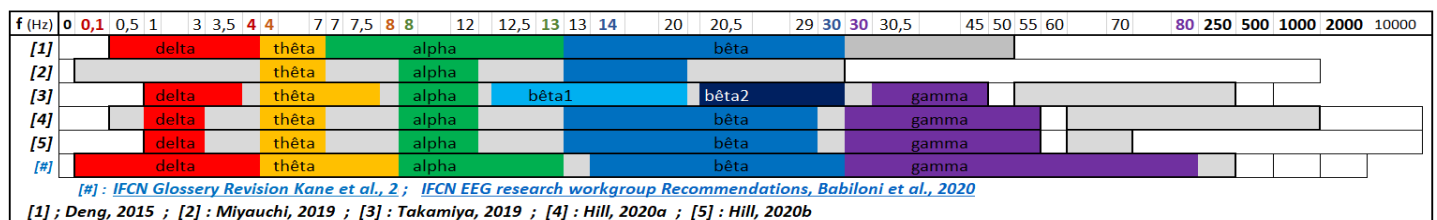


Figure 17 : Préfiltre et bandes d'intérêt, pour chaque étude, comparaison avec les dernières recommandations :

Cadre fin : échantillonnage initial d'enregistrement ; préfiltre (cadre gras gris) ; couleurs : bandes analysées

#### 4.2.3 Risques de biais par étude

La qualité des études a été évaluée et rapportée sur le tableau 9.

Tableau 9 : Score de qualité de chaque étude incluse

Critères \ études	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
1. Objectif	1	1	1	1	1
2. Critères de sélection	0,5	0,5	1	1	1
3. Représentativité	0,5	0	1	1	1
4. Recrutement de tous les patients (ou presque)	1	1	0	0	1
5. Taille d'échantillon	0	0	0	0	0
6. Test / Intervention	1	1	1	1	1
7. Mesures des résultats	1	1	1	1	1
8. évaluation clinique en aveugle	1	0	1	0	0
9. Perdus de vue	NA	NA	NA	NA	NA
10. Tests statistiques	1	1	1	1	1
11. Multi-évaluation (série temporelle interrompue)	0	0	0	0	0
12. Intervention au niveau du groupe	NA	NA	NA	NA	NA
+ Correction comparaisons multiples	0	0	1	1	0,5
+ Résultats complètement rapporté	0	1	1	1	1
<b>Total sur 12</b>	<b>7</b>	<b>6,5</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>8,5</b>

[1]: Deng et al., 2015; [2]: Miyachi et al., 2019 ; [3]: Takamiya et al., 201 ; [4]: Hill et al., 2020a; [5]: Hill et al., 2020b

La qualité des études a été mise en perspective avec le design de l'étude et un jugement de risque de biais a été émis et présenté au sein des tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : *Risque global de biais de l'étude en TMS-EEG*

	[2] : Miyauchi et al., 2019 <sup>[264]</sup>
<b>Intervention</b>	ECT bilatérale
<b>Objectifs principaux</b>	Modifications de synchronisation TMS-occipitale-induite corrélation clinique
<b>Taux sujets à 2 EEG</b>	100%
<b>Type d'étude</b>	<b>non contrôlée</b>
Échantillon	<b>10, minimal</b>
<b>Score de qualité</b>	<b>6,5/12</b>
Analyses principales	Significative
<b>Correction comparaisons multiples</b>	NA
Modification symptômes	Forte tendance à diminution
<b>Risque global</b>	Sérieux

	[1]Deng et al. <sup>[248]</sup>	[3]Takamiya et al. <sup>[347]</sup>	[4]Hill et al. <sup>[349]</sup>	[5]Hill et al. <sup>[348]</sup>
<b>Intervention</b>	<b>ECT ou MST</b>	ECT bitemporale	<b>MST</b>	<b>ECT droite/bilatérale</b>
<b>Objectifs principaux</b>	Différences topologiques comme biomarqueur précoce comparer ECT & MST	Différences d'activité oscillatoire & de synchronie	Différence de synchronie	Différences de synchronie topologie & puissance
<b>Taux sujets à 2 EEG</b>	100%	<b>36,11%</b>	<b>19,09%</b>	92%
<b>Type d'étude</b>	<b>non contrôlée</b>	<b>non contrôlée</b>	<b>non contrôlée</b>	<b>non contrôlée</b>
Échantillon	<b>10, minimal unipolaire/bipolaire</b>	<b>13, très faible unipolaire</b>	21, faible unipolaire	23, faible unipolaire
<b>Score de qualité</b>	<b>7/12</b>	<b>8/12</b>	<b>8/12</b>	<b>8,5/12</b>
Analyses principales	<b>Manque de puissance</b>	Significative	Significative	Significative
Correction comparaisons multiples	<b>non précisé</b>	oui	oui	Au moins sur synchronisation & puissance
Modification symptômes	<b>Résultat non rapporté ⚠</b>	Diminution significative	Forte tendance à diminution	Diminution significative
<b>Risque global</b>	<b>Critique ⚠</b>	<b>Sérieux</b>	<b>Sérieux</b>	<b>Sérieux</b>

Tableau 11 : *Risque global de biais de chaque étude en EEG de repos*

Deng et al.<sup>[248]</sup> était la seule étude interventionnelle contrôlée. Il est étonnant pour un ratio de randomisation 1 pour 1 d'avoir des groupes de 7 et 3 personnes, ce que les auteurs n'ont pas expliqué. De plus, le contrôle n'était cohérent avec une évaluation d'efficacité et

de mécanisme des thérapies convulsives, mais avec leur objectif principal une comparaison entre ECT et MST dont les résultats n'ont pas été rapportés. Ainsi concernant le résultat rapporté c'est en réalité une étude non-contrôlée. Cette étude est également la seule à avoir inclus des patients bipolaire alors qu'une revue de 2015 montre des patterns oscillatoires différents entre dépressions unipolaires et bipolaires<sup>[350]</sup>. Aussi, il n'est pas mentionné de correction des comparaisons multiples. Il est également étonnant qu'ils n'aient pas fait mention de la puissance spectrale dans leur article.

L'étude de Miyauchi et al., 2019<sup>[264]</sup> qui est la seule à enregistrer l'EEG avec stimulation par TMS présente des critères d'inclusion ne représentant pas du tout la population recevant habituellement une thérapie convulsive. Plusieurs patients ne semblaient pas avoir d'indication pertinente d'ECT, comme présenté en annexe.

L'étude de de Takamiya et al., 2019<sup>[347]</sup> n'a réalisé l'EEG avant et après que dans 36 % des patients de la cohorte ce qui peut constituer un biais de sélection. De même l'étude Hill et al.<sup>[349]</sup> n'a réalisé l'analyse que pour 19%.

Concernant l'autre étude de Hill<sup>[348]</sup>, il n'est pas clair dans l'article si la correction des comparaisons multiples a été réalisée pour toutes les mesures topologiques de tous les graphes ou si ce n'a été fait que pour la synchronisation, principal intérêt de la revue.

## 4.2.4 Résultats principaux

### 4.2.4.1 Résultats globaux des mesures EEG

Les résultats principaux ont d'abord été classés par mesure (Puissance/DSC ; Synchronisation ; Topologie) puis selon l'étendue des zones contribuant à la mesure. Les flèches indiquent une augmentation ou diminution significative, tandis que non désigne non-significatif, présenté tableau 12.



Tableau 12 : Synthèse des résultats des mesures EEG par bande pour les études [1][2][3][4][5]

Mesures \ Rythmes	delta	thêta	alpha	bêta	gamma
<b>Puissance spectrale</b>					
moyenne cortex entier	↗ [4][5]	↗ [4][5]	non [5]	non [5]	↘ [4] non [5]
<b>Densité de courant</b> régions spécifiques		↗ACC ↗mPFC [3]		↘pôle frontal[3]	↘IPL[3]
<b>Synchronisation de phase</b>					
moyenne cortex entier	Non [1]	Non [1]	Non [1]	↘ dwPLI [1]	
sous-réseau	↗fronto-central droit[5]	↗fronto-central bilatéral[5] ↗pariéto-central gauche ↗pariéto-occipital droit ↗ frontal [4]	↘bilatéral large[5]	↘bilatéral[5]  ↘fronto-postérieur bilatéral[4]	non [5]
entre 2 régions		↗ aPFC droit ↗ PCC droit [3]	↗ visuo-motrice TMS-occipitale[2]	↘ INS&SPL à droite ↘ PPC&INS à gauche ↘ PPC&LTL à gauche [3]	
régions spécifiques			↗ cortex moteur TMS-occipitale[2] ↗ cortex visuel TMS-occipitale[2]		
<b>Topologie réseaux synchronisés</b>					
- Densité de réseau - Coefficient de regroupement C	↘[5]	↗[4]		↘[1] ↘[1] ; ↘[4]	↘[5]
- Longueur de chaîne moyenne - Centralité d'intermédiaires		↘[4]	↗[5]	↗[1] ↗[1]	
- SW	↘[5]	↗[5]			↗[5]

↗ : augmentation significative ; ↘ : diminution significative ; non: non-significatif ;  
 dwPLI: mesure de synchronisation ; aPFC : Cortex Préfrontal antérieur ; PPC : Cortex Cingulaire Postérieur ;  
 TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne ; SPL : Lobule Pariétal Supérieur ; INS : insula ;  
 ACC : Cortex Cingulaire Antérieur ; LTL : Lobe Temporal Latéral

#### 4.2.4.2 Résultats des analyses principales EEG de repos

Concernant la première étude [1]: Deng et al., 2015, l'objectif était de comparer l'efficacité et les différences topologiques entre les 7 patients traités par ECT et 3 par

MST, ces résultats (non-significatifs) n'ont pas été rapportés. Ils ont comparé avant et après une séance la deuxième (la première étant celle de titration) pour le groupe entier et trouvé que comparé à avant, l'EEG post-convulsivothérapie a montré une diminution significative de la synchronisation de phase dans la bande bêta pour le groupe des 10 patients ( $p < 0,01$ ). De plus cette diminution était également trouvée individuellement pour 9 des 10 patients. L'analyse du spectre global permettait de voir que l'augmentation était surtout entre 16 et 27 Hz environ.

Ils ont ensuite réalisé des comparaisons avant après sur le groupe entier pour le graphe de synchronisation dans la bande bêta montrant une diminution significative de la densité et une augmentation de la longueur de chaîne moyenne en faveur d'une plus faible intégration. Ils ont également montré une diminution du coefficient de regroupement ce qui est généralement interprété comme une diminution de ségrégation locale de réseaux spécialisés, enfin la centralité d'intermédiaire a également augmenté.

Le résultat principal de cette étude est une diminution significative de la synchronisation globale à +30 minutes dans la bande bêta associée à des modifications significatives et cohérentes des mesures topologiques, après une unique séance et alors même que l'ECT avait déjà commencé.

*Ce résultat est à prendre avec précaution au vu de la petitesse de l'échantillon et des risques critiques de biais de cette étude. On peut également noter que le seul résultat trouvé est en bande bêta, bande pour laquelle des données sont en faveur d'un pattern oscillatoire semblable entre dépressions unipolaires et bipolaires<sup>[350]</sup>.*

[3] : Takamiya et al. avaient pour objectif de comparer la densité de courant source et la synchronisation avant et après ECT chez 13 patients avec une approche de localisation de source. Cette étude était la seule à séparer la bande bêta en 2 sous parties.

Les analyses statistiques (tests t) pour les modifications de mesures-EEG utilisaient des

valeurs critiques de t modifiées afin de corriger la multiplicité des comparaisons, respectivement  $|t_{\text{critique}}| = 1,52$  pour les analyses de CSD et de  $|t_{\text{critique}}| = 5,37$  pour les analyses de synchronisation.

**Concernant la CSD**, comme montré dans le tableau 12 ont été trouvées significatives :

- une augmentation de CSD **thêta** dans l'ACC et le cortex préfrontal médian (mPFC) ( $t=+1,70 > 1,52$ ),
- une diminution de CSD **bêta2** dans le pôle frontal (FP) ( $t=-1,75 < -1,52$ ),
- une diminution de CSD **gamma** dans le lobule pariétal inférieur (IPL) droit ( $t=-1,74$ ).

**Concernant la synchronisation de phase** (dwPLI/wPLI) ont été trouvées significatives :

- une augmentation de synchronisation en bande **thêta** entre le PFC antérieur (aPFC) droit et le cortex cingulaire postérieur (PCC) droit ( $t=+5,48 > 5,37$ ).
- une diminution de synchronisation **bêta1**, deux à deux dans 5 régions :
  - entre l'insula droite et le lobule pariétal supérieur (SPL) droit, ( $t=-5,85 < -5,37$ ),
  - entre le PCC gauche et l'Insula gauche ( $t=-6,60$ ),
  - entre le PCC gauche et le lobe temporal latéral (LTL) gauche ( $t=-5,55$ ),

115

Pour résumer concernant la bande thêta, une augmentation de synchronisation a été trouvée au niveau du cortex préfrontal associée à une augmentation de CSD.

Concernant la bande bêta, une diminution a été trouvée de manière étendue et bilatérale touchant des structures frontales, insulaires, temporale et pariétale, associée à diminution de CSD au niveau frontal.

Dans la bande gamma une diminution de CSD a été trouvée dans l'IPL. Les bandes delta et alpha n'avaient aucune modification significative.

[4] : Hill et al. dans leur étude sur la MST<sup>[349]</sup> avaient pour objectif de mettre en évidence une modification de synchronisation entre avant et après une cure de MST. Ils ont inclus 21 patients et un groupe contrôle sain uniquement avant MST.

Avant traitement :

Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de synchronisation de phase au sein du réseau ni en termes de puissance spectrale entre les patients et les contrôles sains.

### **Comparaison avant/après :**

Après traitement la synchronisation de phase dans la bande **thêta** a augmenté significativement ( $p=0,03$ ) dans un sous-réseau de 12 nœuds (électrodes) et 13 arêtes, entre les électrodes **pariéto-occipitales droites et frontales** d'une part et entre les électrodes **pariéto-occipitales droites et pariéto-centrales gauche** d'autre part. Dans la bande **bêta** la synchronisation a diminué significativement ( $p=0,02$ ) dans un large sous-réseau composé de 24 nœuds et 35 arêtes, **très étendu bilatéralement** à la fois frontal (à prédominance droite) et postérieur (à prédominance gauche).

La puissance a augmenté de manière généralisée significativement dans les bandes delta ( $p=0,008$ ) et thêta ( $p=0,006$ ). La puissance a diminué de manière généralisée significativement dans la bande gamma ( $p=0,001$ ).

116

Les mesures topologiques des réseaux ayant montré des modifications de synchronisation significatives étaient les suivantes :

- Dans la bande thêta, la *longueur de chaîne moyenne* a diminué significativement ( $p=0,008$ ) en faveur d'une amélioration de l'intégration à distance tandis que le *coefficient de regroupement* a augmenté significativement ( $p=0,002$ ) en faveur d'une meilleure ségrégation fonctionnelle. [Donc l'indice de Smallworldness s'il avait été calculé aurait augmenté.]
- Dans la bande bêta, le *coefficient de regroupement* au contraire a diminué significativement ( $p<0,001$ ).

En bande alpha aucune modification significative n'a été trouvée, quelle que soit la mesure.

En résumé, concernant la bande thêta, la synchronisation a augmenté en fronto-centro-pariéto-occipital et était associée à des mesures topologiques cohérentes et à une augmentation de puissance.

En bande delta la puissance a également augmenté, ainsi les 2 rythmes les plus lents ont augmenté en puissance spectrale.

En bande bêta la synchronisation a diminué de manière très large associée à une diminution de la ségrégation fonctionnelle (coefficient de regroupement).

En bande gamma la puissance a diminué.

Concernant l'étude [5] de Hill et al. en ECT<sup>[348]</sup>, leur objectif était de montrer des modifications de synchronisation de topologie et de puissance chez 23 patients après une cure d'ECT.

Concernant la **synchronisation de phase** :

La synchronisation thêta a augmenté dans un sous-réseau linéaire fronto-central droit de 9 nœuds et 8 arêtes ( $p=0,010$ ).

La synchronisation delta a augmenté dans un sous-réseau linéaire fronto-central bilatéral 6 nœuds 5 arêtes ( $p=0,016$ ).

Les synchronisations ont significativement diminué en alpha ( $p<0,001$ ) et bêta ( $p=0,004$ ) dans des sous-réseaux bilatéraux plus étendus qui ne sont pas linéaires de respectivement 56 nœuds, 131 arêtes (alpha) et de 20 nœuds, 24 arêtes (bêta).

La **topologie** du réseau était avec un indice de *smallworldness*  $SW > 1$  avant et après ECT, dans toutes les bandes. Les mesures topologiques n'ont pas toujours été trouvées significatives selon la manière de binariser le graphe, elles sont visibles sur le tableau 12 ou en annexe (avant dernier tableau).

La **puissance spectrale** a significativement augmenté en delta ( $d=+0,70$  ;  $p<0,001$ ) & thêta ( $d=+1,00$  ;  $p<0,001$ ) et ces augmentations étaient significativement corrélées le nombre total de séances d'ECT reçues respectivement (delta :  $r=+0,630$ ,  $p=0,001$  ; thêta :

$r=+0,668$ ,  $p=0,001$ ).

En résumé pour Hill et al. en ECT<sup>[348]</sup>, en bande delta, la synchronisation a augmenté en fronto-central associée à des modifications de mesures topologiques cohérentes et à une augmentation de puissance spectrale.

En la bande thêta, la synchronisation a augmenté en fronto-central et était associée à des modifications cohérentes des mesures topologiques et à une augmentation de puissance.

En bande alpha, la synchronisation a diminué de manière très étendue, associée à une mesure cohérente en faveur d'une diminution d'intégration.

En bande bêta la synchronisation a diminué de manière large associée à des mesures topologiques cohérentes.

En bande gamma aucun changement significatif de synchronisation ou de puissance, seulement une diminution de densité du réseau.

#### *4.2.4.3 Résultats de l'étude en TMS-EEG*

La seule étude en TMS-EEG [2], Miyauchi et al., 2019<sup>[264]</sup>, avait pour objectif de montrer des modifications de synchronisation TMS-occipitale induite entre les cortex visuel et moteur chez 10 patients après une cure d'ECT et de les corrélérer aux modifications cliniques.

Concernant les analyses temps-fréquence avant, avant et après comparé à avant, aucun test statistique n'a été réalisé. Les résultats sont affichés graphiquement et semblent interprétés visuellement :

Selon les auteurs, lors des TMS-occipitales, chez 9 des 10 patients une très nette augmentation après ECT de la valeur de verrouillage de phase (PLV) visuo-motrice débutant en même temps de la TMS-occipitale entre 1 et 20 Hz, soit l'ensemble du spectre étudié et plus particulièrement dans la bande alpha.

Concernant la synchronisation entre le stimulus et les électrodes étudiés (PLF, Phase-Locking Factor, mesure proche de la PLV publiée juste avant en 1997<sup>[351]</sup>), celle-ci est

globalement augmentée après ECT pour les 2 électrodes chez la plupart des patients. Entre la TMS occipitale et le cortex visuel entre 1 et 20 Hz et plus spécifiquement en bande alpha, la synchronisation avant traitement était déjà importante et l'augmentation est modérée. La synchronisation entre la TMS-occipitale et le cortex moteur qui était absente ou faible est très nettement augmentée chez certains patients.

Les résultats lors des TMS—motrices n'ont pas été affichés, les auteurs décrivent chez la plupart des patients une absence d'augmentation de PLV visuomotrice.

Les analyses de corrélation étant des analyses principales dans cette étude elles sont présentées ici :

- Avant traitement, le pic maximum de PLV visuomotrice en bande alpha est négativement corrélé au score MADRS (pré :  $r=-0,704$ ,  $p<0,024$ ), mais pas après traitement.
- Avant traitement, le pic de PLF motrice alpha est très négativement corrélé ( $r=-0,907$ ,  $p<0,001$ ) au score MADRS, mais pas après traitement
- Après traitement, la différence [PLF motrice – PLF visuelle] de temps de latence pour arriver au pic de PLF en bande alpha est positivement corrélée au score MADRS
- La comparaison avant/après traitement montre que la différence [après – avant] de pic de PLV visuo-motrice alpha est négativement corrélée à la différence de MADRS ( $r=-0,782$ ,  $p<0,007$ ).
- La comparaison avant/après traitement montre que la différence de pic de PLF motrice est encore plus négativement corrélée à la différence de MADRS ( $r=-0,911$ ,  $p<0,001$ )
- Les mêmes comparaisons après une TMS sur le cortex moteur, les maximums et les temps de latence au pic comparé aux scores de MADRS et leurs différences respectives étaient toutes non-significatives et sont présentées en annexe XX.

En résumé pour Miyauchi et al., 2019<sup>[264]</sup>, la synchronisation-visuo-motrice augmente nettement après une TMS sur le cortex visuel et très peu après une TMS sur le cortex moteur. Avant traitement plus la synchronisation visuo-motrice TMS-visuelle-induite (occipitale) est élevée, moins la dépression est sévère. De même, plus le cortex moteur se synchronise à la TMS-visuelle, moins la dépression est sévère.

Après traitement, plus le cortex moteur se synchronise rapidement après le cortex visuel, à la stimulation TMS-visuelle, moins la dépression est sévère.

En comparant avant et après, plus la dépression s'améliore, plus la synchronisation visuo-motrice TMS-visuelle-induite augmente et plus le cortex moteur se synchronise à la TMS-visuelle.

#### 4.2.5 Risques de biais transversaux

Défauts communs	Mesure EEG	Mesure clinique
Biais de confusion lié à l'absence contrôle (médicament ou rTMS) & aux mesures uniques avant/après	Sérieux	Modéré
Faible échantillon	Sérieux	Sérieux
Biais non-systématiques de mesure EEG (Prétraitement EEG non-standardisé, médicaments autorisés)	Modéré	NA
Biais systématique de mesure (médicaments autorisés)	NA	Modéré

*Tableau 13: Risques de biais, de manque de validité ou de puissance communs à toutes les études*

Les principaux risques de biais, de défaut de validité ou de puissance ont été présentés dans le tableau 13. L'ensemble des études sont non-contrôlées concernant les modifications avant/après pour la synchronisation (et pour les autres mesures). Les échantillons sont inférieurs à 30 pour toutes les études. Aucune étude ne respectait les recommandations concernant le prétraitement et les bandes rythmiques. Les médicaments ont été autorisés dans toutes les études et pouvaient être modifiés pendant la cure.

Le risque global de biais est au moins sérieux pour toutes les études.



## 4.2.6 Analyses de corrélations clinico-encéphalographiques

Les résultats d'analyses de corrélations sont présentés tableau 14. Sur les 5 études, les 4 études en EEG de repos [248,347–349] réalisaient les corrélations entre les données cliniques et les données EEG comme étant exploratoires. La seule étude en TMS-EEG avait ces analyses de corrélations objectif<sup>[264]</sup>.

Corrélations avec symptômes	delta	thêta	alpha	bêta	gamma
<b>Dépression:</b>					
- avant traitement		non dwPLI (3)	<b>négative</b> : max(PLV-visuo-motrice) <b>négative</b> : max(PLF-moteur) (2)	<b>non</b> dwPLI & non topo [1] non dwPLI [3]	<b>non</b> dwPLI [3]
- après traitement		non dwPLI (3)	<b>non</b> : max(PLV visuo-motrice) <b>positive</b> : temps(max(PLF-moteur) - temps(max(PLF-visuel))) (2)	<b>non</b> dwPLI & non topo (1) non dwPLI [3]	<b>non</b> dwPLI [3]
- Δ avant/après		non dwPLI (3)	<b>négative</b> : max(PLV visuo-motrice) <b>négative</b> : max(PLF-moteur) (2)	<b>non</b> dwPLI & non topo (1) non dwPLI (3)	<b>non</b> dwPLI [3]
- statut répondeur		<b>positive</b> ↗dwPLI Se: 89%, Spe:67% [4]		<b>non</b> dwPLI (4)	
<b>Cognition:</b>					
- avant traitement - après traitement - Δ avant/après				<b>négative:</b> ↘synchro PPC gauche <-> INS gauche (3) <b>négative:</b> ↘synchro PPC gauche <-> LTL gauche (3)	

Tableau 14 : Synthèse des corrélations avec les scores de sévérité des symptômes dépressifs/cognitifs avec les mesures EEG par bande

**non**: non-significatif ; **négative**: corrélation négative significative ; **positive**: corrélation positive significative ; **dwPLI**: mesure de synchronisation ; **topo**: mesures topologiques ; **Se** : sensibilité ; **Spe** : spécificité ; **PLV** : Phase-Locking Value ; **PLF** : Phase-Locking Factor ; **PPC** :Cortex cingulaire postérieure ; **INS** : insula ; **LTL** : Lobe Temporal Latéral ; **Δ** : différence

### 4.2.6.1 Études avec corrélations comme analyses exploratoires

Deng et al., 2015<sup>[248]</sup> n'a rapporté aucune comparaison avant après en termes de sévérité de la dépression ni en terme cognitif. Les différences de synchronisation n'étaient pas corrélées au statut de répondeur.

Takamiya et al., 2019<sup>[347]</sup> a trouvé que les augmentations de synchronisation thêta et les diminutions de synchronisation bêta1 toutes deux significatives n'étaient pas significativement corrélées à l'évolution des scores à la MADRS, laquelle a significativement diminué ( $t=9,04$ ,  $p<0,001$ ).

Cependant les diminutions de synchronisation bêta1 impliquant le cortex cingulaire postérieur (PCC) étaient significativement corrélées aux scores MMSE (avec insula gauche  $r=-0.68$ ,  $p=0,015$  ; avec LTL ( $r=-0.64$ ,  $p=0,024$ ), alors que la diminution du MMSE n'était pourtant pas significative ( $p=0,46$ ).

Aucune corrélation n'a été trouvée significative entre les données cliniques et les CSD.

L'étude de Hill et al. en MST<sup>[349]</sup> a trouvé que l'augmentation de synchronisation thêta fronto-centro-pariëto-occipitale était significativement corrélée à la diminution du score de dépression (test statistique en supplementary material inaccessible) lequel montrait une tendance nette à la diminution (tests statistiques absent). En analyse ROC, cette augmentation de synchronisation thêta était associée au statut de répondeur avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 67% et une aire sous la courbe (AUC) à 0,787 ( $p=0,028$ ).

La diminution de synchronisation bêta n'était pas corrélée à l'évolution des symptômes dépressifs.

Les mesures topologiques ayant été significativement modifiée n'était pas corrélée au statut de répondeur.

L'étude de Hill et al. en ECT<sup>[348]</sup> a trouvé qu'aucune modification significative de synchronisation n'était significativement corrélée à l'évolution du score de dépression. De même aucune modification topologique n'était significativement corrélée à l'évolution du score de dépression.

Les augmentations significatives de puissance spectrale en delta et thêta n'étaient pas significativement corrélées à l'évolution du score de dépression, mais l'étaient avec le

nombre total de séance d'ECT reçues respectivement (delta :  $r=+0,630$ ,  $p=0,001$  ; thêta :  $r=+0,668$ ,  $p=0,001$ ).

#### *4.2.6.2 Etude avec corrélations comme objectif*

Miyauchi et al., 2019<sup>[264]</sup> a trouvé que l'amélioration de la dépression était significativement corrélée, à l'augmentation du pic de synchronisation alpha visuo-motrice TMS-visuelle-induite et à augmentation du pic de synchronisation alpha du cortex moteur avec la TMS-visuelle.

De plus la sévérité de la dépression pré-ECT était associée à une plus faible synchronisation alpha visuomotrice TMS-visuelle-induite et à un plus faible pic de synchronisation alpha du cortex moteur avec la TMS visuelle.

Et la sévérité de la dépression post-ECT était associé à une plus longue différence de temps de latence pour arriver au pic de synchronisation alpha avec la TMS-visuelle entre le cortex visuel en premier et le cortex moteur en second.

Ces résultats n'étaient pas trouvés avec une stimulation TMS du cortex moteur.

## 4.3 Discussion de la revue systématique

### 4.3.1 Résumé des résultats

#### 4.3.1.1 Résumé par bande des résultats d'analyses des mesures EEG avant/après

Les résultats présentés ici avant d'être comparés et associés à ceux de la littérature peuvent tous être considérés comme de niveaux de preuve faible, voire très faible.

Dans l'ensemble :

- En bande **delta**, on trouve une augmentation de synchronisation fronto-centrale<sup>[348]</sup> ou une absence de modification significative dans les 3 autres études l'ayant étudié<sup>[248,347,349]</sup>, associé à une augmentation de la puissance spectrale<sup>[348,349]</sup> ou à une absence de modification significative<sup>[248,347]</sup>.
- En bande **thêta**, on trouve une augmentation de synchronisation niveau préfrontal<sup>[347]</sup> voire en fronto-centra<sup>[348]</sup> voire en fronto-centro-pariéto-occipital<sup>[349]</sup> (ou une absence de significativité<sup>[248]</sup>) associée à une augmentation de la CSD au niveau préfrontal<sup>[347]</sup> ou à une augmentation de puissance<sup>[348,349]</sup>, laquelle a été corrélée au nombre de séances dans une seule étude<sup>[348]</sup>.
- En bande **alpha**, on trouve une **diminution** de synchronisation de repos étendue dans une étude<sup>[348]</sup> ou une absence de significative<sup>[348]</sup> dans 3 études<sup>[248,347,349]</sup> associé à une absence de significativité concernant la CSD<sup>[347]</sup> ou la puissance dans 3 études<sup>[347-349]</sup>.

Toujours en bande **alpha**, on trouve une **augmentation** de synchronisation visuo-motrice, une augmentation de la synchronisation entre le cortex moteur et la TMS et une accélération de la transmission visuo-motrice.

- En bande **bêta**, on trouve une diminution de synchronisation dans toutes les études<sup>[248,347-349]</sup> globale<sup>[248,348,349]</sup> ou insulo-fronto-temporale gauche et insulo-pariétal droit<sup>[347]</sup>, associée à une diminution frontale de la CSD<sup>[347]</sup> et à une modification non significative en puissance.

- En bande **gamma**, on trouve une diminution de densité topologique de réseau dans une étude<sup>[348]</sup>, mais sans modification significative de synchronisation dans aucune des 3 études l'ayant rapporté<sup>[347-349]</sup>, associé à une diminution de la CSD dans l'IPL droit<sup>[347]</sup> et à une diminution de puissance<sup>[349]</sup> ou une absence de modification significative<sup>[348]</sup>.

Le fait que lorsqu'un résultat a été trouvé significatif dans un sens, aucun autre résultat n'ait été trouvé significatif dans le sens opposé est en faveur du fait que les résultats non-significatifs puissent être liés à un manque de puissance dans un contexte de faibles échantillons.

On peut également remarquer que lorsque la synchronisation dans une bande est trouvée significativement différente dans un sens, les mesures topologiques étaient soit non-significatives soit cohérentes et les différences significatives de CSD ou de puissance étaient également dans le même sens.

125

#### 4.3.1.1.1 Plus particulièrement concernent les mesures de synchronisation

##### **Concernant la seule étude en TMS-EEG :**

Le fait que les modifications (augmentation de synchronisation) aient été plus franches et significatives en bande alpha est très probablement lié au fait que cette bande soit classiquement associée aux régions occipitales, plus particulièrement yeux fermés et que la stimulation TMS était ciblée sur le cortex occipital. De même le rythme Mu en bande alpha (partie 3.3.1.1) est généralement localisé au niveau du cortex moteur. Il n'est pas étonnant qu'en utilisant la PLV sensible à la synchronisation instantanée la bande alpha soit prépondérante et que des résultats significatifs dans les autres bandes n'aient pas été rapportés.

##### **Parmi les 4 études au repos :**

Le premier résultat le plus fréquemment retrouvé en termes de synchronisation est la baisse globale en bande bêta associée à la baisse de CSD frontale.

Le deuxième résultat le plus fréquemment trouvé en termes de synchronisation est l'augmentation de la synchronisation thêta (préfrontale voire fronto-centro-pariéto-occipitale). La seule étude qui ne la rapporte pas est la plus ancienne, celle de Deng et al., 2015<sup>[248]</sup> avec les plus forts risques de biais et surtout est parmi les 4 celle qui présente le plus petit échantillon, avec donc le plus fort risque de manque de puissance statistique et la seule à avoir intégré des patients bipolaires. (De plus la CSD thêta au repos ou la puissance thêta au repos ont de même augmenté dans 3 des 4 études, pour Deng et al. également. L'augmentation de puissance thêta est la seule à avoir été corrélée au nombre de séance (ce qui pourrait être en faveur d'une relation dose-effet).

Les modifications delta (augmentation) et alpha (diminution) n'ont concerné qu'une seule étude respectivement. (Cependant alors que dans la bande delta ce résultat était associé à une augmentation de puissance dans 2 des 4 études, ce n'était pas trouvé pour la bande alpha.)

La seule modification significative en bande gamma étant une mesure topologique isolée sans être associée à une diminution de synchronisation ni dans cette étude ni dans les autres ce qui rend ce résultat peu interprétable seul sur le plan de la synchronisation (Néanmoins il a été associé à des diminutions de CSD<sup>[347]</sup> ou de puissance<sup>[349]</sup> dans 2 des 4 études.)

#### *4.3.1.2 Résumé des corrélations avant/après*

##### **Nombre de séances reçues :**

Le nombre de séance reçu n'a été corrélé significativement qu'avec les augmentations de puissance delta et thêta dans une seule étude<sup>[348]</sup>.

##### **Evolution à une échelle de sévérité dépressive :**

Parmi les 4 études en EEG de repos, l'amélioration de sévérité dépressive a été corrélée à une augmentation de synchronisation thêta fronto-centro-pariéto-occipitale dans une

seule étude<sup>[349]</sup>, dans laquelle la diminution du score à la MADRS montrait une forte tendance non significative.

Dans l'étude en TMS-EEG<sup>[264]</sup>, la diminution de sévérité dépressive était corrélée à une augmentation du pic de synchronisation alpha visuo-motrice et à augmentation du pic de synchronisation alpha du cortex moteur avec la TMS-visuelle.

#### **Statut de répondeur :**

Le statut de répondeur a été corrélé à une augmentation de synchronisation thêta, dans une seule étude<sup>[349]</sup>, au niveau front-centro-pariéto-occipitale avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 67% et une AUC à 0,787.

#### **MMSE :**

Le MMSE a été corrélé à la diminution de synchronisation bêta du PCC gauche (avec LTL gauche et insula gauche) dans une seule étude<sup>[347]</sup>.

### **4.3.2 Cohérence avec la littérature antérieure avant/après ECT (puissance et cohérence)**

Comme présenté dans la partie 2.1.3 et comme le soulignent Hill et al.<sup>[348]</sup>, le résultat le plus rapporté dans la littérature notamment en cohérence, mais également en puissance est une augmentation dans les bandes delta & thêta et une diminution en bande à haute fréquence (sous-entendu bêta et gamma), ce qui est cohérent avec les principaux résultats significatifs dans les bandes delta, thêta, bêta de leur propre étude en ECT<sup>[348]</sup>. Si on assimile les résultats en CSD à des résultats en termes de puissance alors la littérature est également cohérente avec les résultats en bande thêta, bêta et gamma de l'étude de Takamiya et al.<sup>[347]</sup>.

La littérature est également globalement cohérente avec l'ensemble des résultats significatifs en puissance (et en CSD, une seule étude déjà citée) de cette revue. Ces résultats convergents renforcent la validité de ce groupe d'études ce qui peut donc renforcer la crédibilité des résultats en termes de synchronisation.

### 4.3.3 Interprétation des résultats

#### **En bande delta :**

L'augmentation de synchronisation delta a été trouvée dans l'étude qui a le plus de convergence avec les autres études et avec la littérature<sup>[348]</sup>. Elle était accompagnée d'une augmentation de puissance delta, laquelle est également retrouvée dans une seconde étude et fait partie des résultats les plus robustes de la littérature<sup>[348]</sup>. Dans Deng et al. ce résultat n'a pas été trouvé potentiellement dû à un manque de puissance ou à un effet différent entre patient unipolaire et bipolaire<sup>[350]</sup>.

#### **En bande thêta :**

L'augmentation de synchronisation au niveau frontal voire fronto-pariéto-occipital est un des résultats les plus retrouvés de cette revue. Elle était accompagnée de manière cohérente d'une augmentation de la CSD et de la puissance, laquelle est un des résultats les plus robustes de la littérature notamment au niveau frontal<sup>[149,347]</sup>.

De plus cette augmentation de synchronisation fronto-pariéto-occipital est le seul résultat de la revue à avoir été corrélé à l'amélioration des symptômes et au statut de répondeur, avec des performances de test honorables, dans l'étude de Hill et al. en MST et non dans celle en ECT.

D'après Hill et al. ces résultats sont cohérents avec :

- d'une part des données d'une méta-analyse chez patients déprimés montrant une diminution de connectivité fonctionnelle en IRMf au niveau fronto-pariétal dont des zones clé du Dorsal Attention Network<sup>[352]</sup>,
- d'autre part avec des données en EEG après ECT/MST montrant des modifications spécifiquement dans ces régions fronto-pariétales<sup>[353]</sup>
- d'autres montrant qu'une connectivité EEG thêta élevée dans des régions similaires au repos<sup>[354]</sup> avant traitement était des facteurs de bon pronostic de réponse à la rTMS.



- Enfin d'autres montrant que des puissance et connectivité EEG liée à une tâche de mémoire de travail élevée en thêta avant rTMS ou après 1 semaine de rTMS étaient associées au statut de répondeur<sup>[354]</sup>.

### **Rythmes lents en général :**

Le ralentissement de l'EEG avec augmentation de la puissance spectrale relative des ondes lentes fait partie des résultats les plus robustes de la littérature d'après Hill et al.<sup>[348]</sup>, à la fois en ECT (comme décrit en partie 2), mais également en MST dont les effets EEG auraient les mêmes propriétés<sup>[349,355]</sup>, (cependant de manière moins prononcée<sup>[154,356]</sup>).

Ces effets apparaîtraient dès la période immédiatement post-critique<sup>[356]</sup> et perdureraient au moins plusieurs jours en MST<sup>[349]</sup> comme en ECT<sup>[348]</sup>.

Il faut cependant nuancer en ajoutant que les critères d'adéquation des crises ne seraient pas strictement identiques<sup>[162,351]</sup>, mais possèderaient en commun que la latence à l'induction d'onde lentes serait un facteur de bon pronostic<sup>[349]</sup>.

D'après Takamiya et al., ce résultat serait cohérent avec l'hypothèse de Sackeim d'un ralentissement de la fréquence de décharge des neurones, associé au ralentissement de l'EEG<sup>[151]</sup>.

### **En bande gamma :**

Aucune modification de synchronisation n'a été trouvée dans cette revue en bande gamma, seulement une diminution de densité du réseau qui pourrait éventuellement être un indice indirect d'une diminution de synchronisation, car à la fois corrélé à une longueur de chaîne moyenne plus grande et à un coefficient de regroupement plus faible et donc révélateur d'une diminution d'intégration en gamma (sans pour autant être associé à une architecture en petit monde dans ce cas). Une synchronisation plus faible en gamma serait également cohérente avec la diminution de CSD et de puissance qui ont été observées dans cette revue. Il faut noter que Deng et al. et Miyauchi et al. n'ont pas

étudié cette bande et que Takamiya et al. l'ont coupé à 45 Hz et Hill et al. à 55 Hz ce qui peut en diminuer la sensibilité, alors que la bande gamma va jusqu'à 80 Hz voire plus selon le consensus. Aussi les rythmes gamma sont à la fois les moins présents notamment après ECT et ceux nécessitant la résolution temporelle la plus élevée pour être détectés. Tous ces éléments mis ensemble, il n'est pas étonnant que ce soit la seule bande dans laquelle aucune modification de synchronisation n'ait pu être mise en évidence de manière significative.

Par ailleurs, Takamiya et al. considèrent que la diminution de CSD gamma est cohérente d'une part avec les données d'une méta-analyse de 2017<sup>[357]</sup> révélant une diminution de l'activité dans le *Default Mode Network (DMN)* après ECT, d'autre part avec une étude ayant montré que les oscillations gamma étaient associées à une (hyper-)activité dans le DMN<sup>[358]</sup>. Aussi selon eux, l'ECT pourrait ainsi diminuer l'activité dans le DMN.

Il faut également ajouter également que dans la méta-analyse de 2015 en IRMf rapportée par Hill et al.<sup>[349]</sup> ayant montré une hypoconnectivité fronto-pariétale et au sein du Dorsal Attention Network, celle-ci était également associée à une hyperconnectivité au sein du DMN, qui a été associée aux pensées auto-centrées dans la dépression et aux ruminations.

130

### **En bande alpha :**

Selon Hill et al., la diminution de synchronisation étendue en alpha qu'ils ont montré est similaire à la diminution de cohérence alpha après médicaments antidépresseurs laquelle a été associée aux répondeurs (masculins uniquement)<sup>[359]</sup>.

D'après Miyauchi et al., 2019, l'augmentation de la synchronisation alpha TMS-visuelle après ECT est à interpréter comme étant une amélioration des processus exécutifs visuo-moteurs liés à l'amélioration de la dépression, laquelle a des effets délétères sur le traitement de l'imagerie mentale visuelle<sup>[360]</sup>.

La disjonction des résultats en bande alpha entre étude en EEG de repos et étude en

TMS-EEG semble incohérente. A moins qu'une diminution de synchronisation généralisée en alpha soit accompagnée d'une augmentation uniquement entre le cortex visuel et le cortex moteur. On peut également imaginer qu'une diminution de synchronisation dans une bande rende cette bande plus facilement mobilisable de manière flexible si nécessaire, contrairement à la présence d'une oscillation synchronisée aberrante dans la bande.

### **En bande bêta :**

Comme suggéré par Deng et al., les troubles cognitifs aigus et subaigus apparaissant dès les premières séances et durant généralement plus de 30 minutes, il est tout à fait plausible qu'une diminution de la synchronisation bêta (dans les 30 minutes après la séance d'ECT comme chez Deng et al.) soit associée aux troubles cognitifs.

Deng et al., en réalisant une étude après une unique séance sans avoir de répondeur ultra-rapide dans l'échantillon et sachant que l'ECT a un effet-dose, cet effet est donc ici minimal, le design de cette étude ne rendait pas possible d'explorer le mécanisme de l'ECT, d'autant plus avec une puissance statistique faible.

La diminution de synchronisation bêta étendue d'une part et insulo-fronto-temporal gauche d'autre part a été mise en lien par Deng et al. puis par Takamiya et al. avec des résultats d'études antérieures de synchronisation EEG montrant une diminution significative dans Alzheimer et les troubles neurocognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment*) laquelle était corrélée à la baisse du MMSE<sup>[361,362]</sup>. Pour appuyer leurs hypothèses Takamiya et al. soulignent bien qu'à gauche le cortex cingulaire postérieur est au centre de la diminution de synchronisation bêta, que cette région est connue pour participer à la mémoire autobiographique<sup>[363]</sup> touchée dans l'ECT<sup>[364]</sup> (cf. partie 1<sup>[36]</sup>). De plus il a été montré que le placement d'électrodes de stimulation unilatérale droit provoquait moins de troubles cognitifs que le placement bilatéral<sup>[365]</sup> et que le placement unilatéral gauche provoquait plus de troubles de mémoire verbale que le placement à

droite<sup>[366]</sup>. Cette latéralisation gauche est cohérente avec un hémisphère dominant pour le langage et le traitement verbal chez la plupart des gens. Ils suggèrent donc de comparer les données électrophysiologiques aux données neuropsychologiques dans une étude comparant ECT droite et ECT bilatérale.

Hill et al. rappellent d'une part dans leur étude en MST<sup>[349]</sup> que la réduction du coefficient de regroupement C (clustering) en bande bêta est généralement interprétée comme un indice d'un traitement moins spécialisé (localement)<sup>[250]</sup> ce qui pourrait être cohérent avec l'hypothèse des troubles cognitifs.

Cependant, on peut également mettre ces hypothèses en lien avec les résultats de Hill et al. en MST qui trouve également une diminution de synchronisation bêta étendue alors même que la MST est connue pour entraîner moins de troubles cognitifs que l'ECT ; de plus la diminution de synchronisation bêta dans leur étude était fronto-postérieure étendue et au niveau frontal surtout à gauche. Ces éléments issus des travaux de Hill et al. ne corroborent pas l'hypothèse issue des travaux de Takamiya et al. Néanmoins, sans localisation de source ils ne pouvaient pas distinguer les courants issus de zones aussi profondes que le PCC et surtout ils ont modélisé le champ de stimulation TMS sur le cortex frontal, celui-ci épargnerait le PCC ce qui peut être compatible avec l'hypothèse de Takamiya et al.

Takamiya et al. ont également mis en lien les résultats de diminution de synchronisation bêta avec ceux d'une hypersynchronisation oscillatoire bêta dans Parkinson<sup>[367]</sup>. On peut ajouter que ces oscillations bêta sont corrélées aux symptômes en particulier à la bradykinésie et améliorées par l'efficacité des traitements<sup>[368]</sup>.

### **Rythmes alpha et bêta en général :**

Hill et al., dans leur étude en ECT<sup>[348]</sup> l'analyse en sous-groupe a montré que celui des répondeurs présentait une diminution de synchronisation alpha et bêta nettement plus étendue et rapprochent ces résultats de ceux récemment trouvés, avant traitement

médicamenteux, ayant montré chez 221 patients avec dépression que des connectivités alpha et/ou bêta plus faibles, principalement en bande alpha, étaient associées à une meilleure réponse au traitement. Hill et al. suggèrent que que l'hypothèse d'une réinitialisation de connectivité proposée par leur équipe en 2014 puisse expliquer au moins partiellement ces résultats. L'ECT pourrait restaurer réinitialiser une connectivité/synchronisation aberrante en bande alpha et bêta ce qui se traduirait par une diminution de connectivité/synchronisation et reflèterait une restauration efficace des circuits neuronaux dysfonctionnels, tout comme les traitements dans Parkinson atténuent la synchronisation bêta aberrante<sup>[368]</sup>.

### **Ralentissement général de l'EEG :**

Les résultats des bandes alpha, bêta et gamma pris ensemble en termes de puissance (lesquels sont également liés à ceux en synchronisation) sont tous en faveur d'un ralentissement de l'EEG.

Des données récentes en EEG<sup>[369]</sup> et en MEG<sup>[370]</sup> dans la maladie de parkinson et dans la démence parkinsonienne montrent également un ralentissement de la puissance spectrale avec une augmentation relative des bandes delta et thêta et une diminution des bande bêta et gamma puis alpha, ces évolutions étant corrélés avant tout à l'évolution de la maladie, également aux symptômes en général (y compris moteurs), mais plus particulièrement aux troubles cognitifs et sont prédictif de l'évolution vers une démence parkinsonienne.

133

#### **4.3.4 Comparaison avec la littérature dans la dépression :**

Pour pouvoir interpréter des données par bande de fréquence il ne semble pas opportun de comparer les données de cohérence, de corrélation d'enveloppe de puissance et de synchronisation de phase, avec des données de connectivité fonctionnelle en IRMf.

On peut faire l'hypothèse qu'une diminution généralisée de synchronisation dans de multiples fréquences ait un effet de déstructuration et d'homogénéisation des signaux qui seraient de fait plus autocorrélé avec des méthodes à faible résolution temporelle, ainsi même si ça n'est pas le plus probable, il serait théoriquement possible qu'une hyposynchronisation EEG soit associée à une hyperconnectivité IRMf.

En se concentrant uniquement sur les données EEG, des augmentations de connectivité par cohérence ont été détectées dans la dépression (**surtout en alpha puis en bêta**, légèrement en thêta, quasiment pas en delta, gamma non-étudié à l'époque) pouvant à la fois être liées aux augmentations de puissance et/ou de synchronisation de phase<sup>[324]</sup>. Dans une étude plus récentes rapportées en partie 3.4.3, la dépression était également associée à une plus forte cohérence alpha<sup>[339]</sup>.

Des données montrent un spectre de puissance altéré dans la dépression :

- avec une augmentation dans les bandes alpha et bêta<sup>[350]</sup>
- une diminution dans la bande delta<sup>[350]</sup>

L'étude avec le plus de patient inclus soit 221 participants qui était une étude multicentrique contrôlée randomisée Sertraline versus placebo avec enregistrement EEG haute densité et échantillonné à 250 Hz, au repos yeux ouverts, puis fermés a réalisé une analyse secondaire cherchant des marqueurs avant traitement en connectivité EEG (Corrélation d'enveloppe de puissance) associé à des réponses différentes<sup>[371]</sup>. Le principal résultat était qu'une connectivité alpha plus importante avant traitement était associé à une moins bonne réponse à la Sertraline sans être corrélée à la sévérité initiale [et était corrélée à une meilleure réponse au placebo]. De même, une connectivité bêta plus importante était également associée (plus faiblement) à une moins bonne réponse à la Sertraline [et également au placebo contrairement à la bande alpha]. *[A noter, cette disjonction entre réponse au médicament et réponse au placebo, avec moins d'effet de la*

*Sertraline et plus d'effet du placebo peut faire évoquer dans le cas avec hyperconnectivité alpha dans cette cohorte, un sous-groupe de patients non-mélancoliques<sup>[90,91,372]</sup>.]*

D'autres études montrent une hyper-synchronisation de phase:

- au repos dans la bande **alpha**<sup>[341]</sup> notamment au niveau du cortex préfrontal gauche,
- dans une tâche d'attention visuelle dans les bandes **thêta** au niveau fronto-temporal, **alpha** au niveau préfrontal, **bêta** au niveau fronto-centro-pariétal<sup>[373]</sup>
- dans une tâche de mémoire de travail visuelle en **bêta** au niveau fronto-temporo-pariétal et fronto-centro-pariétal<sup>[340]</sup> (comme rapporté en partie 3.4.3)
- dans une tâche de contrôle inhibiteur visuo-moteur dans les bande **bêta** de manière étendue et **gamma** uniquement au niveau préfrontal<sup>[374]</sup>
- dans une tâche perceptive auditive dans la bande **bêta** au niveau fronto-pariéto-occipital<sup>[375]</sup>.

C'est donc principalement dans les rythmes rapides (principalement alpha et bêta) que la synchronisation de phase semble plus élevée dans la dépression.

On pourrait noter que l'augmentation préfrontale de synchronisation alpha au cours d'une tâche d'attention visuelle<sup>[373]</sup> peut sembler incohérente avec le résultat de Miyauchi et al. pour lequel la synchronisation alpha est moins importante avant ECT, cependant Miyauchi n'a mesuré qu'une seule électrode au niveau du cortex moteur (postérieur), non pas préfrontal (antérieur), et une seule au niveau du cortex visuel, deux régions dans laquelle la bande alpha est attendue. De plus dans Miyauchi et al. les yeux étaient fermés alors que dans la précédente étude les yeux étaient ouverts et dans un tâche attentionnelle visuelle où c'était la diminution alpha qui était attendue.

#### 4.3.5 Comparaison avec la littérature avant/après rTMS/médicaments

Les résultats de cette revue peuvent sembler incohérents avec ceux précédemment décrit en partie 3.4.4 ayant montré d'une part en 2014 une augmentation de synchronisation bêta après médicament entre le cortex subgénéral et le cortex préfrontal dorsolatéral et d'autre part en 2017 une augmentation de synchronisation bêta après rTMS entre les gyri hippocampiques, le cortex subgénéral et le préfrontal dorsolatéral gauche (le cortex subgénéral semblant être la principale région d'intérêt). Ces deux études sont cohérentes concernant l'augmentation en bêta.

Néanmoins, dans un cas on a une diminution généralisée en alpha et bêta dans des études sans région d'intérêt spécifique liée à la dépression. Dans l'autre une augmentation localisée dans des études avec région d'intérêt (seed-based) liées à la dépression et uniquement en bande bêta.

On peut imaginer qu'une diminution de synchronisation généralisée aberrante permette de mobiliser de manière flexible et adaptative une synchronisation localisée dans les régions nécessaires. On peut imaginer qu'une synchronisation entre 2 régions spécifiques uniquement se fasse de manière plus efficace et organisée, si ces mêmes régions ne sont pas en même temps synchronisées avec une très large partie du cortex, (d'une manière qu'on suppose aberrante). On peut imaginer que la diminution de synchronisation généralisée aberrante puisse améliorer les synchronisations dynamiques locales fonctionnelles en premier lieu dans la même bande (p. ex. alpha) mais également dans les autres bandes (p. ex. bêta).

Les auteurs de l'étude de 2014 ont également trouvé une hypersynchronisation alpha avant traitement dans les 3 connexions étudiées chez les patients comparé aux contrôles sains, ce qui est cohérent avec le reste de la littérature. Ils ont interprété que l'hypersynchronisation alpha (généralement associé à un fonctionnement ralenti) avant traitement comme étant probablement d'origine thalamocorticale, révélatrice d'un



désengagement sensoriel avec un rythme ne dépendant que des pacemaker thalamiques. Les différentes régions étant toutes excessivement « dirigées » (*driven*) par les pacemakers thalamiques seraient moins concernées ou influencées (*affected*) par du traitement cortical local (*local cortical processing*), il en résulterait une synchronisation de phase excessive entre ces différentes régions. Cette synchronisation entre les régions serait en réalité une synchronisation commune de chacune de ces régions avec le thalamus, mais pas une synchronisation entre elles, sans le thalamus, qui pourrait pourtant être nécessaire pour le traitement émotionnel par exemple. Ceci pourrait donc être le reflet de processus en boucle dysfonctionnels tels que la dysrythmie thalamocorticale décrite dans la partie 3.4.2.

Ainsi, lorsqu'une très large partie du cortex est synchronisée notamment dans la bande alpha il est tout à fait possible que ce soit le thalamus qui dirige cette synchronisation avec chacune des parties concernées.

Dans une étude de connectivité après traitement antidépresseur de 2017, dont la mesure semble être de simple corrélation par bande, avec pour principal région d'intérêt le cortex subgénual et ses connexions avec le cortex préfrontal dorsomédial et les cortex préfrontaux dorsolatéraux droit et gauche, la connectivité alpha et thêta avant traitement était plus importante chez les femmes que chez les hommes à la fois chez les patients et les contrôles. Une diminution de connectivité a été trouvée uniquement chez les hommes et était associée au statut de répondeur comme rapporté par Hill et al. & décrit en partie 4.3.3.

Ainsi les hommes avaient à la fois un niveau initial plus faible et une diminution significative (associée à la réponse), comme si le niveau initial plus faible permettait également une diminution plus facile. Les patients avec dépression avant traitement avaient également une connectivité thêta plus faible que les contrôles sains.

Au total, parmi les bandes alpha et bêta c'est l'hypersynchronisation qui a été le plus souvent associé à la dépression. Contrairement aux résultats en bande alpha, les résultats d'une augmentation de synchronisation en bande bêta après traitement par rTMS/médicaments associés à la réponse sont par contre moins cohérents avec notre revue. L'hypo-connectivité/synchronisation thêta a également été associé à la dépression.

#### 4.3.6 Proposition de mécanisme général

Il est possible que l'effet premier de l'ECT soit d'augmenter la puissance spectrale localement et par association globalement dans les bandes delta et thêta, et de les diminuer en bandes alpha bêta et gamma, ce qui fait partie du résultat le plus robuste de la littérature<sup>[149]</sup>.

Un faible temps de latence à l'apparition des ondes lentes pendant la séance a généralement été considéré comme un facteur d'adéquation de bon pronostic<sup>[133]</sup>.

Il a été également proposé qu'un effet d'entraînement permette aux modifications EEG pendant et immédiatement après la crise puisse perdurer par un mécanisme impliquant les interneurons inhibiteurs<sup>[349]</sup>. Ce mécanisme d'entraînement nécessiterait qu'au moins 20% soient être impliqués d'après Backhouse<sup>[356]</sup> et al. (de la même équipe de Farzan et que Hill), qui se basent sur une publication en 1991 de W. W. Lytton & Terrence J. Sejnovski ayant simulé un modèle biophysique de réseau de neurones à compartiments cylindriques en arborescence (dendritiques) avec 600 synapses<sup>[376]</sup>. Ce qui d'après Backhouse et al. serait d'autant plus facile à atteindre que les ondes générées seraient lentes<sup>[356]</sup>. Une latence courte aux ondes lentes pourrait permettre une meilleure effet antidépresseur en facilitant cet effet d'entraînement<sup>[356]</sup>. A ma connaissance un ratio entre temps de latence aux ondes lentes et durée des ondes lentes n'a pas été calculé et pourrait être intéressant.

Les modifications de puissance sont le résultat le plus présent dans la littérature notamment dans les bandes delta et thêta. Les augmentations de puissance delta et thêta sont les seuls à être corrélés au nombre de séances dans cette revue, ils pourraient ainsi être les effets premiers de l'ECT. Par conservation de l'énergie, la puissance dans les autres bandes se trouverait nécessairement réduite.

Il est possible que les modifications de puissance spectrale locale induisent par entraînement un effet sur la synchronisation secondairement et que ces deux modifications ensemble puisse médier les effets thérapeutiques et indésirables.

Il est également possible que certaines bandes soient médiatrices des effets antidépresseurs et d'autres des effets cognitifs.

Une piste future pourrait être de tenter de régler les paramètres de MST pour entraîner spécifiquement une synchronisation thêta.

# 5 Discussion générale

---

## 5.1 Propositions de mécanismes des troubles cognitifs

Divers mécanismes pourraient expliquer les effets indésirables cognitifs :

- une augmentation de la puissance absolue delta et thêta et une diminution du ratio rythme rapide sur rythme lent comme retrouve dans les syndromes confusionnels<sup>[377]</sup>
- un ralentissement général de l'EEG comme dans l'évolution de la maladie de parkinson, mais également associé à une diminution de la vigilance (partie 3.3.1.1) : à noter qu'il existe un lien entre trouble neurocognitif, fluctuation de la vigilance et syndrome confusionnel qui pourraient éventuellement être aussi liés au ralentissement EEG
- une diminution de puissance alpha et bêta comme trouvé dans les troubles neurocognitifs en général<sup>[378]</sup>
- une diminution de la synchronisation bêta qui toucherait sans discrimination :
  - o celle éventuellement aberrante
  - o **celle fonctionnelle en général comme dans Alzheimer** (hypothèse de Deng et al. & Takamiya et al.)
  - o **celle fonctionnelle au niveau temporal et surtout du PCC impliqué dans la mémoire notamment rétrograde autobiographique** (hypothèse de Takamiya et al.)

140

### 5.1.1 Proposition pour les troubles mnésiques antérogrades et d'orientation spatiale

Une augmentation de la puissance/synchronisation thêta pourrait éventuellement perturber les mécanismes mnésiques hippocampiques en bande thêta (en augmentant le bruit en bande thêta, et donc en diminuant le rapport signal sur bruit) et pourrait

éventuellement également participer aux troubles mnésiques antérogrades (on pourrait imaginer ça comme un mauvais tri de ce qu'il faut consolider ou pas) et à la désorientation spatiale<sup>[379,380]</sup>.

## **5.2 Proposition de mécanisme de l'effet antidépresseur :**

L'augmentation de puissance delta et de synchronisation thêta d'une part, les diminutions de puissance en bandes alpha et bêta et les diminutions synchronisation de phase d'autre part dans les bandes à alpha et bêta en particulier dans la bande alpha pourraient médier les effets antidépresseurs.

Il est possible que l'effet sur la puissance spectrale diminue avec le temps alors que l'effet sur la synchronisation, une resynchronisation, soit plus durable, ce qui pourrait être testé dans les prochaines études.

On peut tout à fait envisager que la diminution de synchronisation aberrante au repos dans une bande spécifique, rende possible de manière plus flexible des éventuelles synchronisations transitoires futures dans cette même bande, voire dans une autre bande.

141

## **5.3 La resynchronisation comme mécanisme expliquant efficacité et effets indésirables**

Ainsi la resynchronisation aurait un effet délétère sur les processus fonctionnels et bénéfiques sur les processus dysfonctionnels comme la dépression.

Les effets délétères sur les processus fonctionnels pourraient s'amoinrir avec le temps à la manière d'un retour vers l'homéostasie.

On peut imaginer la dépression comme une plasticité dysfonctionnelle ayant mené vers un état stable localement. L'ECT pourrait déstabiliser cet état pour faciliter un retour vers l'équilibre homéostatique.

## **5.4 Différence entre synchronisation et connectivité fonctionnelle (en IRM)**

La synchronisation de phase est issue de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires<sup>[381]</sup> tandis que la corrélation (qui est un concept traditionnel de connectivité fonctionnelle) est issue de la théorie des probabilités et des processus stochastiques<sup>[382]</sup>. Ainsi les méthodes de synchronisation ont une approche dynamique (au sens de la mécanique en physique) donc déterministe, mais nécessitent une très grande résolution temporelle.

Les méthodes de connectivité fonctionnelle ont au contraire une approche plus statistique.

À noter que l'expression connectivité fonctionnelle est parfois utilisée en EEG soit par contamination du champ lexical de l'IRMf dont les recherches sont plus nombreuses et plus connues, soit du fait d'utilisation de mesures plus grossières que d'autres comme les mesures de cohérence.

De même, le terme synchronie est parfois utilisé, dans des études d'IRMf hémodynamique à résolution temporelle moyenne, dans son sens plus commun, pour décrire que des régions s'activent en même temps.

Des données ont montré qu'une activation fonctionnelle en IRMf d'une région telle que le thalamus pouvait être corrélée de manière significative à des oscillations synchronisées dans la bande alpha sans pour autant être la source générant le signal EEG<sup>[383,384]</sup>.

## 5.5 Forces et limites

Les premières études de connectivité fonctionnelle utilisaient comme mesure de connectivité fonctionnelle non-pas des mesures de synchronisation de phase, mais la cohérence aussi bien influencé par l'amplitude (puissance) que par la synchronisation. Cette revue systématique est à ma connaissance la première qui collige les données comparant les mesures de synchronisation avant et après l'ECT.

La difficulté de ce travail provient essentiellement de la complexité des méthodes employées et leurs diversités entre les études.

De plus celles-ci ne les détaillent pas en leur sein, mais renvoient vers d'autres des études précédentes qui elles-mêmes renvoient à des études précédentes. La synchronisation étant un type de connectivité fonctionnelle, beaucoup d'études utilisent les termes "connectivité" et "synchronisation" comme synonymes. De plus les études ne précisent pas systématiquement le nom de leur mesure de connectivité/synchronisation. Enfin une même mesure de synchronisation peut avoir plusieurs noms dans la littérature.

Cependant, la seule étude en contexte d'enregistrement EEG lié à un événement (TMS-occipitale) a utilisé la PLV qui semble être le gold standard dans ce type d'étude (source lachaux + van ).

Les 3 des 4 études de repos ont utilisé sensiblement la même mesure ( $dwPLI$ <sup>[248,347,349]</sup> ou  $wPLI$ <sup>[348]</sup>), la dernière a utilisé une mesure (la *LPS*) tentant également de limiter la participation de la phase instantanée génératrice de biais de source commune, ce qui montre un relatif consensus dans le choix de la mesure la plus adaptée, en effet celles-ci sont basées sur une estimation de phase et robuste à la fois aux bruits et aux sources communes. Ces 2 mesures ( $dwPLI$  &  $wPLI$ ) diffèrent simplement par l'estimateur statistique qui corrige un biais lié à la petitesse d'échantillon.

Il semble néanmoins étonnant qu'une même équipe ayant réalisé deux études avec les

mêmes approches ayant un nombre identique d'électrodes, un taux d'échantillonnage identique, une durée totale d'enregistrement et un nombre d'*epoch* identiques avec quasiment le même nombre de participants inférieur à 30 (respectivement 21 et 23) ait fait le choix d'utiliser une mesure différente pour chaque étude, de plus ce choix différent n'est pas expliqué. Il est possible que les 2 mesures aient été réalisées pour au moins une des 2 études et que les auteurs aient choisi de présenter les plus publiables (biais de notification, biais de confirmation, biais de publication potentiels).

Une des principales forces de cette revue est le caractère large de l'équation de recherche. Cependant celle-ci aurait plus être élargie encore en intégrant l'expression "Brain Waves"[Mesh] qui se rapporte au champ d'études des rythmes proche de celui de la synchronisation ou des expressions comme "Nonlinear Dynamics"[Mesh] se référant à la théorie des systèmes dynamiques. (Néanmoins, une recherche réalisée a posteriori avec l'expression "Nonlinear Dynamics"[Mesh] ne donnait que 25 résultats dont 1 seul était en lien avec l'ECT et déjà inclus.)

De plus, cette revue de littérature manque probablement des références du fait de n'avoir inclus que des articles de la base de données MEDLINE. La recherche aurait pu être élargie en utilisant d'autres bases de données, biomédicales telles qu'EMBASE (Excerpta Medica dataBASE) ou d'ingénierie électronique et informatique telle que celle de l'IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers) et/ou en utilisant le moteur de recherche Google Scholar. Une future revue de littérature pourrait être faite en corrigeant ces faiblesses. Une des limites de ce travail est de n'avoir inclus que les études de synchronisation qui sont peu nombreuses et difficiles à interpréter seules.



## 5.6 Perspectives

### 5.6.1 Diminution des effets indésirables, voire augmentation de l'efficacité

Si la diminution des synchronisations alpha (voire bêta) s'avérait effectivement être le mécanisme antidépresseur de l'ECT, il pourrait être envisagé de localiser plus précisément la source de ces modifications puis de cibler les régions concernées par TMS (en induisant une crise ou éventuellement sans induire de crise) avec l'objectif de diminuer la synchronisation alpha ou alpha/bêta dans ces régions précises comme phénotype intermédiaire, en évitant des régions comme le PCC, l'hippocampe ou d'autres régions temporales éventuellement impliquées dans la mémoire.

Ceci pourrait permettre une amélioration clinique sans générer les troubles cognitifs éventuellement liés à l'augmentation des oscillations à basse fréquence.

Il pourrait être envisagé de viser spécifiquement une diminution de la synchronisation alpha afin de limiter les effets indésirables liés à la diminution des oscillations bêta.

De plus ce type d'approches pourraient permettre de valider ces hypothèses.

Il pourrait être envisagé de chercher à dissocier les effets excitateurs sur la puissance (en delta) et sur la synchronisation (en thêta).

Il pourrait également être envisagé de tenter des modifications de synchronisation ciblés uniquement sur thêta (augmentation) et alpha (diminution) sans toucher aux autres bandes.

Dans sa revue de 2013 Leuchter, déjà citée en partie 2.4.4 proposait comme voie de recherche pour améliorer l'efficacité de la rTMS dans la dépression outre un meilleur ciblage des zones d'intérêt :

- un élargissement du champs de stimulation
- viser certaines bandes de fréquence en particulier (alpha par exemple)
- adapter la fréquence à celle individuelle du patient
- adapter le forme de l'onde de stimulation

Il pourrait être également envisagé que la fréquence exacte de stimulation soit adaptée à une mesure EEG réalisée juste avant la séance, ou juste avant la première séance de la semaine. Cela pourrait également permettre de justifier la réalisation de multiples EEG au cours de la cure, permettant d'acquérir plus de données, de suivre l'évolution des mesures au cours des séances et de les corrélérer à l'évolution des symptômes/signes cliniques. Ainsi la fréquence de stimulation pourrait varier au cours de la cure.

Une voie de recherche intéressante également dans le champs de la rTMS qui pourrait également être prometteuse est la stimulation (magnétique) en bouffée thêta intermittente (*intermittent Theta Burst Stimulation, iTBS*) qui a montré être plus efficace pour réaliser de la LTP<sup>[385,386]</sup>, plus rapide pour traiter la dépression (de l'ordre de 3 à 6 minutes, contre 20 à 40 minutes en rTMS classique) sans perte d'efficacité<sup>[387,388]</sup>. De même il a été montré chez des patients épileptiques que la *iTBS* pouvait entraîner des crises<sup>[389]</sup>.

Une modification des paramètres classiques de *iTBS* pourrait être envisagée avec pour objectif de déclencher une crise, ce qui est habituellement redouté en rTMS.

Encore plus compliqué, mais potentiellement envisageable, la fréquence de stimulation pourrait varier au cours de la même séance.

Au cours de la cure ou au cours de la séance, on peut imaginer par exemple un ralentissement progressif de la fréquence de stimulation avec des trains de stimulation d'excitation à 100 Hz (ou plus ?), séparées de pauses plus ou moins longues à une fréquence générale débutant par exemple en alpha (10 Hz) et se terminant en thêta (5 Hz). Tout ceci restant tout à fait spéculatif.

Enfin, on pourrait également envisager de tenter de cibler une diminution du temps de latence avant l'induction des ondes lentes.

## 5.6.2 Futures recherches

### *5.6.2.1 D'autres revues de littératures pourraient être envisagées :*

#### 5.6.2.1.1 Synchronisation & troubles répondant rapidement à l'ECT

Premièrement une revue centrée sur les anomalies de synchronisation neurale dans les troubles répondant le plus vite à l'ECT, le syndrome catatonique, la dépression à caractéristique psychotique et surtout le trouble bipolaire dont la littérature est probablement plus riche.

#### 5.6.2.1.2 Connectivité fonctionnelle EEG en général

Deuxièmement une revue s'intéressant également à la connectivité fonctionnelle au sens large en EEG en incluant également les mesures de corrélation d'enveloppe de puissance et de cohérence pour permettre une interprétation plus globale de la littérature.

#### 5.6.2.1.3 Connectivité fonctionnelle en EEG et IRMf (BOLD)

Cette revue pourrait également être élargie encore en incluant les mesures de puissance ou la connectivité fonctionnelle en IRMf dont on peut questionner que certaines mesures seraient des éventuellement des indicateurs de substitution de la synchronisation.

Dans ce cas le travail pourrait commencer par chercher des éléments de divergences entre la littérature avant/après traitement en EEG et en IRM BOLD, puis décortiquer les différentes mesures utilisée en IRMf et approches d'analyse afin de déterminer lesquelles d'une part constituent un meilleur indicateur de substitution de synchronisation neurale d'un point de vue théorique et d'autre part permettent la meilleure résolution temporelle, d'un point de vue technique et pratique.

### *5.6.2.2 Recherche clinique en imagerie fonctionnelle*

Concernant les recherches expérimentales futures en vue d'obtenir des données originales:

#### 5.6.2.2.1 Propositions des auteurs

Hill et al.<sup>[349]</sup>, pour permettre d'obtenir plus de différence statistiquement significatives à la fois entre les patients et les contrôles avant traitement, entre les patients avant et après, ou entre d'éventuels sous-groupe ne recevant pas le même traitement, ou entre les répondeurs et les non-répondeurs, des échantillons plus homogènes et plus grands seront nécessaires avec éventuellement des approches multimodales combinant plusieurs techniques d'imagerie (EEG, MEG, IRMf).

On peut ajouter qu'il est possible de supposer que ce serait surtout la diminution de la synchronisation entre le PCC et les régions temporales (en particulier le lobe temporal latéral) qui serait impliqué dans les troubles cognitifs aigus et subaigus liés à l'ECT voire à des troubles mnésiques autobiographiques, pouvant durer un peu plus longtemps.

Pour tester l'hypothèse de Takamiya et al. il pourrait être intéressant d'envisager une étude basée sur des hypothèses avec des régions d'intérêts fixées à l'avance telles que les PCC gauche et droits et le LTL gauche et droit, les hippocampes et d'autres régions impliquées dans la mémoire autobiographique avec une approche en localisation de source (comme Takamiya et al.) sur un EEG haute densité (comme Hill et al.).

148

Le fait que l'augmentation de synchronisation thêta soit centrée sur le PCC qui fait partie du DMN fait suggérer à Takamiya et al.<sup>[347]</sup> de centrer les futures études sur le DMN.

#### 5.6.2.2.2 L'EEG comme méthode de prédilection

Comme souligné par Uhlhaas (& Singer) d'une part (partie 3.4.1) et Leuchter) d'autre part (partie 3.4.2, l'enregistrement EEG apparaît être à la fois adapté et accessible pour réaliser les futures recherches. Comme proposé par Hill et al., les enregistrements pourraient éventuellement être comparés avec les IRM de routine pour avoir quand même une approche multimodale.

Afin de corriger les défauts méthodologiques des études antérieures, le point le plus important sera de réaliser des études contrôlées. Il apparaît également fondamental

d'envisager de réaliser des EEG pendant le cours de l'ECT par exemple la veille d'une première séance d'une semaine au milieu de la cure, puis de réaliser des évaluations EEG, cliniques et cognitives à plusieurs temps après la fin de la cure par exemple à 1 mois, 3 mois et 6 mois pour les évaluations de la dépression et à 6 mois et plus pour les effets indésirables cognitifs et avec EEG, afin de comparer l'évolution des différentes bandes avec chaque la dépression qui continue de s'améliorer alors que les troubles cognitifs régressent.

Les futures recherches pourraient utiliser de l'EEG haute densité avec des méthodes de localisation de source, ce qui n'a été fait que dans une seule étude laquelle n'utilisait que 19 électrodes. Des analyses statistiques pourraient être basées sur le réseau (Network-Based Statistics). Pour étayer l'hypothèse de recherche de cette thèse, des analyses futures pourraient d'une part être pilotées uniquement par les données (*data-driven*) et mettre à profit un maximum de données brutes collectées à partir d'un EEG haute densité. D'autre part elles pourraient être par des hypothèses (*hypothesis-driven*), ne présupposant pas nécessairement un rôle prépondérant de l'hippocampe et ainsi être centrées sur de nombreuses régions d'intérêt distribuées dans de larges réseaux et incluant des réseaux impliqués dans la dépression, y compris des régions limbiques et du réseau du mode par défaut (DMN), et si possible des régions profondes comme les ganglions de la base et le thalamus.

Avoir une cohorte suffisamment grande pour pouvoir classer les répondeurs en 2 groupes (répondeurs rapides en 4 séances ; répondeurs non-rapides en 5 séances ou plus) ou 3 groupes (répondeurs ultra-rapides en 2 séances ; répondeurs rapides ; répondeurs non-rapides) permettrait de mieux comprendre les mécanismes liés à une réponse rapide notamment en réalisant des EEG à plusieurs reprises après 2 séances, 4 séances et 8 séances par exemple. Ceci permettrait en plus de mieux comprendre le mécanisme spécifique de la rapidité de réponse.

Enfin on pourrait envisager de comparer les enregistrements EEG à des données cliniques objectives comme l'actigraphie, la fluence verbale ou des échelles validées de ralentissement psychomoteur ou de mélancolie (Sydney Melancholia Prototype Index) voire la prosodie évaluée par deep learning.

Les enregistrements EEG souffrent de mal explorer les zones profondes du cerveau, comme les zones sous-corticales, en particulier le thalamus, les ganglions de la base et les structures limbiques. Les modélisations de source les plus précises possibles, utilisant éventuellement un modèle de crâne réalisé par IRM, associées à des analyses en réseaux en étant couplées à des mesures spécifiques de symptômes (moteurs, anhédonie, émotions négatives & douleur psychique, classiquement dite '*morale*') pourraient permettre d'élucider plus en détail les réseaux impliqués dans la genèse des différents sous-types de symptômes dépressifs. Ce type d'approche pourrait à terme permettre d'optimiser les localisations de stimulations avec une perspective de médecine personnalisée.

150

L'EEG étant beaucoup plus répandu en neurologie et les données de recherche clinique plus nombreuses, les résultats des futures recherches devraient être interprétés en intégrant état de l'art de la synchronisation des troubles neurologiques comme d'une part parkinson, notamment pour le au ralentissement psychomoteur typique de la dépression notamment mélancolique et d'autre part les troubles (neuro-)cognitifs en général.

Le recueillement du consentement serait un point cependant compliqué du fait que cet examen n'est pas utilisé en routine clinique pour l'ECT. L'éventuel faible niveau de coopération des patients potentiellement concernés pourrait conduire à l'utilisation d'une prémédication sédatrice pour permettre un déroulement adéquat de l'examen ce qui serait questionnant sur le plan éthique. Néanmoins, si l'effet recherché est avant tout une anxiolyse et un effet anti-agitation tout en maintenant le niveau de vigilance normal, une

posologie adaptée de la prémédication et un consentement du patient à celle-ci pourraient au moins partiellement amender ce questionnaire.

## 6 Conclusion

---

L'ECT est le traitement le plus efficace et le plus rapidement efficace des épisodes de troubles de l'humeur unipolaire et bipolaire, ainsi que du syndrome catatonique. Il est d'autant plus efficace dans certaines indications particulièrement critiques. Son mécanisme reste mal connu. De nombreux mécanismes ont été proposés, des plus farfelues aux plus sérieux, des plus psychologisants aux plus physiopathologiques, des plus réductionnistes aux plus intégratifs. Si un mécanisme neuroplastique basé essentiellement sur de la neurotrophicité et de la neurogenèse paraît séduisant, il ne peut expliquer à lui seul la rapidité d'efficacité chez certains patients et ne peut donc être le seul mécanisme d'action de l'ECT. Cette revue cherchait à explorer une hypothèse alternative non-exclusive basée sur le concept de synchronisation neurale issu des travaux de Singer sur l'intégration sensorielle dans le cortex visuel du chat et popularisé par Francisco Varela et son équipe comme mécanisme d'intégration à petite comme à plus grande échelle. Le fait qu'une très grande quantité de neurones corticaux déchargent en même temps et à fréquence élevée lors d'une crise généralisée laisse penser que la synchronisation neurale postcritique pourrait être réinitialisée ou significativement altérée et mener à une éventuelle resynchronisation fonctionnelle entre les réseaux concernés.

Cette revue met en évidence que les données estimant la synchronisation avant et après ECT apparaissent peu nombreuses et de faible niveau de preuve scientifique.

Les données de synchronisation de cette revue systématique sont à la fois convergentes avec les données de puissance spectrale de cette revue et avec le reste de la littérature en ce qui concerne la puissance spectrale et la connectivité par cohérence spectrale. Toutes les données orientent vers un ralentissement généralisé de l'EEG en amplitude et en synchronisation de phase, avec une augmentation des oscillations dans les bandes delta et thêta et une diminution dans les bandes alpha bêta gamma. Les données dans la



bande gamma sont les plus fragiles de la littérature et de cette revue.

Les données concernant l'augmentation des oscillations delta et thêta ont été mises en lien avec le mécanisme général de l'ECT. Les données concernant la diminution de synchronisation des bandes alpha (voire bêta) ont été mises en lien avec le mécanisme antidépresseur. Les données concernant la diminution de puissance et de synchronisation en bande bêta ont été mise en lien avec les troubles cognitifs potentiellement en lien avec certaines régions précises qui ne peuvent actuellement être localisées précisément, mais qui pourraient être liées au Cortex Cingulaire Postérieur et aux régions temporales dont l'hippocampe, particulièrement à gauche.

Les modifications exactes de synchronisation et plus particulièrement leurs localisations restent très mal connues. Le mécanisme par lequel l'ECT modifierait les régimes de puissance et de synchronisation qui a été proposé reste spéculatif.

Le mécanisme de l'ECT reste donc incertain. L'hypothèse suggérée reste la plus plausible pour expliquer les effets indésirables à court terme et les répondeurs ultra-rapides. Néanmoins cette hypothèse est moins construite que celle évoquant une neurogenèse hippocampique.

Les recherches devront se poursuivre afin d'espérer pouvoir concevoir un traitement aussi rapidement efficace que l'ECT avec moins d'effets indésirables. L'EEG apparait comme une technique de prédilection pour ces recherches futures.

# 7 Références bibliographiques

---

1. Faedda GL, Becker I, Baroni A, Tondo L, Aspland E, et al. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. *J Affect Disord* 2010.
2. Charpeaud et al. Usage de l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie. *EM-Consulte* 2016. <https://www.em-consulte.com/article/1069324/usage-de-l-electroconvulsivothérapie-en-psychiatrie>
3. Fink M. The seizure, not electricity, is essential in convulsive therapy: the flurothyl experience. *J ECT* 2014.
4. Cooper K, Fink M. The chemical induction of seizures in psychiatric therapy: were flurothyl (indoklon) and pentylenetetrazol (metrazol) abandoned prematurely? *J Clin Psychopharmacol* 2014.
5. Li Q, Liu S, Guo M, Yang C-X, Xu Y. The Principles of Electroconvulsive Therapy Based on Correlations of Schizophrenia and Epilepsy: A View From Brain Networks. *Front Neurol* 2019.
6. Couesnon V. L'électroconvulsivothérapie est-elle un traitement de choc? 2020. <https://pepitem.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-13459>
7. Daaboul J, Amad A. L'électroconvulsivothérapie en psychiatrie et neurologie. *Pratique Neurologique - FMC* 2019.
8. Shorter E, Healy D. *Shock Therapy - A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*. USA: Rutgers University Press; 2007. <https://www.rutgersuniversitypress.org/shock-therapy/9780813560526/>
9. Caire M. *Soigner les fous: Histoire des traitements médicaux en psychiatrie*. Paris: Nouveau Monde Éditions; 2019. <https://www.nouveau-monde.net/catalogue/soigner-les-fous/>
10. Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsychiatry and the Future of Psychiatry and Neurology. *AJP* 2002.
11. Magne H. Psychiatrie, neurologie : faut-il revenir à la neuropsychiatrie ? *L'Encéphale* 2019.
12. Sienaert P. Based on a True Story? The Portrayal of ECT in International Movies and Television Programs. *Brain Stimul* 2016.
13. McDonald A, Walter G. The portrayal of ECT in American movies. *J ECT* 2001.
14. McCall WV, Andrade C, Sienaert P. Searching for the mechanism(s) of ECT's therapeutic effect. *J ECT* 2014.
15. O'Brien. The effective agent in electroconvulsive therapy: Convulsion or coma? *Medical Hypotheses* 1989.
16. Blease CR. Electroconvulsive therapy, the placebo effect and informed consent. *Journal of Medical Ethics* 2013.
17. Friedberg J. Shock treatment, brain damage, and memory loss: a neurological perspective. *Am J Psychiatry* 1977.
18. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004.
19. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT* 2003.
20. Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 1994.
21. Jolly AJ, Singh SM. Does electroconvulsive therapy cause brain damage: An update. *Indian Journal of Psychiatry* 2020.
22. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, Resor SR. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry* 1983.
23. Peterchev AV, Rosa MA, Deng Z-D, Prudic J, Lisanby Sarah H. ECT Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. *J ECT* 2010.
24. Andrade C, Shah N, Tharyan P, Reddy MS, Thirunavukarasu M, et al. Position statement and guidelines on unmodified electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry* 2012.
25. BENNETT AE. PREVENTING TRAUMATIC COMPLICATIONS IN CONVULSIVE SHOCK THERAPY BY CURARE. *Journal of the American Medical Association* 1940.
26. Mirzakhani H, Welch C, Eikermann M, Nozari A. Neuromuscular blocking agents for

- electroconvulsive therapy: A systematic review. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2011.
27. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2019.
  28. Dowman J, Patel A, Rajput K. Electroconvulsive therapy: attitudes and misconceptions. *J ECT* 2005.
  29. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive Therapy Part II: A Biopsychosocial Perspective. *J Psychiatr Pract* 2009.
  30. Coffey MJ, Cooper JJ. Therapeutic Uses of Seizures in Neuropsychiatry. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2019.
  31. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am* 2016.
  32. Cristancho MA, Alici Y, Augoustides JG, O'Reardon JP. Uncommon but serious complications associated with electroconvulsive therapy: recognition and management for the clinician. *Curr Psychiatry Rep* 2008.
  33. Bjørnshauge D, Hjerrild S, Videbech P. Electroconvulsive Therapy Practice in the Kingdom of Denmark: A Nationwide Register- and Questionnaire-Based Study. *J ECT* 2019.
  34. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017.
  35. Vakil E, Grunhaus L, Nagar I, Ben-Chaim E, Dolberg OT, et al. The effect of electroconvulsive therapy (ECT) on implicit memory: skill learning and perceptual priming in patients with major depression. *Neuropsychologia* 2000.
  36. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010.
  37. Sackeim HA. Memory and ECT: From Polarization to Reconciliation. *The Journal of ECT* 2000.
  38. King MJ, MacDougall AG, Ferris SM, Levine B, MacQueen GM, et al. A review of factors that moderate autobiographical memory performance in patients with major depressive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010.
  39. Squire LR, Slater PC. Electroconvulsive therapy and complaints of memory dysfunction: a prospective three-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 1983.
  40. Convulsive Therapy: Theory and Practice. By M. Fink. (Pp. 308; illustrated; 6.95 pb). Glide Publications: San Francisco. 1976. *Psychological Medicine* 1979.
  41. Sackeim HA. Autobiographical Memory and ECT: Don't Throw Out the Baby. *J ECT* 2014.
  42. Fraser LM, O'Carroll RE, Ebmeier KP. The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review. *J ECT* 2008.
  43. Fink M. Complaints of loss of personal memories after electroconvulsive therapy: evidence of a somatoform disorder? *Psychosomatics* 2007.
  44. Sigström R, Nordenskjöld A, Juréus A, Clements C, Joas E, et al. Long-term subjective memory after electroconvulsive therapy. *BJPsych Open* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176828/>
  45. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, FFP. RFE - Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie - ANAES. 1997. <https://sfar.org/indications-et-modalites-de-lelectroconvulsivothérapie/>
  46. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018.
  47. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015.
  48. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016.
  49. Nielsen RM, Olsen KS, Lauritsen AO, Boesen HC. Electroconvulsive therapy as a treatment for protracted refractory delirium in the intensive care unit--five cases and a review. *J Crit Care* 2014.
  50. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, McCall WV. When All Else Fails: The Use of Electroconvulsive Therapy for Conditions Other than

- Major Depressive Episode. *Psychiatr Clin North Am* 2018.
51. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 2016.
52. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* 2016.
53. Kellner CH, Greenberg RM, Murrough JW, Bryson EO, Briggs MC, et al. ECT in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2012.
54. Sackeim HA. Modern Electroconvulsive Therapy: Vastly Improved yet Greatly Underused. *JAMA Psychiatry* 2017.
55. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003.
56. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry* 2010.
57. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015.
58. van Diermen L, van den Aamele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2018.
59. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006.
60. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018.
61. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012.
62. Fink M, Rush AJ, Knapp R, Rasmussen K, Mueller M, et al. DSM melancholic features are unreliable predictors of ECT response: a CORE publication. *J ECT* 2007.
63. Rasmussen KG. Electroconvulsive therapy and melancholia: review of the literature and suggestions for further study. *J ECT* 2011.
64. Klein DF. Endogenomorphic Depression: A Conceptual and Terminological Revision. *Archives of General Psychiatry* 1974.
65. Hobson RF. PROGNOSTIC FACTORS IN ELECTRIC CONVULSIVE THERAPY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953.
66. Mendels J. Electroconvulsive Therapy and Depression: I. the Prognostic Significance of Clinical Factors. *The British Journal of Psychiatry* 1965.
67. Mendels J. ELECTROCONVULSIVE THERAPY AND DEPRESSION. II. SIGNIFICANCE OF ENDOGENOUS AND REACTIVE SYNDROMES. *Br J Psychiatry* 1965.
68. Carney MW, Roth M, Garside RF. THE DIAGNOSIS OF DEPRESSIVE SYNDROMES AND THE PREDICTION OF E.C.T. RESPONSE. *Br J Psychiatry* 1965.
69. Carney MW, Sheffield BF. Depression and Newcastle scales. Their relationship to Hamilton's scale. *Br J Psychiatry* 1972.
70. Andrade C, Gangadhar BN, Swaminath G, Channabasavanna SM. Predicting the Outcome of Endogenous Depression Following Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther* 1988.
71. Bech P, Gjerris A, Andersen J, Bøjholm S, Kramp P, et al. The Melancholia Scale and the Newcastle Scales. Item-combinations and inter-observer reliability. *Br J Psychiatry* 1983.
72. Fullerton DT, Wenzel FJ, Lohrenz FN, Fahs H. Circadian Rhythm of Adrenal Cortical Activity in Depression: I. A Comparison of Depressed Patients With Normal Subjects. *Archives of General Psychiatry* 1968.
73. Fullerton DT, Wenzel FJ, Lohrenz FN, Fahs H. Circadian rhythm of adrenal cortical activity in depression. II. A comparison of types in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1968.
74. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 2018.
75. Brown WA, Shuey I. Response to dexamethasone and subtype of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980.

76. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997.
77. Albala AA, Greden JF, Tarika J, Carroll BJ. Changes in serial dexamethasone suppression tests among unipolar depressive receiving electroconvulsive treatment. *Biol Psychiatry* 1981.
78. Papakostas Y, Fink M, Lee J, Irwin P, Johnson L. Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome with ECT. *Psychiatry Res* 1981.
79. Dratcu L, Calil HM. The dexamethasone suppression test: its relationship to diagnoses, severity of depression and response to treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989.
80. Condren RM, Thakore JH. Cushing's disease and melancholia. *Stress* 2001.
81. Mokhtari M, Arfken C, Boutros N. The DEX/CRH test for major depression: a potentially useful diagnostic test. *Psychiatry Res* 2013.
82. Yuuki N, Ida I, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, et al. HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand* 2005.
83. Coffey CE, McCall WV, Hoelscher TJ, Carroll BJ, Hinkle PE, et al. Effects of ECT on Polysomnographic Sleep: A Prospective Investigation. *Convuls Ther* 1988.
84. Hickie I, Parsonage B, Parker G. Prediction of response to electroconvulsive therapy. Preliminary validation of a sign-based typology of depression. *Br J Psychiatry* 1990.
85. Parker G, Brotchie H. Psychomotor change as a feature of depressive disorders: an historical overview. *Aust N Z J Psychiatry* 1992.
86. Rush AJ, Weissenburger JE. Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994.
87. Hickie I, Mason C, Parker G, Brodaty H. Prediction of ECT Response: Validation of a Refined Sign-Based (CORE) System for Defining Melancholia. *The British Journal of Psychiatry* 1996.
88. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000.
89. Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Parker G, Hickie I, Wilhelm K, et al. Depressive psychomotor disturbance, cortisol, and dexamethasone. *Biol Psychiatry* 1996.
90. Parker G, Fink M, Shorter E, Taylor MA, Akiskal H, et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry* 2010.
91. Brown WA. Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007.
92. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996.
93. Parker G, McCraw S, Hadzi-Pavlovic D, Hong M, Barrett M. Bipolar depression: prototypically melancholic in its clinical features. *J Affect Disord* 2013.
94. Parker G, McCraw S, Blanch B, Hadzi-Pavlovic D, Synnott H, et al. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord* 2013.
95. Parker G, McCraw S, Hadzi-Pavlovic D. The utility of a classificatory decision tree approach to assist clinical differentiation of melancholic and non-melancholic depression. *Journal of Affective Disorders* 2015.
96. Parker G, Tavella G, Hadzi-Pavlovic D. Identifying and differentiating melancholic depression in a non-clinical sample. *Journal of Affective Disorders* 2019.
97. Parker G, Spoelma MJ. Melancholia defined with the precision of a machine. *J Affect Disord* 2021.
98. Parker G, Bassett D, Outhred T, Morris G, Hamilton A, et al. Defining melancholia: A core mood disorder. *Bipolar Disord* 2017.
99. Fink M. To define melancholia, follow the path of catatonia. *Bipolar Disord* 2017.
100. Taylor MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Disord* 2008.
101. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* 2012.
102. AESP. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie (3e édition). Presses universitaires François-Rabelais <https://pufr-editions.fr/produit/referentiel-de-psychiatrie-et-addictologie-3e-edition-conforme-au-nouveau-programme/>
103. Gressier F, Rotenberg S, Cazas O, Hardy P. Postpartum electroconvulsive therapy: a systematic review and case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2015.

104. Leroy A, Naudet F, Vaiva G, Francis A, Thomas P, et al. Is electroconvulsive therapy an evidence-based treatment for catatonia? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
105. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. *Front Psychiatry* 2014.
106. Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, Cooper JJ. *Electroconvulsive Therapy for Patients with Catatonia: Current Perspectives*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020.
107. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry* 2005.
108. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004.
109. Kho KH, Blansjaar BA, Vothknecht S, Cornelissen NMP, Koomen E, et al. A study into predictors for the speed of response to electroconvulsive therapy. *J ECT* 2004.
110. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2001.
111. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2009.
112. Agarkar S, Hurt SW, Young RC. Speed of antidepressant response to electroconvulsive therapy in bipolar disorder vs. major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2018.
113. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001.
114. Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012.
115. Petrides G, Divadeenam KM, Bush G, Francis A. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry* 1997.
116. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013.
117. Fink M. Clinical practice to change with divorce of catatonia and schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013.
118. Grover S, Chakrabarti S, Ghormode D, Agarwal M, Sharma A, et al. Catatonia in inpatients with psychiatric disorders: A comparison of schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res* 2015.
119. Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004.
120. Goes FS, Sadler B, Toolan J, Zamoiski RD, Mondimore FM, et al. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord* 2007.
121. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, et al. Subthreshold Hypomanic Symptoms in Progression From Unipolar Major Depression to Bipolar Disorder. *AJP* 2011.
122. Souery D, Zaninotto L, Calati R, Linotte S, Mendlewicz J, et al. Depression across mood disorders: review and analysis in a clinical sample. *Compr Psychiatry* 2012.
123. Leonpacher AK, Liebers D, Pirooznia M, Jancic D, MacKinnon DF, et al. Distinguishing bipolar from unipolar depression: the importance of clinical symptoms and illness features. *Psychol Med* 2015.
124. Sharma V, Doobay M, Baczynski C. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord* 2017.
125. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord* 2000.
126. Kellner CH, Tobias KG, Jakubowski LM, Ali Z, Istafanous RM. Electroconvulsive therapy for an urgent social indication. *J ECT* 2009.
127. Keisling R. Successful treatment of an unidentified patient with one ECT. *Am J Psychiatry* 1984.
128. Rich CL. Recovery from depression after one ECT. *Am J Psychiatry* 1984.
129. Sackeim HA. Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994.

130. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999.
131. Swartz CM. A mechanism of seizure induction by electricity and its clinical implications. *J ECT* 2014.
132. Singh A, Kar SK. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017.
133. Krystal AD, Weiner RD, Coffey CE. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1995.
134. Quiles C, Micoulaud-Franchi J-A. Chapitre 7 - Électroconvulsivothérapie. In: Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud-Franchi J-A, éditeurs. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie*. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 133-64. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294740862000071>
135. Micoulaud-Franchi J-A, Quilès C, Cermolacce M, Belzeaux R, Adida M, et al. [Electroconvulsive therapy and level of evidence: From causality to dose-effect relationship]. *Encephale* 2016.
136. Minelli A, Abate M, Zampieri E, Gainelli G, Trabucchi L, et al. Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response. *J ECT* 2016.
137. Perera TD, Luber B, Nobler MS, Prudic J, Anderson C, et al. Seizure expression during electroconvulsive therapy: relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology* 2004.
138. Kranaster L, Plum P, Hoyer C, Sartorius A, Ullrich H. Burst suppression: a more valid marker of postictal central inhibition? *J ECT* 2013.
139. Green AR, Vincent ND. The effect of repeated electroconvulsive shock on GABA synthesis and release in regions of rat brain. *Br J Pharmacol* 1987.
140. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003.
141. Bolwig TG, Woldbye DP, Mikkelsen JD. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: a possible role of neuropeptide Y (NPY). *J ECT* 1999.
142. Mathé AA. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *J ECT* 1999.
143. Nikisch G, Mathé AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry* 2008.
144. Tollefson GD. The amobarbital interview in the differential diagnosis of catatonia. *Psychosomatics* 1982.
145. Gershon A, Shorter E. How amytal changed psychopharmacy: off-label uses of sodium amytal (1920-40). *Hist Psychiatry* 2019.
146. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996.
147. Thomas P, Rasclé C, Mastain B, Maron M, Vaiva G. Test for Catatonia with zolpidem. *The Lancet* 1997.
148. Abbott CC, Gallegos P, Rediske N, Lemke NT, Quinn DK. A Review of Longitudinal Electroconvulsive Therapy: Neuroimaging Investigations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014.
149. Farzan F, Boutros NN, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. What does the electroencephalogram tell us about the mechanisms of action of ECT in major depressive disorders? *J ECT* 2014.
150. Folkerts. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. 1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8739401/>
151. Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, et al. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996.
152. McCormick LM, Yamada T, Yeh M, Brumm MC, Thatcher RW. Antipsychotic effect of electroconvulsive therapy is related to normalization of subgenual cingulate theta activity in psychotic depression. *J Psychiatr Res* 2009.
153. Zhao L, Jiang Y, Zhang H. Effects of modified electroconvulsive therapy on the electroencephalogram of schizophrenia patients. *Springerplus* 2016.
154. Farzan F, Atluri S, Mei Y, Moreno S, Levinson AJ, et al. Brain temporal complexity in explaining the therapeutic and cognitive effects of seizure therapy. *Brain* 2017.
155. Tsoukalas I. How does ECT work? A new explanatory model and suggestions for non-convulsive applications. *Med Hypotheses* 2020.

156. Rosenquist PB, Miller B, Pillai A. The antipsychotic effects of ECT: a review of possible mechanisms. *J ECT* 2014.
157. Baldinger P, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, et al. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014.
158. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Zis AP, Stoessl AJ, et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT(2) receptors in major depression. *Br J Psychiatry* 2010.
159. Sertraline-induced desensitization of the serotonin 5HT-2 receptor transmembrane signaling system - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2550988/>
160. Attar-Lévy D, Martinot JL, Blin J, Dao-Castellana MH, Crouzel C, et al. The cortical serotonin2 receptors studied with positron-emission tomography and [18F]-setoperone during depressive illness and antidepressant treatment with clomipramine. *Biol Psychiatry* 1999.
161. Yatham LN, Liddle PF, Dennie J, Shiah IS, Adam MJ, et al. Decrease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. *Arch Gen Psychiatry* 1999.
162. Nomikos GG, Zis AP, Damsma G, Fibiger HC. Electroconvulsive shock produces large increases in interstitial concentrations of dopamine in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Neuropsychopharmacology* 1991.
163. ECS-induced dopamine release: effects of electrode placement, anticonvulsant treatment, and stimulus intensity - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8399807/>
164. Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC, Sokoloff P. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* 2000.
165. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, et al. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D<sub>2</sub> receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *J Clin Psychiatry* 2010.
166. West CHK, Weiss JM. Effects of chronic antidepressant drug administration and electroconvulsive shock on activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmentum. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011.
167. Landau AM, Chakravarty MM, Clark CM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology* 2011.
168. Tsen P, El Mansari M, Blier P. Effects of repeated electroconvulsive shocks on catecholamine systems: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse* 2013.
169. Zarrindast M-R, Sahebgharani M, Burnham WM. The effect of electroconvulsive shock seizures on behaviour induced by dopaminergic agonists and on immobility in the Porsolt test. *European Neuropsychopharmacology* 2004.
170. Jonckheere Ruiz de Larrinaga J. Bases moléculaires et cellulaires des effets antidépresseurs de l'électro-convulsivothérapie (ECT). 2017. <https://www.theses.fr/2017GREAV023>
171. Duthie AC, Perrin JS, Bennett DM, Currie J, Reid IC. Anticonvulsant Mechanisms of Electroconvulsive Therapy and Relation to Therapeutic Efficacy. *J ECT* 2015.
172. Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS, Bumb JM, Leweke FM, et al. Electroconvulsive therapy enhances endocannabinoids in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: a preliminary prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017.
173. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007.
174. Fink M, Ottosson JO. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. *Psychiatry Res* 1980.
175. Sattin A. The role of TRH and related peptides in the mechanism of action of ECT. *J ECT* 1999.
176. McCall WV, Weiner RD, Carroll BJ, Shelp FE, Ritchie JC, et al. Serum prolactin, electrode placement, and the convulsive threshold during ECT. *Convuls Ther* 1996.
177. Devanand DP, Sackeim HA, Lo ES, Cooper T, Huttinot G, et al. Serial dexamethasone suppression tests and plasma dexamethasone levels. Effects of clinical response to electroconvulsive therapy in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991.
178. Vukadin M, Birkenhäger TK, Wierdsma AI, Groenland THN, van den Broek WW. Post-dexamethasone cortisol as a predictor for the efficacy of electroconvulsive therapy in depressed inpatients. *J Psychiatr Res* 2011.
179. Haskett RF. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. *J ECT* 2014.



180. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega Á, Rojas M, et al. Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. *Adv Pharmacol Sci* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335777/>
181. Yrondi A, Sporer M, Péran P, Schmitt L, Arbus C, et al. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimul* 2018.
182. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
183. 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.
184. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999.
185. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolution of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci* 2017.
186. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017.
187. de Jong JOZ, Arts B, Boks MP, Sienaert P, van den Hove DLA, et al. Epigenetic effects of electroconvulsive seizures. *J ECT* 2014.
188. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone Modifications at Gene Promoter Regions in Rat Hippocampus after Acute and Chronic Electroconvulsive Seizures. *J Neurosci* 2004.
189. Jun H, Mohammed Qasim Hussaini S, Cho CH, Welby J, Jang M-H. Gadd45b Mediates Electroconvulsive Shock Induced Proliferation of Hippocampal Neural Stem Cells. *Brain Stimul* 2015.
190. Ma DK, Jang M-H, Guo JU, Kitabatake Y, Chang M-L, et al. Neuronal activity-induced Gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis. *Science* 2009.
191. Park HG, Yu HS, Park S, Ahn YM, Kim YS, et al. Repeated treatment with electroconvulsive seizures induces HDAC2 expression and down-regulation of NMDA receptor-related genes through histone deacetylation in the rat frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014.
192. Pusalkar M, Ghosh S, Jaggar M, Husain BFA, Galande S, et al. Acute and Chronic Electroconvulsive Seizures (ECS) Differentially Regulate the Expression of Epigenetic Machinery in the Adult Rat Hippocampus. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2016. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw040>
193. Dyrvig M, Christiansen SH, Woldbye DPD, Lichota J. Temporal gene expression profile after acute electroconvulsive stimulation in the rat. *Gene* 2014.
194. Jang S-S, Royston SE, Lee G, Wang S, Chung HJ. Seizure-Induced Regulations of Amyloid- $\beta$ , STEP61, and STEP61 Substrates Involved in Hippocampal Synaptic Plasticity. *Neural Plast* 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835651/>
195. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003.
196. Luan S, Zhou B, Wu Q, Wan H, Li H. Brain-derived neurotrophic factor blood levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr* 2020.
197. Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM, Holiga S, Schoenknecht P, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Systematic Review and Meta-Analyses of the Preclinical and Clinical Literature. *PLoS One* 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631320/>
198. van Zutphen EM, Rhebergen D, van Exel E, Oudega ML, Bouckaert F, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of electroconvulsive therapy outcome. *Transl Psychiatry* 2019.
199. Taliáz D, Nagaraj V, Haramati S, Chen A, Zangen A. Altered brain-derived neurotrophic factor expression in the ventral tegmental area, but not in the hippocampus, is essential for antidepressant-like effects of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2013.
200. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, et al. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003.
201. Minelli A, Zanardini R, Abate M, Bortolomasi M, Gennarelli M, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment

- resistant depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011.
202. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2014.
203. Ryan KM, McLoughlin DM. Vascular endothelial growth factor plasma levels in depression and following electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
204. Kranaster L, Blennow K, Zetterberg H, Sartorius A. Reduced vascular endothelial growth factor levels in the cerebrospinal fluid in patients with treatment resistant major depression and the effects of electroconvulsive therapy-A pilot study. *J Affect Disord* 2019.
205. Zhang X, Zhang Z, Sha W, Xie C, Xi G, et al. Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression. *Psychiatry Res* 2009.
206. Jaumotte JD, Zigmond MJ. Comparison of GDF5 and GDNF as neuroprotective factors for postnatal dopamine neurons in ventral mesencephalic cultures. *J Neurosci Res* 2014.
207. Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MAU, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol* 2014.
208. Andrade C, Bolwig TG. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. *J ECT* 2014.
209. Hellsten J, Wennström M, Bengzon J, Mohapel P, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry* 2004.
210. Kondratyev A, Sahibzada N, Gale K. Electroconvulsive shock exposure prevents neuronal apoptosis after kainic acid-evoked status epilepticus. *Brain Res Mol Brain Res* 2001.
211. Jeon WJ, Kim SH, Seo MS, Kim Y, Kang UG, et al. Repeated electroconvulsive seizure induces c-Myc down-regulation and Bad inactivation in the rat frontal cortex. *Exp Mol Med* 2008.
212. Ueno M, Sugimoto M, Ohtsubo K, Sakai N, Endo A, et al. The effect of electroconvulsive seizure on survival, neuronal differentiation, and expression of the maturation marker in the adult mouse hippocampus. *J Neurochem* 2019.
213. Kim Y, Seo M-S, Kang U-G, Yoon SC, Ahn Y-M, et al. Activation of Cdk2-pRB-E2F1 cell cycle pathway by repeated electroconvulsive shock in the rat frontal cortex. *Biol Psychiatry* 2005.
214. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000.
215. Ito M, Seki T, Liu J, Nakamura K, Namba T, et al. Effects of repeated electroconvulsive seizure on cell proliferation in the rat hippocampus. *Synapse* 2010.
216. Smitha JSM, Roopa R, Khaleel N, Kutty BM, Andrade C. Images in electroconvulsive therapy: electroconvulsive shocks dose-dependently increase dendritic arborization in the CA1 region of the rat hippocampus. *J ECT* 2014.
217. Zhao C, Warner-Schmidt J, Duman RS, Gage FH. Electroconvulsive Seizure Promotes Spine Maturation in Newborn Dentate Granule Cells in Adult Rat. *Dev Neurobiol* 2012.
218. Hageman I, Nielsen M, Wortwein G, Diemer NH, Jorgensen MB. Electroconvulsive stimulations prevent stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Stress* 2008.
219. Kaastrup Müller H, Orlowski D, Reidies Bjarkam C, Wegener G, Elfving B. Potential roles for Homer1 and Spinophilin in the preventive effect of electroconvulsive seizures on stress-induced CA3c dendritic retraction in the hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015.
220. Maynard KR, Hobbs JW, Rajpurohit SK, Martinowich K. Electroconvulsive seizures influence dendritic spine morphology and BDNF expression in a neuroendocrine model of depression. *Brain Stimul* 2018.
221. Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, Duman RS. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience* 1999.
222. Chen F, Madsen TM, Wegener G, Nyengaard JR. Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009.
223. Nikonenko I, Jourdain P, Alberi S, Toni N, Muller D. Activity-induced changes of spine morphology. *Hippocampus* 2002.
224. Castello-Waldow TP, Weston G, Chenani A, Loewenstein Y, Chen A, et al. Stability of excitatory structural connectivity predicts the probability of CA1 pyramidal neurons to become engram neurons. *bioRxiv* 2019.

225. Geinisman Y. Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. *Cereb Cortex* 2000.
226. Popov VI, Davies HA, Rogachevsky VV, Patrushev IV, Errington ML, et al. Remodelling of synaptic morphology but unchanged synaptic density during late phase long-term potentiation (LTP): a serial section electron micrograph study in the dentate gyrus in the anaesthetised rat. *Neuroscience* 2004.
227. Ganeshina O, Berry RW, Petralia RS, Nicholson DA, Geinisman Y. Differences in the expression of AMPA and NMDA receptors between axospinous perforated and nonperforated synapses are related to the configuration and size of postsynaptic densities. *J Comp Neurol* 2004.
228. Stewart MG, Medvedev NI, Popov VI, Schoepfer R, Davies HA, et al. Chemically induced long-term potentiation increases the number of perforated and complex postsynaptic densities but does not alter dendritic spine volume in CA1 of adult mouse hippocampal slices. *Eur J Neurosci* 2005.
229. Nava N, Chen F, Wegener G, Popoli M, Nyengaard JR. A new efficient method for synaptic vesicle quantification reveals differences between medial prefrontal cortex perforated and nonperforated synapses. *J Comp Neurol* 2014.
230. Fu AK, Ip NY. Regulation of postsynaptic signaling in structural synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology* 2017.
231. Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, et al. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015.
232. Lyden H, Espinoza RT, Pirnia T, Clark K, Joshi SH, et al. Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Transl Psychiatry* 2014.
233. Cano M, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacáin I, Goldberg X, et al. Modulation of Limbic and Prefrontal Connectivity by Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depression: A Preliminary Study. *Brain Stimul* 2016.
234. Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, et al. Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2016.
235. Gbyl K, Videbech P. Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018.
236. Oltedal L, Narr KL, Abbott C, Anand A, Argyelan M, et al. Volume of the Human Hippocampus and Clinical Response Following Electroconvulsive Therapy. *Biol Psychiatry* 2018.
237. Takamiya A, Plitman E, Chung JK, Chakravarty M, Graff-Guerrero A, et al. Acute and long-term effects of electroconvulsive therapy on human dentate gyrus. *Neuropsychopharmacol* 2019.
238. Yamasaki S, Aso T, Miyata J, Sugihara G, Hazama M, et al. Early and late effects of electroconvulsive therapy associated with different temporal lobe structures. *Transl Psychiatry* 2020.
239. Nuninga JO, Mandl RCW, Boks MP, Bakker S, Somers M, et al. Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T. *Mol Psychiatry* 2020.
240. Pignon B, Geoffroy P-A. Effet des saisons sur la sémiologie des troubles bipolaires. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2015.
241. Leuchter AF, Cook IA, Jin Y, Phillips B. The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder. *Front Hum Neurosci* 2013. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00037/full>
242. Gardner WA. A unifying view of coherence in signal processing. *Signal Processing* 1992.
243. Lüchinger R, Michels L, Martin E, Brandeis D. EEG-BOLD correlations during (post-)adolescent brain maturation. *NeuroImage* 2011.
244. Friston KJ. The labile brain. I. Neuronal transients and nonlinear coupling. *Phil Trans R Soc Lond B* 2000.
245. Faure P, Korn H. Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie* 2001.
246. Cerquera A, Vollebregt MA, Arns M. Nonlinear Recurrent Dynamics and Long-Term Nonstationarities in EEG Alpha Cortical Activity: Implications for Choosing Adequate Segment Length in Nonlinear EEG Analyses. *Clin EEG Neurosci* 2018.
247. van Diessen E, Numan T, van Dellen E, van der Kooi AW, Boersma M, et al. Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clin Neurophysiol* 2015.
248. Deng Z-D, McClintock SM, Lisanby SH. Brain network properties in depressed patients receiving

- seizure therapy: A graph theoretical analysis of peri-treatment resting EEG. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2015.
249. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage* 2010.
250. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010.
251. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. *Cereb Cortex* 2000.
252. Uhlhaas PJ. Neural dynamics in mental disorders. *World Psychiatry* 2015.
253. Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001.
254. Eichenbaum H. Thinking about brain cell assemblies. *Science* 1993.
255. Varela FJ. Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony. *Biol Res* 1995.
256. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International Journal of Psychophysiology* 2000.
257. Tognoli E, Kelso JAS. *The Metastable Brain*. *Neuron* 2014.
258. Dumas G, Nadel J, Soussignan R, Martinerie J, Garnero L. Inter-Brain Synchronization during Social Interaction. *PLOS ONE* 2010.
259. Kelso JAS, Dumas G, Tognoli E. Outline of a general theory of behavior and brain coordination. *Neural Netw* 2013.
260. Thompson E, Varela FJ. Radical embodiment: neural dynamics and consciousness. *Trends Cogn Sci* 2001.
261. Social Cultural Computational Psychiatry and Neuroscience Network Workshop. *Culture, Mind and Brain* <https://www.mcgill.ca/culture-mind-brain/videos/sccpn-workshop>
262. Dumas G, Gozé T, Micoulaud-Franchi J-A. "Social physiology" for psychiatric semiology: How TTOM can initiate an interactive turn for computational psychiatry? *Behavioral and Brain Sciences* 2020. <http://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/social-physiology-for-psychiatric-semiology-how-ttom-can-initiate-an-interactive-turn-for-computational-psychiatry/CFC5A29A3C39ADFF410624C2FE263B79>
263. Dumas G. Towards a two-body neuroscience. *Communicative & Integrative Biology* 2011.
264. Miyauchi E, Ide M, Tachikawa H, Nemoto K, Arai T, et al. A novel approach for assessing neuromodulation using phase-locked information measured with TMS-EEG. *Sci Rep* 2019.
265. Colclough GL, Woolrich MW, Tewarie PK, Brookes MJ, Quinn AJ, et al. How reliable are MEG resting-state connectivity metrics? *NeuroImage* 2016.
266. Hassan M, Dufor O, Merlet I, Berrou C, Wendling F. EEG Source Connectivity Analysis: From Dense Array Recordings to Brain Networks. *PLOS ONE* 2014.
267. Lachaux J, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 1999.
268. Quiñan Quiroga R, Kraskov A, Kreuz T, Grassberger P. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2002.
269. Golomb D. Neuronal synchrony measures. *Scholarpedia* 2007.
270. Gordon SM, Franaszczuk PJ, Hairston WD, Vindiola M, McDowell K. Comparing parametric and nonparametric methods for detecting phase synchronization in EEG. *J Neurosci Methods* 2013.
271. Liang Z, Bai Y, Ren Y, Li X. Synchronization Measures in EEG Signals. 2016. p. 167-202.
272. Bakhshayesh H, Fitzgibbon SP, Janani AS, Grummett TS, Pope KJ. Detecting synchrony in EEG: A comparative study of functional connectivity measures. *Computers in Biology and Medicine* 2019.
273. Wr W, PI N, J D, R S. Comparison of the effect of volume conduction on EEG coherence with the effect of field spread on MEG coherence. *Stat Med* 2007.
274. Pascual-Marqui RD. Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition. *arXiv:07111455 [stat]* 2007. <http://arxiv.org/abs/0711.1455>
275. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from

- multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp* 2007.
276. Jiang X, Bian G-B, Tian Z. Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review. *Sensors (Basel)* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6427454/>
277. Haute Autorité de Santé, CHAMBON Y. Méthodes préopératoires de localisation de source dans l'épilepsie focale et pharmacorésistante - HAS. 2019.
278. Garnero L, Baillet S, Renault B. Magnétoencéphalographie / électroencéphalographie et imagerie cérébrale fonctionnelle. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités* 1998.
279. Lin F-H, Witzel T, Hämäläinen MS, Nummenmaa A. Combining Noninvasive Electromagnetic and Hemodynamic Measures of Human Brain Activity. In: Makarov SN, Noetscher GM, Nummenmaa A, éditeurs. *Brain and Human Body Modeling 2020: Computational Human Models Presented at EMBC 2019 and the BRAIN Initiative® 2019 Meeting*. Cham (CH): Springer; 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562101/>
280. Kameyama M, Murakami K, Jinzaki M. Comparison of [15O] H<sub>2</sub>O Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging in Activation Studies. *World J Nucl Med* 2016.
281. Gross J. Analytical methods and experimental approaches for electrophysiological studies of brain oscillations. *J Neurosci Methods* 2014.
282. Babiloni C, Barry RJ, Başar E, Blinowska KJ, Cichocki A, et al. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) – EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. *Clinical Neurophysiology* 2020.
283. Kane N, Acharya J, Beniczky S, Caboclo L, Finnigan S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract* 2017.
284. Jensen O, Kaiser J, Lachaux J-P. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in Neurosciences* 2007.
285. Weiergräber M, Papazoglou A, Broich K, Müller R. Sampling rate, signal bandwidth and related pitfalls in EEG analysis. *J Neurosci Methods* 2016.
286. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 1997.
287. Hardmeier M, Hatz F, Bousleiman H, Schindler C, Stam CJ, et al. Reproducibility of Functional Connectivity and Graph Measures Based on the Phase Lag Index (PLI) and Weighted Phase Lag Index (wPLI) Derived from High Resolution EEG. *PLOS ONE* 2014.
288. Bach Justesen A, Foged MT, Fabricius M, Skaarup C, Hamrouni N, et al. Diagnostic yield of high-density versus low-density EEG: The effect of spatial sampling, timing and duration of recording. *Clin Neurophysiol* 2019.
289. Pu Y, Cheyne DO, Cornwell BR, Johnson BW. Non-invasive Investigation of Human Hippocampal Rhythms Using Magnetoencephalography: A Review. *Front Neurosci* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932174/>
290. Parvizi J, Kastner S. Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nat Neurosci* 2018.
291. Gonen F, Tcheslavski G. Techniques to Assess Stationarity and Gaussianity of EEG: An Overview. *International Journal Bioautomation* 2012.
292. (PDF) EEG Signal Processing | Sabina Ene - Academia.edu. [https://www.academia.edu/35159329/EEG\\_Signal\\_Processing](https://www.academia.edu/35159329/EEG_Signal_Processing)
293. Sweeney KT, Ward TE, McLoone SF. Artifact Removal in Physiological Signals—Practices and Possibilities. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 2012.
294. Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput* 1995.
295. Fraschini M, Demuru M, Crobe A, Marrosu F, Stam CJ, et al. The effect of epoch length on estimated EEG functional connectivity and brain network organisation. *J Neural Eng* 2016.
296. Le Van Quyen M, Foucher J, Lachaux J, Rodriguez E, Lutz A, et al. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods* 2001.
297. Kamarajan C, Pandey AK, Chorlian DB, Porjesz B. The use of current source density as electrophysiological correlates in neuropsychiatric disorders: a review of human studies. *Int J Psychophysiol* 2015.

298. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994.
299. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002.
300. Pascual-Marqui RD. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. arXiv:07103341 [math-ph, physics:physics, q-bio] 2007. <http://arxiv.org/abs/0710.3341>
301. Baillet S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nat Neurosci* 2017.
302. Aydin Ü, Vorwerk J, Dümpelmann M, Küpper P, Kugel H, et al. Combined EEG/MEG can outperform single modality EEG or MEG source reconstruction in presurgical epilepsy diagnosis. *PLoS One* 2015.
303. Antonakakis M, Schrader S, Wollbrink A, Oostenveld R, Rampp S, et al. The effect of stimulation type, head modeling, and combined EEG and MEG on the source reconstruction of the somatosensory P20/N20 component. *Hum Brain Mapp* 2019.
304. Farah M. Problèmes inverses de sources et lien avec l'Electro-Encéphalo-Graphie. 2007.
305. Burle B, Spieser L, Roger C, Casini L, Hasbroucq T, et al. Spatial and temporal resolutions of EEG: Is it really black and white? A scalp current density view. *Int J Psychophysiol* 2015.
306. Nasiotis K, Clavagnier S, Baillet S, Pack CC. High-resolution retinotopic maps estimated with magnetoencephalography. *Neuroimage* 2017.
307. Hari R, Baillet S, Barnes G, Burgess R, Forss N, et al. IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG). *Clin Neurophysiol* 2018.
308. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 2012.
309. Perry A, Roberts G, Mitchell PB, Breakspear M. Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Mol Psychiatry* 2019.
310. Frangou S. A Systems Neuroscience Perspective of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull* 2014.
311. Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2015.
312. Uhlhaas PJ, Singer W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron* 2012.
313. Ozerdem A, Güntekin B, Saatçi E, Tunca Z, Başar E. Disturbance in long distance gamma coherence in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010.
314. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet* 2005.
315. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, et al. Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: A population-based study of 2 million nuclear families. *Lancet* 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879718/>
316. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 1989.
317. Buzsáki G, Logothetis N, Singer W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 2013.
318. Leuchter AF, Hunter AM, Krantz DE, Cook IA. Rhythms and blues: modulation of oscillatory synchrony and the mechanism of action of antidepressant treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2015.
319. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2001.
320. Clarke VRJ, Collingridge GL, Lauri SE, Taira T. Synaptic kainate receptors in CA1 interneurons gate the threshold of theta-frequency-induced long-term potentiation. *J Neurosci* 2012.
321. Le Van Quyen M. The brainweb of cross-scale interactions. *New Ideas in Psychology* 2011.
322. Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, Juarez B, Ku SM, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 2013.
323. Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai H-C, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature* 2013.

324. Leuchter AF, Cook IA, Hunter AM, Cai C, Horvath S. Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLoS One* 2012.
325. Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999.
326. Schulman JJ, Cancro R, Lowe S, Lu F, Walton KD, et al. Imaging of Thalamocortical Dysrhythmia in Neuropsychiatry. *Front Hum Neurosci* 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149146/>
327. Llinás R, Urbano FJ, Leznik E, Ramírez RR, van Marle HJF. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends Neurosci* 2005.
328. Fuggetta G, Noh NA. A neurophysiological insight into the potential link between transcranial magnetic stimulation, thalamocortical dysrhythmia and neuropsychiatric disorders. *Exp Neurol* 2013.
329. Kopell BH, Greenberg BD. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev* 2008.
330. Uebele VN, Nuss CE, Fox SV, Garson SL, Cristescu R, et al. Positive allosteric interaction of structurally diverse T-type calcium channel antagonists. *Cell Biochem Biophys* 2009.
331. Astori S, Lüthi A. Synaptic Plasticity at Intrathalamic Connections via CaV3.3 T-type Ca<sup>2+</sup> Channels and GluN2B-Containing NMDA Receptors. *J Neurosci* 2013.
332. Lambert RC, Bessaïh T, Crunelli V, Leresche N. The many faces of T-type calcium channels. *Pflügers Arch* 2014.
333. Traboulsie A, Chemin J, Kupfer E, Nargeot J, Lory P. T-type calcium channels are inhibited by fluoxetine and its metabolite norfluoxetine. *Mol Pharmacol* 2006.
334. Celada P, Puig MV, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front Integr Neurosci* 2013. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnint.2013.00025/full>
335. Dreyfus FM, Tschertter A, Errington AC, Renger JJ, Shin H-S, et al. Selective T-Type Calcium Channel Block in Thalamic Neurons Reveals Channel Redundancy and Physiological Impact of ITwindow. *J Neurosci* 2010.
336. Leuchter AF, Hunter AM, Krantz DE, Cook IA. Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2014.
337. Fs de AN, Jlg R. Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2019. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400570/>
338. Li X, Jing Z, Hu B, Sun S. An EEG-based study on coherence and brain networks in mild depression cognitive process. In: 2016 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). 2016. p. 1275-82.
339. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA. Three-dimensional components of selfhood in treatment-naive patients with major depressive disorder: A resting-state qEEG imaging study. *Neuropsychologia* 2017.
340. Li Y, Kang C, Wei Z, Qu X, Liu T, et al. Beta oscillations in major depression – signalling a new cortical circuit for central executive function. *Sci Rep* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740142/>
341. Olbrich S, Tränkner A, Chittka T, Hegerl U, Schönknecht P. Functional connectivity in major depression: increased phase synchronization between frontal cortical EEG-source estimates. *Psychiatry Res* 2014.
342. Kito S, Hasegawa T, Takamiya A, Noda T, Nakagome K, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Modulates Resting EEG Functional Connectivity Between the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex and Limbic Regions in Medicated Patients With Treatment-Resistant Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017.
343. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine* 2021.
344. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
345. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. /handbook/current
346. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016.
347. Takamiya A, Hirano J, Yamagata B, Takei S, Kishimoto T, et al. Electroconvulsive Therapy Modulates Resting-State EEG Oscillatory Pattern

- and Phase Synchronization in Nodes of the Default Mode Network in Patients With Depressive Disorder. *Front Hum Neurosci* 2019.
348. Hill AT, Hadas I, Zomorodi R, Voineskos D, Farzan F, et al. Modulation of functional network properties in major depressive disorder following electroconvulsive therapy (ECT): a resting-state EEG analysis. *Sci Rep* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555809/>
349. Hill AT, Zomorodi R, Hadas I, Farzan F, Voineskos D, et al. Resting-state electroencephalographic functional network alterations in major depressive disorder following magnetic seizure therapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2021.
350. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA. Altered structure of dynamic electroencephalogram oscillatory pattern in major depression. *Biol Psychiatry* 2015.
351. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Oscillatory  $\gamma$ -Band (30–70 Hz) Activity Induced by a Visual Search Task in Humans. *J Neurosci* 1997.
352. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015.
353. Atluri S, Wong W, Moreno S, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Selective modulation of brain network dynamics by seizure therapy in treatment-resistant depression. *Neuroimage Clin* 2018.
354. Bailey N, Hoy K, Rogasch N, Thomson R, McQueen S, et al. Differentiating responders and non-responders to rTMS treatment for depression after one week using resting EEG connectivity measures. *Journal of Affective Disorders* 2019.
355. Kayser S, Bewernick BH, Hurlmann R, Soehle M, Schlaepfer TE. Comparable seizure characteristics in magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy for major depression. *European Neuropsychopharmacology* 2013.
356. Backhouse FA, Noda Y, Knyahnytska Y, Farzan F, Downar J, et al. Characteristics of ictal EEG in Magnetic Seizure Therapy at various stimulation frequencies. *Clinical Neurophysiology* 2018.
357. Chau DT, Fogelman P, Nordanskog P, Drevets WC, Hamilton JP. Distinct Neural-Functional Effects of Treatments With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Electroconvulsive Therapy, and Transcranial Magnetic Stimulation and Their Relations to Regional Brain Function in Major Depression: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017.
358. Mantini D, Gerits A, Nelissen K, Durand J-B, Joly O, et al. Default Mode of Brain Function in Monkeys. *J Neurosci* 2011.
359. Iseger TA, Korgaonkar MS, Kenemans JL, Grieve SM, Baeken C, et al. EEG connectivity between the subgenual anterior cingulate and prefrontal cortices in response to antidepressant medication. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017.
360. Zarrinpar A, Deldin DP, Kosslyn SM. Effects of depression on sensory/motor vs. central processing in visual mental imagery. *Cognition and Emotion* 2006.
361. Stam CJ, van der Made Y, Pijnenburg Y a. L., Scheltens P. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003.
362. Koenig T, Prichet L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, et al. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005.
363. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 2014.
364. Semkovska M, McLoughlin DM. Measuring retrograde autobiographical amnesia following electroconvulsive therapy: historical perspective and current issues. *J ECT* 2013.
365. Kolshus E, Jelovac A, McLoughlin DM. Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2017.
366. Kellner CH, Farber KG, Chen XR, Mehrotra A, Zipursky GDN. A systematic review of left unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2017.
367. Brittain J-S, Sharott A, Brown P. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur J Neurosci* 2014.
368. Blumenfeld Z, Bronté-Stewart H. High Frequency Deep Brain Stimulation and Neural Rhythms in Parkinson's Disease. *Neuropsychol Rev* 2015.
369. Geraedts VJ, Boon LI, Marinus J, Gouw AA, van Hilten JJ, et al. Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review. *Neurology* 2018.



370. Boon LI, Geraedts VJ, Hillebrand A, Tannemaat MR, Contarino MF, et al. A systematic review of MEG-based studies in Parkinson's disease: The motor system and beyond. *Hum Brain Mapp* 2019.
371. Rolle CE, Fonzo GA, Wu W, Toll R, Jha MK, et al. Cortical Connectivity Moderators of Antidepressant vs Placebo Treatment Response in Major Depressive Disorder: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020.
372. Melancholia: Beyond DSM, Beyond Neurotransmitters. Proceedings of a conference, May 2006, Copenhagen, Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007.
373. Li Y, Kang C, Qu X, Zhou Y, Wang W, et al. Depression-Related Brain Connectivity Analyzed by EEG Event-Related Phase Synchrony Measure. *Front Hum Neurosci* 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035751/>
374. Han Y-L, Dai Z-P, Ridwan MC, Lin P-H, Zhou H-L, et al. Connectivity of the Frontal Cortical Oscillatory Dynamics Underlying Inhibitory Control During a Go/No-Go Task as a Predictive Biomarker in Major Depression. *Front Psychiatry* 2020.
375. Liu W, Zhang C, Wang X, Xu J, Chang Y, et al. Functional connectivity of major depression disorder using ongoing EEG during music perception. *Clinical Neurophysiology* 2020.
376. Lytton WW, Sejnowski TJ. Simulations of cortical pyramidal neurons synchronized by inhibitory interneurons. *Journal of Neurophysiology* 1991.
377. Jacobson S, Jerrier H. EEG in delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000.
378. Spiegel A, Tonner PH, Renna M. Altered states of consciousness: processed EEG in mental disease. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006.
379. English DF, Ibanez-Sandoval O, Stark E, Tecuapetla F, Buzsáki G, et al. GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. *Nature Neuroscience* 2011.
380. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci* 2013.
381. Lathrop D. Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering. *Physics Today* 2015.
382. Papoulis A, Hoffman JG. Probability, Random Variables, and Stochastic Processes. *Physics Today* 1967.
383. Martínez-Montes E, Valdés-Sosa PA, Miwakeichi F, Goldman RI, Cohen MS. Concurrent EEG/fMRI analysis by multiway Partial Least Squares. *Neuroimage* 2004.
384. Koenig T, Studer D, Hubl D, Melie L, Strik WK. Brain connectivity at different time-scales measured with EEG. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005.
385. Hernandez R, Navarro M, Rodriguez W, Martinez J, Lebaron R. Differences in the magnitude of long-term potentiation produced by theta burst and high frequency stimulation protocols matched in stimulus number. *Brain research Brain research protocols* 2005.
386. Larson J, Munkácsy E. Theta-Burst LTP. *Brain Res* 2015.
387. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018.
388. Mendlowitz AB, Shanbour A, Downar J, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, et al. Implementation of intermittent theta burst stimulation compared to conventional repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment resistant depression: A cost analysis. *PLoS One* 2019.
389. Udupa K, Tai P, Saha U, Wennberg R, Valiante T, et al. Theta burst transcranial magnetic stimulation to induce seizures in an epilepsy monitoring unit. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2020.
390. BOARD F, WADESON R, PERSKY H. Depressive Affect and Endocrine Functions: Blood Levels of Adrenal Cortex and Thyroid Hormones in Patients Suffering from Depressive Reactions. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 1957.
391. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981.
392. Feinberg M, Carroll BJ. Biological « Markers » for Endogenous Depression: Effect of Age, Severity of Illness, Weight Loss, and Polarity. *Archives of General Psychiatry* 1984.
393. Kumar A, Alcser K, Grunhaus L, Greden JF. Relationships of the dexamethasone suppression

- test to clinical severity and degree of melancholia. *Biological Psychiatry* 1986.
394. Miller KB, Nelson JC. Does the dexamethasone suppression test relate to subtypes, factors, symptoms, or severity? *Arch Gen Psychiatry* 1987.
395. Rothschild AJ, Schatzberg AF, Rosenbaum AH, Stahl JB, Cole JO. The dexamethasone suppression test as a discriminator among subtypes of psychotic patients. *Br J Psychiatry* 1982.
396. Jokinen J, Nordström A-L, Nordström P. ROC analysis of dexamethasone suppression test threshold in suicide prediction after attempted suicide. *J Affect Disord* 2008.
397. Dwivedi Y, éditeur. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107209/>
398. Alacreu-Crespo A, Olié E, Guillaume S, Girod C, Cazals A, et al. Dexamethasone Suppression Test May Predict More Severe/Violent Suicidal Behavior. *Front Psychiatry* 2020.
399. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormality and ECT response. *Psychiatry Research* 1982.
400. Mickey BJ, Ginsburg Y, Sitzmann AF, Grayhack C, Sen S, et al. Cortisol trajectory, melancholia, and response to electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res* 2018.
401. Fink M. Should the dexamethasone suppression test be resurrected? *Acta Psychiatr Scand* 2005.
402. Holsboer-Trachsler E, Stohler R, Hatzinger M. Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res* 1991.
403. Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH. The dex/CRH test--is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* 2006.
404. Kunugi H, Ida I, Owashita T, Kimura M, Inoue Y, et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology* 2006.
405. Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, Brodaty H, Boyce P, Mitchell P, et al. Inter-rater reliability of a refined index of melancholia: the CORE system. *J Affect Disord* 1993.
406. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Brodaty H, Boyce P, Mitchell P, et al. Psychomotor disturbance in depression: defining the constructs. *J Affect Disord* 1993.
407. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K, Hickie I, Brodaty H, et al. Defining Melancholia: Properties of a Refined Sign-Based Measure. *Br J Psychiatry* 1994.
408. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, et al. Sub-typing depression, I. Is psychomotor disturbance necessary and sufficient to the definition of melancholia? *Psychol Med* 1995.
409. Hickie I, Mason C, Parker G. Comparative validity of two measures of psychomotor function in patients with severe depression. *J Affect Disord* 1996.
410. Parker G, McCraw S. The properties and utility of the CORE measure of melancholia. *J Affect Disord* 2017.
411. Fink M, Bolwig TG, Parker G, Shorter E. Melancholia: restoration in psychiatric classification recommended. *Acta Psychiatr Scand* 2007.
412. Parker G. Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007.
413. Fink M, Taylor MA. Electroconvulsive therapy: evidence and challenges. *JAMA* 2007.
414. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1970.
415. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013.
416. Carroll BJ. Bringing back melancholia. *Bipolar Disorders* 2012.
417. Boërio D, Hogrel J-Y, Créange A, Lefaucheur J-P. Méthodes et intérêt clinique de la mesure de la période réfractaire nerveuse périphérique chez l'homme. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2004.
418. Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy & Physiology*. 7th éd. Pearson Education; 2007.

# 8 Annexes & suppléments

---

## Supplément 1 : Résumé commenté des recommandations de la CANMAT

### Niveaux de preuve selon CANMAT 2016 :

- Niveau 1 Méta-analyse avec intervalles de confiance étroits ET/OU au moins 2 Essais Contrôlés Randomisés (ECR) avec une taille d'échantillon adéquate, de préférence contrôlés par placebo
- Niveau 2 Méta-analyse avec de larges intervalles de confiance ET/OU au moins 1 ECR avec une taille d'échantillon adéquate
- Niveau 3 ECR à petit échantillon OU études prospectives contrôlées non randomisées OU séries de cas OU études rétrospectives de haute qualité
- Niveau 4 Consensus d'experts

### Niveaux de preuve selon CANMAT/ISBD, 2018 :

- 1 Méta-analyse avec intervalle de confiance étroit ou essai contrôlé randomisé (ECR) répliqué en double aveugle incluant une comparaison avec un placebo ou un contrôle actif (n ≥ 30 dans chaque bras de traitement actif).
- 2 Méta-analyse avec un intervalle de confiance large ou un ECR en double aveugle avec une condition de comparaison avec un placebo ou un contrôle actif (n ≥ 30 dans chaque bras de traitement actif).
- 3 Au moins un ECR en double aveugle avec placebo ou condition de comparaison avec un contrôle actif (n = 10- 29 dans chaque bras de traitement actif) ou des données administratives du système de santé.
- 4 Essai non contrôlé, rapports anecdotiques ou avis d'experts.

171

### Indications de l'ECT en première intention

- **EDC unipolaire (CANMAT, 2016)**
  - EDC unipolaire **pharmacorésistant** (Niveau 1)
  - EDC unipolaire avec critère de gravité :
    - EDC unipolaire **avec urgence suicidaire extrême** (Niveau 1)
    - EDC unipolaire **avec détérioration rapide de l'état physique** (Niveau 3)
  - EDC unipolaire **avec caractéristique psychotique** (Niveau 3)
  - EDC unipolaire **avec intolérances aux médicaments antidépresseurs** (Niveau 3)
  - EDC unipolaire **avec antécédent de bonne réponse à l'ECT** (Niveau 3)
  - EDC unipolaire **durant la grossesse** (Niveau 3)
  - EDC unipolaire **avec préférence du patient pour l'ECT** (Niveau 4)

### Indications de l'ECT en seconde intention

- **Dépression unipolaire (CANMAT, 2016) dans le cas général** en se basant sur des données
  - efficacité aiguë (Niveau 1)
  - efficacité en maintenance (Niveau 1)
  - sécurité et tolérabilité (Niveau 1)
- **Dépression bipolaire (CANMAT/ISBD, 2018) cas général (Niveau 3)**
- **Épisode maniaque (CANMAT/ISBD, 2018) cas général (Niveau 3)**

*Après échec d'un traitement de première intention en monothérapie (lithium ou antipsychotique atypique ou valproate) puis celui de multiples associations de traitements de première intention en bithérapie (antipsychotique atypique + lithium ou antipsychotique atypique + valproate). Par exemple, après Lithium puis Lithium + Aripiprazole puis Lithium + Risperidone puis Valproate + Risperidone, faisant de l'ECT au moins la 5<sup>e</sup> tentative dans un algorithme respectant ces recommandations.*
- **Épisode aigu du trouble bipolaire du sujet âgé (CANMAT/ISBD, 2018)**
  - **EDC bipolaire du sujet âgé (Niveau 4)**, option importante à considérer notamment sur
    - EDC bipolaire du sujet âgé avec pharmacorésistance

- EDC bipolaire du sujet âgé avec risque suicidaire
  - EDC bipolaire sujet âgé avec un apport alimentaire et/ou hydrique insuffisant
- **Épisode maniaque du sujet âgé (Niveau 4)**
- **EDC bipolaire (CANMAT/ISBD, 2018)**
  - **EDC bipolaire de type 1 (Niveau 3)**
    - EDC bipolaire de type 1 **pharmacorésistant**

*Si l'on exclut le Bupropion qui est un traitement de deuxième ligne adjuvant, qui n'est disponible en France que selon une forme à 2 prises par jour et avec une AMM uniquement pour le sevrage tabagique, qui n'est pas remboursé en France et qui est un antidépresseur légèrement psychostimulant utilisable en cas de comorbidité TDAH (Niveau 4) et non un thymorégulateur, qui n'a pas sa place dans le traitement de maintenance :*

      - avec caractéristique mixte :
        - si l'on exclut les ISRS du fait du risque d'aggravation des symptômes d'élévation de l'humeur, ou*
        - si l'on exclut le lithium, la Lamotrigine et le valproate du fait d'une plus faible efficacité dans ce cas, ou**l'ECT serait le 3<sup>e</sup> traitement de l'edc bipolaire de type 1*
      - avec caractéristique de cycle rapide :
        - si l'on exclut les ISRS du fait du risque de virage, ou...*
        - si l'on exclut la Lamotrigine du fait de sa faible efficacité, ou...*
        - si l'on exclut la Lurasidone qui n'a pas été étudiée,**l'ECT est le 4<sup>e</sup> traitement de l'EDC bipolaire de type 1*
      - avec caractéristique de détresse anxieuse :
        - Si l'on exclut la Lamotrigine et le Divalproate de sodium en cas de détresse anxieuse moins efficace,**l'ECT serait le 4<sup>e</sup> traitement de l'EDC bipolaire de type 1*
    - EDC bipolaire de type 1 **avec réponse rapide impérative**
      - Dépression sévère avec risque suicidaire élevé
      - Dépression avec complications non psychiatriques (déshydratation incluse)
      - Dépression avec certaines comorbidités non psychiatriques
      - Dépression avec catatonie
      - Dépression avec caractéristique psychotique

*Si l'on exclut la Lamotrigine comme traitement en cas de nécessité d'une réponse rapide du fait d'une introduction lentement progressive et d'une réponse retardée, l'ECT remonte à la 5<sup>e</sup> place*

*Si l'on exclut le Lithium du fait d'une réponse retardée, l'ECT est 4<sup>e</sup>*
  - **EDC bipolaire de type 2 (Niveau 3), une bonne option particulièrement sur**
    - EDC bipolaire de type 2 **pharmacorésistant**

*Si l'on exclut le Bupropion qui est un traitement de deuxième ligne adjuvant, qui n'est disponible en France que selon une forme à 2 prises par jour et avec une AMM uniquement pour le sevrage tabagique, qui n'est pas remboursé et qui est un antidépresseur psychostimulant utilisable en cas de comorbidité TDAH (Niveau 4) et non un thymorégulateur, qui n'a pas sa place dans le traitement, l'ECT est le 4<sup>e</sup> traitement de l'EDC bipolaire de type 2*
    - EDC bipolaire de type 2 **avec réponse rapide impérative**

*Si l'on exclut la Lamotrigine comme traitement en cas de nécessité d'une réponse rapide du fait d'une introduction lentement progressive et d'une réponse retardée, l'ECT est 3<sup>e</sup>*

*Si l'on exclut le Lithium du fait d'une réponse retardée, l'ECT remonte à la deuxième place après la Quétiapine. Dans ce cas l'ECT revient en pratique à être considéré comme un traitement de première intention.*

Annexe 1: *Echelle de mélancolie de Bech Rafaelsen & Indices de Newcastle*

*The scoring sheets for the three rating scales*

Melancholia Scale (MES)		Newcastle Scale (1965)	Weighted score	Newcastle Scale (1971)	Weighted score
Retardation (motor)	0-4	No personality deviation	+1	Sudden onset	-6
Retardation (verbal)	0-4	No psychological stressors	+2	Duration of actual episode	-6
Retardation (intellectual)	0-4	Quality of depression	+1	Psychological stressors	+12
Anxiety (psychic)	0-4	Weight loss	+2	Phobias	+8
Suicidal impulses	0-4	Previous depressive episodes	+1	Persistence of clinical picture	-2
Lowered mood	0-4	Agitation/retardation	+2	Reactivity	+14
Self-depreciation	0-4	Anxiety	-1	Mornings worst	-16
Retardation (emotional)	0-4	Nihilistic delusions	+2	Early awakening	-10
Sleep disturbances	0-4	Accusations of others	-1	Motor inhibition	-9
Tiredness and pains	0-4	Feelings of guilt	+1	Delusions	-7
Work and interests	0-4				
<b>Total score</b>	<b>0-44</b>	<b>Total score</b>	<b>-2 to +12</b>	<b>Total score</b>	<b>-56 to +34</b>
<b>Cut off scores:</b>		<b>Cut off scores:</b>		<b>Cut off scores:</b>	
No depression	0-5	Endogenous depression	+6 or more	Endogenous depression	-20 or less
Mild depression	6-14	No endogenous depression	+5 or less	Doubtful endogenous depression	-12 to -19
Moderate depression	15-25			No endogenous depression	-11 or more
Severe depression	26-44				

Annexe 2: *Critères RDC et critères DSM-III de dépression endogène/mélancolie*

*The algorithms for endogenous depression or melancholia*

<b>RDC</b> Endogenous major depressive disorders ≥6 A or B items (at least one A)		<b>DSM-III (1980)</b> Melancholia (= endogenous depression) Both A items plus ≥3 B items	
No.	Items	No.	Items
A (1)	Distinct quality (N-I, 3)	A (1)	Loss of pleasure (MES, 6)
A (2)	Lack of reactivity (N-II, 6)	A (2)	Lack of reactivity (N-II, 6)
A (3)	Morning worst (N-II, 7)	B (1)	Distinct quality (N-I, 3)
A (4)	Pervasive loss of pleasure (MES, 6)	B (2)	Morning worst (N-II, 7)
B (1)	Feelings of self-reproach (MES, 7; N-I, 10)	B (3)	Early morning awakening (N-II, 8)
B (2)	Early morning awakening or middle insomnia (MES 9, N-II, 8)	B (4)	Agitation/retardation (MES, 1, 2; N-I, 6, N-II, 9)
B (3)	Agitation/retardation (MES, 1, 2; N-I, 6; N-II, 9)	B (5)	Weight loss (N-I, 4)
B (4)	Poor appetite (N-I, 4 = 1)	B (6)	Guilt (MES, 7; N-I, 10)
B (5)	Weight loss (N-I, 4 = 2)		
B (6)	Loss of interests (MES, 11)		

## Supplément 2 : Historique détaillé des tentatives d'objectiver le trouble mélancolique

### À la recherche de la mélancolie : l'axe du stress

Différentes études ont tenté de trouver des critères fiables pour définir la mélancolie. Les premières publications concernaient les relations entre le stress et l'activité corticosurrénalienne dans la dépression, ils remontent à au moins 1957<sup>[390]</sup>. Les études qui ont suivi cherchaient à étudier les liens entre l'activité corticosurrénalienne, la dépression<sup>[72]</sup> et ses différents sous-types<sup>[73]</sup>. Ces études montraient des taux plus importants de 17-Hydroxy-Corticostéroïdes sériques et urinaires chez les patients déprimés par rapport aux témoins sains. Ces taux étaient plus élevés dans les patients déprimés catégorisés comme « psychotiques » que ceux catégorisés « névrotiques ». Les dépressions endogènes avaient des taux plus élevés que les dépressions réactionnelles. Les patients déprimés avec des scores de sévérité plus élevés que la moyenne avaient des taux plus élevés que les patients avec des scores inférieurs à la moyenne<sup>[73]</sup>.

### Axe du stress : le test de freinage à la dexaméthasone (DST)

D'après une revue systématique de 2018, selon un faisceau convergent de résultats, la dépression mélancolique serait associée à un hypercortisolisme, à la fois basal, et suite à différents tests endocriniens de stimulation ou de suppression, notamment le Test de Suppression/freinage à la Dexaméthasone (DST), lequel consiste au freinage de sécrétion de cortisol par le rétrocontrôle négatif induit par de la Dexaméthasone. Le résultat en cortisol dans la dépression mélancolique est supérieur par rapport à des témoins sains ou à des patients avec dépression non-mélancoliques, suggérant une réduction du rétrocontrôle inhibiteur au niveau hypothalamique (et éventuellement hypophysaire) entraînant donc une désinhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHC), tandis que les données concernant la dépression dite « atypique » ne sont pas concordants et seraient en faveur d'une absence d'hyperfonctionnement de l'axe HHC, avec un hypofonctionnement ou un fonctionnement normal<sup>[74]</sup>. Cependant les définitions de la dépression mélancolique ne sont pas les mêmes selon les études et les critères de caractéristiques atypiques de la dépression sont également remis en question.

Le DST a été notamment promu par B. J. Carroll entre la fin des années 1970 et le milieu des années 1980<sup>[391,392]</sup>. La non-suppression au DST a également été associée à la dépression dite « primaire », c'est-à-dire sans facteur précipitant, plutôt que « secondaire »<sup>[75]</sup>.

Un nombre notable de publications entre 1986 et 1989<sup>[79,393,394]</sup> ont mis en avant le lien entre sévérité de la dépression, degré de mélancolie et non-suppression au DST.

Dans une de ces études<sup>[394]</sup> la sévérité de la dépression était corrélée à la non-suppression au DST cependant celle-ci était mieux expliquée par certains symptômes en particulier comme l'agitation ou la perte de poids eux-mêmes corrélés à la sévérité et faisant à la fois partie des critères de dépression majeure et de mélancolie.

Dans une méta-analyse de 1997, sur 14 études comparant les résultats des patients avec dépression psychotique et non-psychotique, le taux de non-suppression était substantiellement plus élevé dans le groupe dépression psychotique<sup>[76]</sup>.

Ce qui est à mettre en relation avec le fait que d'après une étude de 1982, la présence de symptômes psychotiques positifs dans la schizophrénie n'étant pas associé à un DST négatif contrairement à la présence de caractéristique psychotique dans la dépression sévère/endogène, ainsi le DST serait selon les auteurs un marqueur de sévérité de la dépression et non de la présence de psychose<sup>[395]</sup>, ou bien un marqueur de sévérité et de caractéristique psychotique, mais uniquement dans la dépression.

#### *Dépression, axe du stress et risque suicidaire :*

Plus récemment plusieurs études ont montré une association entre risque suicidaire non-suppression au DST. Dans une étude de cohorte de 2008<sup>[396]</sup> chez 106 patients déprimés et suicidaires, dont sont 50 décédés et dont la cause la cause du décès a été par suicide pour 25, la non-suppression au DST était significativement corrélée à l'aboutissement des suicides. Dans *The Neurobiological Basis of Suicide, 2012*<sup>[397]</sup>, une revue des études portant sur DST et suicide montre une corrélation significative entre suicide avéré et non-suppression au DST, association d'autant plus forte que les patients sont hospitalisés présentes des idées suicidaires cliniquement manifestes. Dans une étude de 2020 de l'équipe de Philippe Courtet<sup>[398]</sup>, incluant 70 patients hospitalisés après une tentative de suicide, le niveau de cortisol post-DST à 21 heures était plus élevé dans le groupe des tentatives de suicide violentes/sérieuses que dans le groupe des tentatives non-violentes et non-sérieuses à l'inclusion ; le niveau de cortisol post-DST à 21 heures était associé à des scores de demande d'aide plus faibles à l'évaluation de la gravité de la tentative de suicide et à des scores d'impression clinique globale de sévérité suicidaire plus élevés.

175

#### *Normalisation du DST après l'ECT :*

Plusieurs études chez les patients avec dépression dite endogène ayant un DST anormal avec excès de sécrétion de cortisol ont également rapporté une modification des résultats du DST, après l'ECT, allant dans le sens d'une normalisation. Cette modification était corrélée à l'amélioration clinique<sup>[77,78]</sup>. Ce type d'étude a également été réalisé avec un autre test décrit comme ayant de meilleures performances, comme ce sera vu dans un des prochains paragraphes.

#### *Axe du stress & réponse à l'ECT :*

Un DST anormal avec non-suppression du cortisol par la Dexaméthasone avant ECT a également été associé à une meilleure réponse clinique à l'ECT.

Dans une étude de 1982 sur 42 patients la non-suppression au DST était associée après un traitement par ECT à une meilleure impression clinique globale d'amélioration<sup>[399]</sup>.

Une étude prospective de 1989 portant sur 40 patients déprimés, 40 contrôles présentant un autre

diagnostic psychiatrique et 40 contrôles sains, au sein du groupe de patients déprimés la non-suppression au DST était associée à une meilleure diminution à l'échelle d'Hamilton et à un plus grand taux de rémission après traitement par ECT ou par antidépresseur tricyclique<sup>[79]</sup>, ce qui peut s'expliquer par la sévérité plus importante des patients.

Dans une étude de 2011 portant sur 18 patients bénéficiant d'ECT, le niveau de cortisol salivaire post-Dexaméthasone avant traitement était associé à la réduction à l'échelle de Hamilton après traitement<sup>[178]</sup>. Dans une étude de 2018 portant sur 39 sujets avec dépression résistante la trajectoire en cortisol reconstruite à partir d'échantillon capillaire était associée à la réponse à l'ECT, une courbe ascendante avant traitement était en moyenne retrouvée chez les répondeurs, tandis qu'une courbe descendante était retrouvée chez les non-répondeurs<sup>[400]</sup>.

Ainsi, en 2005, Max Fink<sup>[401]</sup> a proposé de reconsidérer le DST comme éventuel test diagnostique de mélancolie.

#### *Test de stimulation au CRH & « Dex/CRH test »*

L'hypercortisolisme dans la dépression mélancolique est d'origine haute c'est-à-dire hypothalamo-hypophysaire avec une ACTH qui n'est pas effondrée, contrairement aux syndromes de Cushing d'origine primaire, c'est-à-dire (cortico-)surrénalienne (le plus souvent) ou paragangliocytaire. Plusieurs éléments permettent de différencier l'hypercortisolisme de la dépression mélancolique de celui de la maladie de Cushing dont l'étiologie est l'adénome hypophysaire corticotrope. Ainsi le CRH serait en moyenne plus élevée dans la dépression mélancolique, car il a tendance à être diminué dans l'adénome hypophysaire corticotrope du fait d'un rétrocontrôle négatif du cortisol sur le CRH. Surtout, tandis que dans l'adénome hypophysaire il y a une hyperréactivité de l'ACTH au CRH, celle-ci est diminuée dans la dépression mélancolique<sup>[80]</sup>.

Selon une revue systématique en 2013, le test combiné de suppression à la Dexaméthasone et de stimulation au CRH (Dex/CRH test) pourrait être un test diagnostique prometteur avec une taille d'effet relativement importante ; malgré un grand nombre d'études qui permettent de montrer de manière cohérente une anomalie biologique dans le groupe cible, celles-ci ne n'auraient permis pour la plupart d'en définir l'utilité clinique avec des paramètres de performance diagnostique<sup>[81]</sup>. Seules 2 études le faisaient, la première de 1994 a montré une meilleure sensibilité pour détecter les épisodes dépressifs versus contrôle sain (71 à 89% sans tranche d'âge et 81 à 100% par tranche d'âge) que le DST (25%)<sup>[402]</sup>. La seconde de 2006 a montré une meilleure spécificité 71.4% versus 47,6% pour le DST, avec une sensibilité de l'ordre de 65% pour discriminer des patients avec diagnostic de dépression unipolaire ou bipolaire par rapport à des contrôles sains<sup>[403]</sup>, tandis que les autres études ne comparaient pas les 2 tests.

Dans une étude multicentrique de 2006<sup>[404]</sup>, la réponse au test Dex/CRH était significativement différente entre les patients déprimés jeunes et les contrôles sains jeunes, avec une corrélation entre le niveau de cortisol après le test et la sévérité de la dépression, ce qui pouvait partiellement s'expliquer par une corrélation entre âge et sévérité de la dépression.

Ce test a également été associé à une normalisation après ECT alors même qu'une autre



anomalie (une diminution du métabolisme frontal en Tomographie à Émission de Positron) à l'épisode ne s'était pas encore normalisée<sup>[82]</sup>.

### *Dépression, axe du stress et perturbations de l'architecture du sommeil*

Dans une étude de 1998 portant sur 300 patients avec dépression unipolaire, dont 40% avant une réponse anormale au DST, une corrélation positive a été observée entre les valeurs de cortisol post-dexaméthasone et le score à l'Index Diagnostic de Dépression Endogène de Newcastle, cependant avec l'âge et la sévérité comme facteurs confondants. Les valeurs de cortisol post-dexaméthasone étaient positivement corrélées avec le nombre de réveils et la durée de réveil, et négativement avec la durée du stade 2, du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal. Dans cette même étude, les patients dont le temps de latence au premier sommeil paradoxal était inférieur à 50 minutes présentaient des valeurs plasmatiques de cortisol post-dexaméthasone significativement plus élevées à 16 heures que les patients dont le temps de latence était supérieur à 50 minutes.

Plusieurs études entre 1982 et 1987 (Rush et al 1982 ; Berger et al 1982 ; Mendlewicz et al 1984 ; Kerkhofs et al 1986 ; Giles et al 1987) ont observé que la non-suppression au DST était associée à un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal.

Shiely et al (1989) ont trouvé de fortes corrélations entre la continuité du sommeil et les niveaux maximaux de cortisol post-dexaméthasone dans une étude avec des patients hospitalisés et des patients externes.

Enfin, le raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal a également été trouvé amélioré après ECT<sup>[83]</sup>.

### **à la recherche de la mélancolie : la perturbation psychomotrice**

En 1990, l'équipe de Gordon Parker, spécialiste des troubles de l'humeur, dans le but de prédire la réponse à l'ECT<sup>[84]</sup> a choisi de se concentrer sur les perturbations psychomotrices comme signes cliniques objectifs de dépression et plus spécifiquement de mélancolie, au sein d'un système de cotation nommé CORE<sup>[84]</sup> puis a publié revue sur les changements psychomoteurs dans la dépression/mélancolie<sup>[85]</sup>. Le CORE system a alors été modifié et validé lors de nombreuses publications de 1993 à 1996<sup>[87,405-408]</sup>.

La prédiction de la réponse à l'ECT ayant été suggérée comme étant un critère clé pour établir la validité de quelconques algorithmes diagnostique pour la mélancolie<sup>[86]</sup>, dans une étude ouverte sur 81 patients, la perturbation psychomotrice évaluée par le système CORE a permis de prédire la réponse à l'ECT<sup>[87]</sup>, de la même manière qu'une échelle de ralentissement dépressif précédente, tout en présentant l'avantage de ne pas être dépendante de la description par le patient de son propre fonctionnement cognitif et est donc utilisable y compris sur les patients les plus sévères avec le plus de ralentissement, de troubles cognitifs, de non-coopérativité ou de mutisme<sup>[409]</sup>.

En 2000, Parker propos une modèle catégoriel hiérarchique pour la dépression en général caractérisé par ses états affectifs, la dépression mélancolique caractérisée par l'association d'états affectifs dépressifs et d'une perturbation psychomotrice objectivement observable, enfin la dépression psychotique par l'association de ces 2 précédents éléments avec des caractéristiques psychotiques. Ainsi la mélancolie serait un intermédiaire catégoriel de sévérité entre la dépression simple et la dépression psychotique<sup>[88]</sup>.

### à la recherche de la mélancolie : *perturbation psychomotrice & axe du stress*

Dès 1987, le DST a pu être associé à la perturbation psychomotrice (ainsi qu'à d'autres signes comme la perte de poids, le réveil précoce ou des préoccupations corporelles)<sup>[394]</sup>. Le CORE system a également été corrélé à une réponse anormale au DST avec augmentation de l'exposition à la Dexaméthasone (probable diminution de l'élimination) et une non suppression par la dexaméthasone (pourtant plus élevée) de la sécrétion de cortisol<sup>[89]</sup>.

En 2017 Parker & McCraw ont réalisé une revue des travaux utilisant le CORE system pour définir la mélancolie et ses liens avec l'axe du stress<sup>[410]</sup>.

### à la recherche de la mélancolie : *propositions récentes*

En 2007, Max Fink s'associe à Tom Bolwing, Gordon Parker et Edward Shorter pour demander la restauration de la mélancolie dans les classifications internationales<sup>[411]</sup>. Gordon Parker met en avant la primauté de la perturbation psychomotrice dans la définition de la mélancolie<sup>[412]</sup> ; tandis que Max Fink suite à la publication de son livre sur le sujet avec Michael A. Taylor, dans de multiples publications entre 2007 et 2009, suggère que la réponse à l'ECT ainsi que les anomalies endocriniennes (& d'architecture du sommeil) puissent permettre de définir rigoureusement la mélancolie dans le but de l'intégrer aux classifications en tant que syndrome<sup>[100,173,413]</sup>

En 2010, Gordon Parker s'associe à Max Fink et à 15 autres co-auteurs, la plupart professeurs de psychiatrie et spécialistes des troubles de l'humeur, du syndrome catatonique, de l'ECT ou encore d'histoire et d'épistémologie de la psychiatrie, pour préconiser que la mélancolie soit positionnée comme un syndrome affectif distinct, identifiable, homogène et spécifiquement traitable dans le DSM-5<sup>[90]</sup>. La mélancolie posséderait, selon eux, une description clinique fiable, des caractéristiques physiopathologiques spécifiques, un pronostic longitudinal particulier - soit au moins 3 des 5 critères de validité de Robins & Guze, 1970<sup>[414]</sup>.

Les **caractéristiques cliniques** seraient une *perturbation affective* non-réactive et émoussée avec anhédonie envahissante, angoisse permanente, propos morbides et risque suicidaire, une *perturbation psychomotrice marquée* sous la forme d'un ralentissement (des pensées, des mouvements, du langage et d'une anergie) ou d'une agitation spontanée (impatience motrice avec persévération du discours ou des mouvements), une *altération cognitive* avec une concentration et une mémoire de travail réduites, un *dysfonctionnement neurovégétatif* avec un réveil précoce, une perte d'appétit et de poids, une baisse de la libido et une variation nyctémérale - l'humeur et l'énergie étant généralement moins bonnes le matin. Sans être caractéristique, la psychose est

souvent présente avec des convictions nihilistes de désespoir, de culpabilité, de péché, de ruine ou de maladie.

Les **modifications physiopathologiques** seraient une *hypercortisolémie* reflétée dans le Test de Suppression à la Dexaméthasone (DST), un *raccourcissement de la latence de la première phase de sommeil paradoxal* et d'autres *perturbations de l'architecture du sommeil* comme une augmentation du temps de sommeil paradoxal et une réduction du sommeil profond.

Le **pronostic** serait marqué par une évolution épisodique avec un fort risque de récurrence, une faible réponse aux placebos et aux interventions psychologiques<sup>[91]</sup> et sociales, une grande réponse aux traitements physiques comme l'ECT et aux médicaments antidépresseurs, en particulier aux tricycliques à large action meilleure qu'aux ISRS<sup>[92]</sup> (Perry, 1996). [*Ainsi, en se basant en partie sur ces données, les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) de 2013 pour les troubles dépressifs unipolaires ont suggéré la Clomipramine et l'Amitriptyline (antidépresseurs tricycliques) ou la Venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, pouvant avoir un léger effet dopaminergique), chez les patients hospitalisés avec caractéristiques mélancoliques, ces antidépresseurs ayant montré une relation dose-effet*<sup>[415]</sup>.]

En 2012, B.J. Carroll, spécialiste des dépressions sévères et auteur des principales publications concernant l'axe du stress dans la dépression dans les années 1980, publie un éditorial dans *Bipolar Disorders*, dans lequel il décrit la riche sémiologie de la mélancolie dont une très faible partie est intégrée dans les critères actuels de dépression et de caractéristiques mélancoliques des DSM-III et DSM-IV<sup>[416]</sup>.

Cependant ces diverses préconisations étant basées sur des données hétérogènes, souvent anciennes, et pas toujours répliquées, ne faisant pas consensus n'ont pas été intégrées au sein du DSM-5, sorti en 2013.

Depuis, Gordon Parker et son équipe ont développé l'échelle SMPI (*Sydney Melancholia Prototype Index*) pour tenter de discriminer les dépressions mélancoliques et non-mélancoliques en se concentrant principalement sur la perturbation psychomotrice<sup>[93-97]</sup>. Tandis que Parker et son équipe souhaitent définir le syndrome mélancolique comme étant essentiellement une perturbation psychomotrice peu importe l'étiologie en se basant sur la SMPI<sup>[98]</sup>, Max Fink espère que l'on suivra la voie de la catatonie pour la réintégration de la mélancolie dans les classifications internationales en réalisant une évaluation des patients en 3 temps avec d'abord des *évaluations cliniques utilisant des échelles validées de dépression*, puis l'utilisation de *marqueurs neuroendocriniens* pour vérifier le diagnostic, enfin le *traitement par tricyclique ou par ECT* pour le valider définitivement<sup>[99]</sup>. On peut ajouter que les tricycliques peuvent éventuellement être donnés avant l'ECT et remplacer l'étape des marqueurs endocrines compliqués à mettre en place en pratique.

Pour conclure sur cette catégorie qui fait encore débat, si les critères définis par consensus depuis le DSM-III sont peut-être mal choisis, les études anciennes tentant de mettre en évidence une sous-catégorie homogène de patients répondant spécifiquement à l'ECT (indépendamment de la sévérité ou des caractéristiques psychotiques), sont ont des risques de biais notamment du fait d'une validité externe faible avec des critères variables ne dessinant pas exactement la même Mélancolie, des tailles d'échantillon souvent réduites, des qualités de rapport hétérogènes et des répliques partielles. Les tests endocriniens auraient pu être prometteurs, mais ils étaient sans doute trop difficiles à mettre en œuvre en dehors de services d'endocrinologie. Peut-être que la perturbation psychomotrice est plus facile à identifier en clinique courante et pourrait avec la sévérité générale (et les caractéristiques psychotiques) permettre de choisir les dépressions qui bénéficieraient le plus de l'ECT.

Annexe 3 : Mesures de connectivité fonctionnelle

Nom	Traduction	Notation	Linéarité [2]	Type	Biais source commune
Phase-Locking Value	Verrouillage de phase	PLV	non-linéaire	Estimation de <b>phase</b>	oui
Phase Lag Index	Indice de retard de phase	PLI	non-linéaire	Estimation de <b>phase</b>	peu ou pas
weighted Phase Lag Index	Indice de retard de phase pondéré	wPLI	non-linéaire	Estimation de <b>phase</b>	peu ou pas
debiased weighted Phase Lag Index	Indice de retard de phase pondéré débiaisé	dwPLI	non-linéaire	Estimation de <b>phase</b>	peu ou pas
Lagged Phase Synchronization	Synchronisation de phase retardée	LPS	non-linéaire	Estimation de <b>phase</b>	peu ou pas
<b>Coherency</b>	<b>Cohérence complexe</b>	<b>Coh</b>			
Coherence absolute/magnitude coherency	Cohérence = Magnitude de cohérence complexe	Coh /  Coh	linéaire	cohérence <b>spectrale</b>	oui
Magnitude squared of Coherency	Cohérence	Coh <sup>2</sup>	linéaire	cohérence <b>spectrale</b>	oui
Imaginary Coherency	partie Imaginaire de la Cohérence	ImCoh	linéaire	cohérence <b>spectrale</b>	peu ou pas
Lagged Coherence	Cohérence retardée	LagCoh	linéaire	cohérence <b>spectrale</b>	peu ou pas
Cross-correlation	Corrélation croisée	Cor	linéaire	Couplage d' <b>amplitude</b>	oui
Power/Amplitude Envelope Correlation with orthogonalization	Corrélation d'enveloppe d'amplitude avec orthogonalisation	PEC / AEC	linéaire	Couplage d' <b>amplitude</b>	oui peu ou pas

adapté à partir de [1][2]

[1] : How reliable are MEG resting-state connectivity metrics? Colclough, Woolrich, Tewarie, Brookes, Quinn & Smith, 2016

[2] : Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG restingstate functional brain network research, E. van Diessen, 2015

Frequency (Hz)	IFCN 1999 (I)	IFCN 1999 (II)	IPEG 2012	IFCN-2017 Glossary
Delta	0.5–4	0.5–4	1.5–<6	0.1–<4
Theta	4–8	5–7	6–<8.5	4–<8
Alpha	$\alpha_1$ : 8–10 $\alpha_2$ : 10–12/13	8–12	$\alpha_1$ : 8.5–<10.5 $\alpha_2$ : 10.5–<12.5	8–13
Beta	$\beta_1$ : 12–16 $\beta_2$ : 16–20 $\beta_3$ : 20–24 $\beta_4$ : 24–28 $\beta_5$ : 28–32	$\beta_1$ : 14–20 $\beta_2$ : 21–30	$\beta_1$ : 12.5–<18.5 $\beta_2$ : 18.5–<21 $\beta_3$ : 21.0–<30	14–30
Gamma	$\gamma_1$ : 32–36 $\gamma_2$ : 36–40 $\gamma_3$ : 40–44 $\gamma_4$ : 44–48 ...	$\gamma_1$ : 30–40 $\gamma_2$ : 40–...	30–<40 $\gamma_1$ : 30–<65* $\gamma_2$ : 65–<90* $\gamma_3$ : 90–<135*	>30–80

\*

Empirical subdivision.

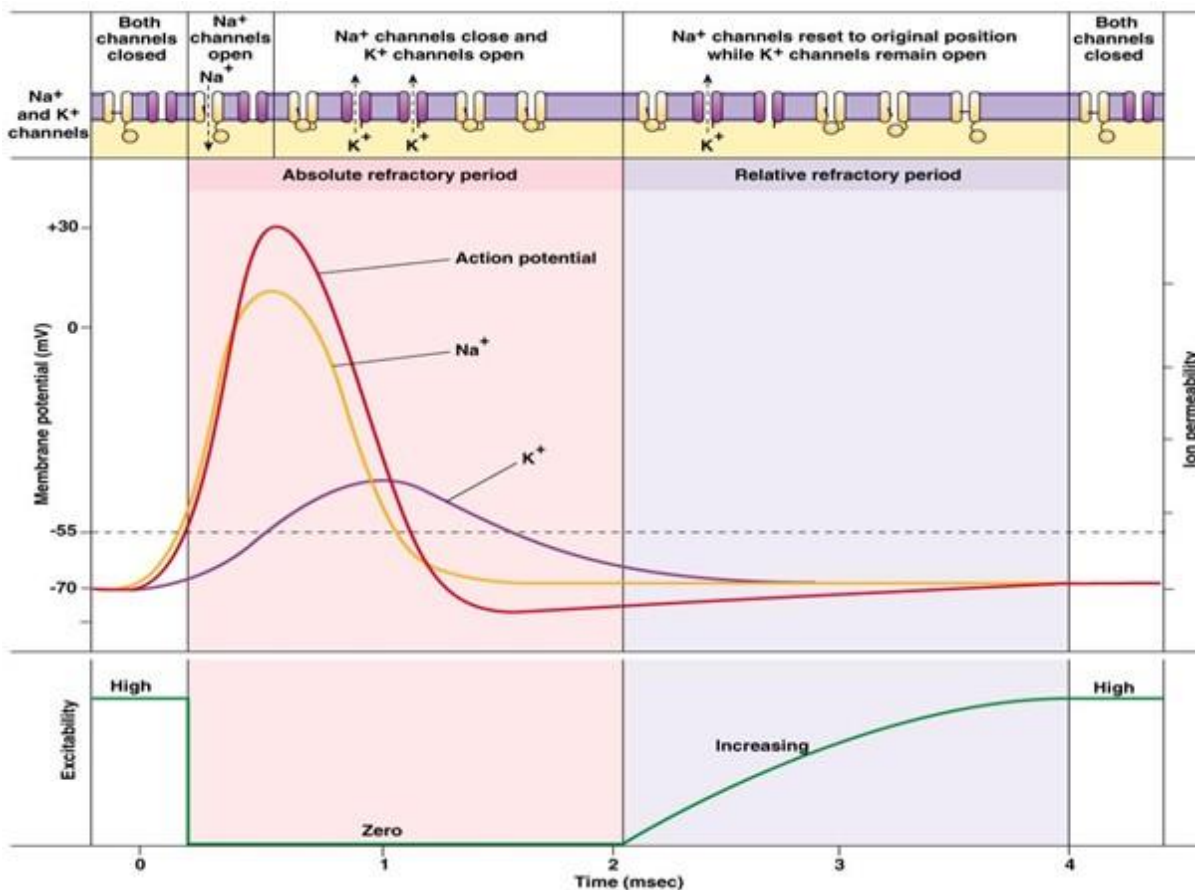
### Supplément 3 : Explication sur l’hypothèse ergodique & ordre de grandeur temporels

C’est-à-dire que connaître le signal à un instant  $t$ , ou sur une certaine période ne puisse pas permettre de mieux prédire la suite du processus stochastique ou plutôt que le signal à un instant  $t$  ne puisse pas être mieux prédit en connaît la période qui le précède. En d’autres termes, l’ergodicité signifierait qu’il n’y ait pas de mémoire statistique des événements suffisamment antérieurs. Le signal « oublie », le système neural aurait une forte tendance à oublier au moins localement.

Pour illustrer ce que peut représenter la mémoire ou l’oubli dans le système on peut s’intéresser à l’échelle de l’axone présynaptique, si la décharge en potentiel d’action était un processus stochastique, il ne serait pas strictement ergodique du fait de l’existence d’une période réfractaire absolue (et d’une période réfractaire relative), si l’on sait que l’axone vient d’émettre un potentiel d’action on sait que pendant un certain temps il ne pourra pas en émettre puis que cela sera moins probable. Une fois la période réfractaire relative terminée, le neurone a en quelque sorte oublié qu’il avait émis un potentiel d’action. Ainsi pour satisfaire

l'hypothèse ergodique à l'échelle des neurones il faut suivre le signal pendant au moins la durée maximale totale entre le début d'un potentiel d'action et la fin de la période réfractaire absolue et relative qui se mesure en milliseconde disons par exemple 5 ms. [Il a même été décrit des fluctuations d'excitabilité axonale (période d'excitabilité dite « supernormale », puis période d'hypoexcitabilité) de certains neurones jusqu'à 100 à 150 ms<sup>[417]</sup>.]

Si l'on prend en compte les événements postsynaptiques qui durent plus longtemps que les potentiels d'action et leur périodes réfractaires et qui participent à la formation du signal EEG et que l'on considère la constante de temps la plus longue, celle de leur décroissance, cela donne des durées de l'ordre entre 1 à 100 ms environ. De même, l'hypothèse ergodique pourrait éventuellement être satisfaite pour disons 5 à 7 fois cette constante de temps maximale ce que l'on peut arrondir grossièrement par excès à 1 seconde. Néanmoins, il n'est pas évident de pouvoir estimer au bout de combien de temps l'hypothèse ergodique pourrait être satisfaite à l'échelle globale du cortex.



Annexe 5: **Potentiel d'action, périodes réfractaire absolue & relative**  
à partir de Marieb & Hoehn, 2007<sup>[418]</sup>

**Annexe 6 : Données extraites : design, enregistrement EEG, prétraitement, mesure EEG, méthode statistique, inclusion, résultats statistiques**

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Design de l'étude</b>					
Type d'étude clinique	interventionnelle contrôlée (ECT VS MST) randomisé	interventionnelle non-contrôlée	interventionnelle non-contrôlée	observationnelle transversale cas/contrôle avant ttt, puis interventionnelle non-contrôlée	interventionnelle non-contrôlée
Commentaire	<i>cohorte princeps</i>	<i>cohorte princeps</i>	⚠ <i>sous-ensemble d'une cohorte plus large</i>	⚠ <i>sous-ensemble d'une cohorte plus large</i>	<i>cohorte princeps</i>
Diagnostic des participants	Episode dépressif unipolaire / bipolaire	Trouble dépressif	Dépression unipolaire	Dépression résistante unipolaire	Dépression résistante unipolaire
Critère de sévérité	HDRS-24 ≥ 18	non	Hospitalisé + indication clinique ECT	Adressé pour ECT + HRSD-24 > 21	HRSD-17 > 22
Traitement médicamenteux associé	<i>non précisé</i>	autorisés	autorisés	autorisés (sauf Lorazépam > 2 mg ou équivalent ou anticonvulsivant)	autorisés
Modification de posologie	NA	antidépresseurs non modifiés	non précisé	non précisé	non précisé
		antipsychotique modifié chez 1 patient			
		benzo modifiée chez 2 patients			
Autres critères	<i>non précisé</i>	<i>non précisé</i>	≥ 20 ans, pas de comorbidité majeure, pas d'ECT 3 mois avant	18 à 85 ans, pas de comorbidité majeure	non précisé
Intervention convulsivante	ECT unilatérale droite ultra-brève & MST 100 Hz	ECT bilatérale	ECT bitemporale brève	MST (100, 60, 50, ou 25 Hz)	ECT unilatérale droite ultra brève (1) ou bitemporale (2) ou (1) puis (2)
Présence de contrôle	Oui, 2 bras : ECT VS MST	non	non	oui, sujets sains (uniquement avant MST)	non
Si oui, randomisation	Double aveugle, ratio 1/1	NA	NA	non (rétrospectif)	NA
Nombre de centres d'inclusion	3	<i>non-précisé (vraisemblablement 1)</i>	1	1	1
Région	USA	Japon	Japon	Canada	Canada
Sévérité dépression évaluée	oui, avant/après	oui, MADRS avant/après	oui, MADRS avant/après	HDRS-24 plusieurs fois par semaine	HDRS-17 avant/après (dans les 48h)
Définition réponse	<i>non-précisé</i>	<i>non-précisé</i>	diminution ≥ 50% du score MADRS	diminution ≥ 50% du score HDRS-24	diminution ≥ 50% du score HDRS-17
Définition rémission	<i>non-précisé</i>	<i>non-précisé</i>	MADRS ≤ 10	HDRS-24 ≤ 10 & diminution ≥ 60	non précisé
Fin ECT selon	<i>non précisé</i>	vraisemblablement appréciation patient/médecin	vraisemblablement appréciation patient/médecin	vraisemblablement appréciation patient/médecin	appréciation patient ou médecin clinicien
Evaluation cognitive	<b><i>non-rapporté</i></b>	oui, MMSE uniquement avant	oui, MMSE avant/après	non précisé	non précisé



Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Enregistrement EEG</b>					
Séances d'ECT entre enregistrements	<b>1 seule (la deuxième)</b>	Toute la cure (nombre variable)	Toute la cure (nombre variable)	Toute la cure (nombre variable)	Toute la cure (nombre variable)
Délai entre ECT et deuxième enregistrement	<b>30 minutes</b>	1 jour	dans la semaine de la fin de la cure	"rapidement après" moyenne +3,81 jours (écart-type 3,86)	
Contexte d'enregistrement	<b>EEG de repos, yeux fermés</b>	EEG TMS-évoqué (cortex visuel & cortex moteur), yeux fermés, bouchons d'oreille	EEG de repos, yeux fermés	EEG de repos, yeux fermés	EEG de repos, assis, yeux fermés
nombre d'électrodes	<b>59</b>	27	19	64	64
Durée total d'enregistrement par session	<b>10 minutes</b>	3 minutes	5 minutes	10 minutes	10 minutes
Taux d'échantillonnage initial (enregistrement)	<b>non précisé</b>	1000 Hz	500 Hz	10 000 Hz	10 000 Hz
Autre modalité d'enregistrement	<b>non précisé</b>	Suppression données amplitude d'allure oculaire	suppression données périodes mouvement vidéo-détectées	non précisé	non précisé

185

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Prétraitement</b>					
Compression	<i>non précisé</i>	<i>non précisé</i>	oui, 250Hz -> réduction temps calcul	oui, 1000 Hz	oui, 1000 Hz
Spectre préfiltré (Hz)	[0,5 ; 50]	[0,1 ; 30]	[1 ; 250]	[0,5 ; 1000]	[1 ; 70]
Bande coupée (50 ou 60 Hz)	inutile, 60 Hz déjà filtré	inutile, 50 Hz déjà filtré	en cloche autour de 50 Hz	de 58 à 62 Hz	de 58 à 62 Hz
Segmentation	300 parties de 2 secondes	60 parties de 3 secondes	150 parties de 2 secondes	200 parties de 3 secondes	200 parties de 3 secondes
Autre	donnée manquante: interpolation/moyenne des électrodes adjançantes	non précisé	non précisé	suppression des données des mauvais ( <i>bad</i> ) électrodes/essais	suppression des données des mauvais ( <i>bad</i> ) électrodes/essais
				puis interpolation par moyenne à partir des électrodes adjacentes	puis interpolation par moyenne à partir des électrodes adjançantes
Méthode statistique d'atténuation du bruit	ICA	non précisé	ICA	<i>Supplementary Material</i> non récupérable	ICA

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Approche théorique &amp; bandes analysées</b>					
<b>Modélisation de source</b>	non	non	oui, exact LORETA par bande	non	non
Si oui, propriétés des voxels	NA	NA	6239 voxels de 5 mm	NA	NA
<b>Interpolation inter-électrodes</b>	non	non	non	vraisemblablement, Supplementary Material non récupérable	oui
<b>Analyses basées sur la théorie des graph</b>	oui	non	non	oui	oui
Autre	non-précisé	non précisé	Normalisation des données de puissance totale par sujet: normalisation implémentée dans LORETA	moyennisation par bande rythmique	moyennisation par bande rythmique
<b>Analyse spectrale Transformée</b>	multitaper Fourier transform	transformée en ondelette de Morlet	implémentée dans LORETA (transformée non précisée)	multi-taper fast-Fourier avec fenêtre de Hanning (1 à 55Hz, résolution:5 Hz)	multi-taper fast-Fourier avec fenêtre de Hanning (1 à 55Hz, résolution:5 Hz)
Analyse temps-fréquence	non	oui	non précisé (probablement non)	non	non
bande globale (Hz)	0,5 - 50	non	non	non	non
delta (Hz)	0,5 - 4	non	1 - 3,5	1 - 3	1 - 3
thêta (Hz)	4 - 7	4 - 7	4 - 7,5	4 - 7	4 - 7
alpha (Hz)	7 - 13	8 - 12	8,0 - 12,0	8 - 12	8 - 12
bêta (Hz)	13 - 30	13 - 20	12,5 - 20,0 (beta1) & 20,5 - 30,0 (beta2)	13 - 29	13 - 29
gamma (Hz)	non	non	30.5–45.0 Hz	30 - 55	30 - 55

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Mesure synchro</b>	<b>dwPLI</b>	<b>PLV</b>	<b>LPS</b>	<b>dwPLI</b>	<b>wPLI</b>
<i>Commentaire</i>	<i>robustesse au bruit</i>	+maximum PLV alpha entre -500&+500 ms début de TMS	<i>sans synchro retard nul artéfactuelle</i>	<i>minimise artefact conduction volumique</i>	<i>minimise artefact conduction volumique</i>
Régions d'intérêt (ROI)	non (chaque électrode individuelle)	2	oui, <b>28</b>	non (idem)	non (idem)
Signaux concernés	<b>entre toutes les paires d'électrodes</b>	<b>entre les électrodes des cortex visuel et moteur</b>	<b>entre toutes les paires de ROI</b>	<b>entre toutes les paires d'électrodes</b>	<b>entre toutes les paires d'électrodes</b>
	<b>moyenne sujets du dwPLI réseau-entier par bande</b>	par bande	par bande	Réseau par bande	Réseau par bande
	+ graphe valué non-orienté :			+ graphe valué non-orienté :	+ graphe valué non-orienté :
	- (nœud = électrode ; poids d'arête = dwPLI)			- (nœud = électrode ; poids d'arête = dwPLI)	- (nœud = électrode ; poids d'arête = wPLI)

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Autre.s analyse.s</b>	<b>graph valué binarisé par "seuillage" en graph non-valué</b>	PLF (indice de 'réinitialisation' de phase et de sens de flux)	Pattern d'activité oscillatoire corticale	<b>graphe valué binarisé selon significativité (p&lt;0,01) en graph non-valué avec 2 mesures de structure globale du graph non-pondéré:</b>	<b>graphe valué binarisé avec 17 seuillages densité de réseau différentes (10 à 90%)</b>
	<b>avec 4 mesures de structure globale du graph non-pondéré:</b>	+ maximum de PLF alpha entre -500 & +500 ms du début de la TMS	[à partir de la <b>Densité de Courant Source (CSD)</b> ]	<b>avec 2 mesures de structure globale du graph non-pondéré:</b>	<b>avec 2 mesures de structure globale du graph non-pondéré:</b>
	- coefficient de regroupement	+ latence entre début TMS et maximum de PLF alpha		- coefficient de regroupement	- coefficient de regroupement C
	- longueur de chaîne caractéristique			- longueur de chaîne caractéristique	- longueur de chaîne caractéristique L
	- densité				+ 1 <b>indice global de smallworldness SW</b> (SW $\propto$ C/L)
	- <i>centralité d'intermédiarité (peu importe)</i>				

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Analyses principales</b>	comparaison entre ECT & MST : <b>non-rapporté</b>  (non significatif)	<b>t-test 2 échantillons appariés avant/après:</b>  - MADRS	<b>t-test 2 échantillons appariés pré/post:</b>  - LPS (syncho)  - Densités Courant Source (CSD)  - MADRS  - MMSE	<b>Network-Based Statistic (NBS) analysis (non-paramétrique):</b> = comparaisons de poids pour chaque arête - comparaison pré-ECT, patient & contrôle sain - comparaison patient pré-/post-ECT	Idem <i>Hill et al., 2020a</i>  = comparaisons de poids pour chaque arête - comparaison patient pré-/post-ECT - comparaison secondaire répondeur /non-répondeur <b>+ test des rangs signés de Wilcoxon (non-paramétrique):</b> - mesures topologiques de graph pré-/post-ECT
correction des comparaisons multiples	non précisé	<b>Coefficient de corrélation de Pearson:</b>  <b>TMS-occipital induit:</b>  - pré-ECT max(PLV alpha) & MADRS  - post ECT max(PLV alpha) & MADRS  - $\Delta$ max(PLV alpha) & $\Delta$ MADRS	en voxels/ fréquences: 5000 permutations	« en réseau (NBS) »	Idem <i>Hill et al., 2020a</i>
Autre	<b>t-test 2 échantillons appariés avant/après:</b> - moyenne du dwPLI cortex-entier, bande globale - moyenne des dwPLI cortex-entier, par bande rythmique - chaque mesure globale graphe non-pondéré, <b>bande <u>bêta</u></b>	- pré-ECT max(PLF moteur alpha) = (1) & MADRS - post-ECT max(PLF moteur alpha) = (2) & MADRS - $\Delta$ max(PLF moteur alpha) = (2) - (1) & $\Delta$ MADRS - pré-ECT max(PLF visuel alpha) = (3) & MADRS - post ECT max(PLF visuel alpha) = (4) & MADRS - $\Delta$ max(PLF visuel alpha) = (4) - (3) & $\Delta$ MADRS - post-ECT max(PLF moteur alpha) - max(PLF visuel alpha) = (2) - (4) & MADRS - post-ECT latence[(2)] - latence[(4)] = $\Delta$ latence & MADRS <b>TMS-moteur-induit:</b> - pré-ECT max(PLV alpha) & MADRS - post ECT max(PLV alpha) & MADRS - $\Delta$ max(PLV alpha) & $\Delta$ MADRS - pré-ECT max(PLF moteur alpha) = (5) & MADRS - post-ECT max(PLF moteur alpha) = (6) & MADRS - $\Delta$ max(PLF moteur alpha) = (6) - (5) & $\Delta$ MADRS - pré-ECT max(PLF visuel alpha) = (7) & MADRS - post-ECT max(PLF visuel alpha) = (8) & MADRS - $\Delta$ max(PLF visuel alpha) = (8) - (7) & $\Delta$ MADRS	tests non-paramétriques (avec correction en cluster): = comparaisons de puissance spectrale - comparaison pré-ECT, patient & contrôle sain - comparaison patient pré-/post-ECT	Idem <i>Hill et al., 2020a</i>  - comparaisons de puissance spectrale	

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
+ Analyses exploratoires (sans correction de multiplicité)	<b>Non-rapporté</b>	Réalisé en principal	<b>Corrélation:</b> - ΔdwPLI/ROI & ΔMADRS, idem MMSE - ΔCSD/ROI & ΔMADRS, idem MMSE (sans correction des comparaisons multiples)	après 'winsorisation' des données extrêmes	après 'winsorisation' des données extrêmes
(paramétriques)				<b>Corrélation:</b>	<b>Corrélation:</b>
				- ΔdwPLI-thêta & ΔHDRS-24 ( <i>Supplementary Material</i> )	- ΔwPLI / bande & ΔHDRS-17/nombre de séance
				- ΔdwPLI-bêta & ΔHDRS-24 ( <i>Supplementary Material</i> )	- ΔPuissance / bande & ΔHDRS-17/nombre de séance
				<b>+ Analyse ROC:</b>	- Δ mesures topologiques /bande & ΔHDRS-17/nombre de séance
				- ΔdwPLI-thêta & statut répondeur	<b>+ Analyse ROC :</b>
				- ΔdwPLI-bêta & statut répondeur ( <i>Supplementary Material</i> )	- Δ wPLI réseaux /bande & statut répondeur
				- Δ mesures de structure globale de graphe thêta & statut répondeur	- ΔPuissance /bande & statut répondeur - Δ mesures de structure/SW de graphe /bande & statut répondeur

189

Etude	<i>Deng et al., 2015</i>	<i>Miyauchi et al., 2019</i>	<i>Takamiya et al., 2019</i>	<i>Hill et al., 2020a</i>	<i>Hill et al., 2020b</i>
<b>Inclusion/clinique</b>					
Nombre de participants inclus	<b>10</b> 7ECT VS 3MST	10 (8 naïfs, 2 en maintenance)	13	21 patients (& 22 contrôles sains)	23 patients
Propriétés démographiques	<b>non-rapporté</b>	oui	oui	oui ( <i>sans comparaison statut réponse clinique rapportée</i> )	oui (comparaison avec réponse dans autre publication sur échantillon total 25)
Propriétés cliniques	<b>non-rapporté</b>	oui	oui	oui ( <i>sans comparaison statut réponse clinique rapportée</i> )	oui (comparaison avec réponse dans autre publication sur échantillon total 25)
Caractéristiques psychotiques	<i>non précisé</i>	<i>non-précisé</i>	= 38,5 %	non précisé	severe ou psychotique = 7/15 répondeur VS 3/10 non-répondeurs
bipolaire	<i>non précisé</i>	= 0 %	= 0 %	= 0 %	= 0 %
Symptômes dépressifs	<b>non-rapporté</b>	forte tendance ∇ (pré= <b>19,50</b> ±4,51; post= <b>9,00</b> ±2,06; t= <b>2,075</b> , p< <b>0,053</b> )	pre <b>30,3</b> (8,6) ; post <b>6,5</b> (6,3), df= <b>12</b> , t= <b>9,04</b> , p< <b>0,001</b>	pré = <b>29,05</b> (5,55) ; post = <b>19,00</b> (10,43) (test statistique non rapporté)	pré= <b>24,61</b> ±3,80 ; post= <b>12,57</b> ±6,66 ; 60,87% de répondeurs
Evaluation cognitive	<b>non-rapporté</b>	NA	pre <b>27,0</b> (3,0), post <b>26,3</b> (2,9), df= <b>11</b> , t= <b>0,76</b> , p= <b>0,46</b>	NA	

Etude	Deng et al., 2015	Miyauchi et al., 2019	Takamiya et al, 2019	Hill et al., 2020a	Hill et al., 2020b
Synchro	<p>↘ <b>bêta</b> (moyenne des dwPLI cortex-entier)</p>	<p>↗ <b>PLV</b> (visuo-moteur TMS-occipital induit) <b>post ECT</b> notamment en alpha</p>	<p>seuil t critique (synchro cortex-entier) = 5,37</p> <p>↗ <b>thêta</b> entre aPFC droit ↔ PCC droit (t=+5,48)</p> <p>↘ <b>bêta1</b> INS droit ↔ SPL droit (t=-5,85)</p> <p>↘ <b>bêta1</b> INS gauche ↔ PPC gauche (t=-6,60)</p> <p>↘ <b>bêta1</b> LTL gauche ↔ PPC gauche (t=-5,55)</p>	<p>pré-ECT, pas de différence significative patient &amp; sujets sains (p&gt;0,05)</p> <p>↗ <b>thêta</b> dans sous-réseau à 12 nœuds et 13 arêtes (p=0,003) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- entre électrodes pariéto-occipitales droites &amp; frontales</li> <li>- entre électrodes pariéto-occipitales droites &amp; pariéto-centrales gauches</li> </ul> <p>↘ <b>bêta</b> dans sous-réseau à 24 nœuds &amp; 35 arêtes (p=0,002):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- très large bilatéral frontal (prédom' droite) à postérieur (prédom' gauche)</li> </ul>	<p><b>Avant ECT VS après ECT:</b></p> <p>↗ <b>delta</b> dans sous-réseau linéaire 6 nœuds 5 arêtes (p=0,016):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fronto-central à droite</li> </ul> <p>↗ <b>thêta</b> dans sous-réseau linéaire 9 nœuds 8 arêtes (p=0,010):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fronto-central bilatéral</li> </ul> <p>↘ <b>alpha</b> 56 nœuds 131 arêtes (p&lt;0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- largement étendu bilatéral</li> </ul> <p>↘ <b>bêta</b> 20 nœuds 24 arêtes (p=0,004):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilatéral</li> </ul> <p><b>Δ gamma non significatifs</b></p> <p><b>Répondeurs VS non-répondeurs :</b></p> <p>↘ <b>sous-réseau alpha</b> 55 nœuds 203 arêtes &amp; répondeur (p&lt;0,001):</p> <p>↘ <b>sous-réseau bêta</b> 42 nœuds 75 arêtes &amp; répondeur (p=0,003):</p>
Autres (Topologie, Puissance, Densité de courant)	<p><b>Topologie du réseau bêta (↘):</b></p> <p>↗ <b>longueur de chaîne caractéristique</b> (p&lt;0,05)</p> <p>↘ <b>coefficient de regroupement</b> (p&lt;0,01)</p> <p>↘ <b>densité du réseau</b> (p&lt;0,01)</p> <p>↗ <b>centralité d'intermédiaire</b> (p&lt;0,05)</p>	<p>↗ <b>PLF</b> moteur TMS-occipital induit post-ECT, notamment alpha</p> <p>↗ <b>PLF</b> visuel TMS-occipital induit post-ECT, notamment alpha</p> <p>PLF TMS-moteur-induit, notamment en alpha</p> <p>PLF TMS-moteur-induit, notamment en alpha</p>	<p>seuil t critique (CSD cortex-entier) = 1,52</p> <p>↗ <b>thêta</b> dans ACC &amp; mPFC (t=+1,70)</p> <p>↘ <b>bêta2</b> dans Pôle Frontal (t=-1,75)</p> <p>↘ <b>gamma</b> dans IPL (t=-1,74)</p>	<p><b>Topologie du réseau:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↘ <b>longueur de chaîne caractéristique L thêta</b> (t(20)=2,963, p=0,008, d=0,647)</li> <li>- ↗ <b>coefficient de regroupement C thêta</b> (t(20)=-3,605, p=0,002, d=-787)</li> <li>- ↘ <b>coefficient de regroupement C bêta</b> (t(20)=4,299, p&lt;0,001, d=0,938)</li> <li>- longueur de chaîne caractéristique L bêta (t(20)=-2,649, FDRp&lt;0,05, d=-578)</li> </ul> <p><b>Puissance spectrale:</b></p> <p>pré-ECT, pas de différence significative patient &amp; sujets sains (p&gt;0,05)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ généralisée <b>delta</b> (p=0,008) &amp; <b>thêta</b> (p=0,006)</li> <li>- ↘ <b>gamma</b> généralisée (p=0,001)</li> </ul>	<p><b>Topologie du réseau:</b></p> <p><b>190</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>SW</b> delta, thêta, alpha, bêta, gamma &gt; 1 <b>avant ECT</b> (sur les 5*17)</li> <li>- ↗ <b>L</b> alpha sur le réseau de densité 55% (sur les 17)</li> <li>- ↗ <b>L</b> gamma sur le réseau de densité 25% (sur les 17)</li> <li>- ↘ <b>C</b> delta sur réseaux densité 25, 30 &amp; 35 % (sur 17)</li> <li>- ↘ <b>C</b> gamma sur le réseau de densité 85% (sur les 17)</li> <li>- ↗ <b>C</b> thêta sur réseaux 40, 45, 50, 55, 70, 75, 80 % (sur 17)</li> <li>- <b>SW</b> delta, thêta, alpha, bêta, gamma &gt; 1 <b>après ECT</b> (sur les 5*17)</li> <li>- ↗ <b>SW</b> thêta sur réseaux densité 45, 50, 60, 70, 75, 80 &amp; 85 (sur 17)</li> <li>- ↘ <b>SW</b> delta sur réseaux densité 30, 35 &amp; 40 % (sur les 17)</li> <li>- ↘ <b>SW</b> gamma sur réseau densité 30 % (sur les 17)</li> </ul> <p><b>Puissance spectrale:</b></p> <p>↗ <b>delta</b> (d=+0,70 ; p&lt;0,001) &amp; <b>thêta</b> (d=+1,00 ; p&lt;0,001)</p> <p>Δ alpha, bêta &amp; gamma : non significatif (tous les p&gt;0,005)</p>

Etude	Deng et al., 2015	Miyauchi et al., 2019	Takamiya et al, 2019	Hill et al., 2020a	Hill et al., 2020b
Corrélation clinique	non-rapporté	<b>TMS-occipital-induit:</b>	Corrélation synchro & ΔMADRS:	<b>Corrélations:</b>	<b>Corrélations:</b>
		<u>corrélation max(PLV alpha) &amp; MADRS (ou ΔMADRS):</u>	non-significatif	- ↗dwPLI-thêta & ΔHDRS-24 (Supplementary Material)	- ΔwPLI réseaux delta, thêta, alpha, bêta, gamma & ΔHDRS-17 : tous les p>0,05
		- pré: <b>r=-0,704, p&lt;0,024</b>	Corrélation Synchro & ΔMMSE:	- ↘dwPLI-bêta & ΔHDRS-24 (Supplementary Material)	- ↗Puissance delta & ΔHDRS-17 : tous les p>0,05
		- post: r=+0,182, p=0,615	<b>(↘)bêta1 INS gauche &lt;-&gt; PPC gauche &amp; ΔMMSE (r=-0,68, df= 10, p=0,015)</b>	<b>+ Analyse ROC /statut répondeur:</b>	- ↗Puissance thêta : & ΔHDRS-17 : tous les p>0,05
		- Δ & ΔMADRS : <b>r=-0,782, p&lt;0,007</b>	<b>(↘)bêta1 LTL gauche &lt;-&gt; PPC gauche &amp; ΔMMSE (r=-0,64, df= 10, p=0,024)</b>	- ↗dwPLI-thêta sensibilité 89%, spécificité 67% (AUC=0,787, p=0,028)	- Δ mesures topologiques / bande & ΔHDRS-17 : tous les p>0,05
		<u>corrélation max(PLF-moteur alpha) &amp; MADRS (ou ΔMADRS):</u>	Corrélation CSD & ΔMADRS/MMSE:	- ↘dwPLI-bêta (p>0,05)	- Δ wPLI réseaux delta, thêta, alpha, bêta, gamma & nombre séance : non rapportés
		- pré: <b>r=-0,907, p&lt;0,001</b>	non-significatifs	- mesures de structure globale de graphe (p> 0,05)	- ↗Puissance thêta : & nombres de séances : r=+0,668; p=0,001
		- post: r=+0,086, p= 0,813			- ↗Puissance delta & nombre de séances : r=+0,630; p=0,001
		- Δ & ΔMADRS : <b>r=-0,911, p&lt;0,001</b>			- ΔPuissance alpha, bêta, gamma & nombre de séances : tous les p>0,05
<u>corrélation max(PLF-visuel alpha) &amp; MADRS (ou ΔMADRS):</u>			- ΔTopologie delta, thêta, alpha, bêta, gamma & nombre séance : non rapportés		
- pré: r=-0,527, p=0,118			<b>Analyse ROC /statut répondeur:</b>		
- post: r=+0,549, p=0,100			ΔdwPLI delta thêta alpha bêta gamma & répondeur : non significatifs (tous les p>0,05)		
- Δ & ΔMADRS: r=-0,427, p=0,218			ΔPuissance delta thêta alpha bêta gamma & répondeur : non significatifs (tous les p>0,05)		
- post, moteur - visuel : r=+0,035, p=0,925			ΔTopologie delta thêta alpha bêta gamma & répondeur : non significatifs (tous les p>0,05)		
- post Δlatence : <b>r=+0,778, p&lt;0,008</b>					
<b>TMS-moteur-induit:</b>					
<u>corrélation max(PLV alpha) &amp; MADRS (ou ΔMADRS):</u>					
- pré : r =-0,331, p = 0,35					
- post : r=+0,287, p=0,422					
- Δ & ΔMADRS : r=-0,222, p=0,5					
<u>corrélation max(PLF-moteur alpha) &amp; MADRS (ou ΔMADRS):</u>					
- pré : r=+0,397, p=0,255					
- post : r=-0,291, p=0,415					
- Δ & ΔMADRS : r = 0,172, p=0,634					
<u>corrélation max(PLF-visuel alpha) &amp; MADRS (ou ΔMADRS):</u>					
- pré : r=-0,216, p=0,550					
- post : r=+0,099, p=0,786					
- Δ & ΔMADRS : r=0,183, p=0,612					

**AUTEUR : Nom : BATAILLEY, Prénom : Briac**

**Date de soutenance : 6 juillet 2021**

**Titre de la thèse : Électro-convulsivothérapie, mécanisme d'action & synchronisation neurale - revue systématique de littérature**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Psychiatrie**

**Mots-clés : Électro-convulsivothérapie ; mécanisme ; synchronisation ; resynchronisation ; revue ; électrophysiologie ; troubles de l'humeur ; mélancolie ; catatonie ; EEG**

**Résumé:** *Contexte: L'électro-convulsivothérapie (ECT) est le traitement le plus efficace et le plus rapide de plusieurs troubles psychiatriques sévères. Son mécanisme d'action reste pourtant incertain. Plusieurs hypothèses explicatives ont été élaborées, surtout celle incluant la neurogenèse. Celle-ci, trop lente, ne peut expliquer seule la rapidité d'action de l'ECT. Cette thèse explore l'hypothèse d'un changement de synchronisation neurale comme mécanisme d'action éventuel de l'ECT, technique induisant des décharges synchrones des neurones et des oscillations EEG.*

*Méthode: Une revue systématique d'articles mesurant la synchronisation EEG pré-/post-ECT a été réalisée.*

*Résultat: 216 références ont été listées dont 5 éligibles. L'étude avec stimulation magnétique transcrânienne visuelle trouve une amélioration post-ECT de transmission visuomotrice synchronisée. Les 4 études réalisées au repos sont convergentes avec la littérature en faveur d'une hausse d'amplitude des ondes lentes et d'une baisse pour les ondes rapides. Parmi les 4, les 3 avec le moins de risque de biais ont trouvé une hausse de synchronisation des ondes lentes. Toutes ont trouvé une baisse de synchronie d'ondes rapides.*

*Discussion: Ces données pourraient étayer un mécanisme lié à la hausse d'ondes lentes avec en conséquence une baisse d'ondes rapides. L'effet antidépresseur pourrait être lié à la baisse de synchronisation alpha, les effets cognitifs à la baisse des ondes bêta. Cette revue de littérature a mis en évidence que malgré un aspect théorique intéressant les données actuelles concernant la synchronisation neurale en lien avec l'ECT sont pauvres et ne permettent de faire que des hypothèses spéculatives sur son mécanisme d'action. Ce champ semble toutefois prometteur pour éclairer le mécanisme de l'ECT.*

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François MEDJKANE**

**Madame le Docteur Mathilde HORN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Ali AMAD**