

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S de Psychiatrie

Quel impact des benzodiazépines dans le traitement par électroconvulsivothérapie des patients souffrant de troubles dépressifs ?

Etude rétrospective « How much do benzodiazepines matter for electroconvulsive therapy in patients with major depression? » **et données de la littérature.**

DELAMARRE Lysandre

Né le 28 juillet 1988 à ANGERS (49)

Sous la direction de M. GALVAO Filipe

Membres du jury

Mme le Pr GOHIER Bénédicte | Présidente

Mr le Dr GALVAO Filipe | Directeur

Mr le Pr POULET Emmanuel | Codirecteur

Mr le Pr VANELLE Jean-Marie | Membre

Soutenue publiquement le :
02 octobre 2018

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné DELAMARRE Lysandre
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **02/09/2018**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GULET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEL Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O’SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie
ATER		
FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine
AHU		
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
CONTRACTUEL		
VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Mme le Professeur GOHIER Bénédicte qui m'a fait l'honneur de présider ce jury et qui m'a encouragé à persévérer pour aller découvrir d'autres horizons professionnels lorsque le doute fut présent.

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans votre bienveillance envers les jeunes internes qui ont la chance de se former au sein de notre CHU Angevin.

Je vous remercie donc pour tout cela ainsi que pour votre aide à l'analyse des données de ce travail et la coordination de la soutenance orale.

Veillez considérer mes sincères remerciements et mon plus grand respect à votre égard.

A Mr le Dr GALVAO Filipe qui m'a fait l'honneur d'être le directeur de cette thèse et membre du jury.

Merci de la confiance que tu m'as accordé moi qui venait (un peu) de loin pour me proposer et diriger ce travail pendant l'année de sa réalisation.

Merci de ton aide, de ton soutien et des nombreuses réponses à mes questions sans lesquelles je n'aurais pas optimisé ce travail.

Merci du temps que tu m'as consacré et de m'avoir permis par la supervision de ce travail de garder le lien avec Lyon, ville vers laquelle je pourrais désormais me tourner.

C'est avec le plus grand des plaisirs que je retravaillerai en ta compagnie.

Merci encore et encore.

A Mr le Professeur POULET Emmanuel qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse malgré la distance et un emploi du temps que j'imagine plus que rempli.

Merci de la confiance que vous m'avez accordée, de votre disponibilité et du soutien que vous m'avez apporté dans ce travail alors que l'ECT n'a plus aucun secret pour vous.

Veillez recevoir ma profonde admiration à votre égard.

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur VANELLE Jean-Marie qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse avec la chaleureuse recommandation du Pr Gohier.

Merci de votre présence.

C'est avec le plus grand plaisir que je vous présente ce travail me permettant de prendre connaissance de vos réflexions et remarques que vous aurez à son sujet.

Veuillez recevoir ma sincère reconnaissance à votre égard.

A Mr BRUNELIN Jerome, Doctorant du Centre de recherche en neurosciences de Lyon qui m'a été d'une aide capitale dans la rédaction de mon article, axe central de ce travail.

Merci de ton aide, de ton soutien, de ta réactivité et de ton expérience.

J'ai gagné un temps précieux par tes soins.

Reçois mes sincères remerciements pour ta participation active.

A Mr Le Professeur D'AMATO Thierry qui a accepté de m'accueillir au sein d'une de ses unités que j'ai pu intégrer pendant plusieurs mois, ce qui m'a permis un véritable épanouissement personnel et de belles rencontres.

Merci de la confiance que vous m'avez accordé et de votre soutien pour venir à nouveau rejoindre vos équipes si la possibilité m'en est donnée.

Veuillez recevoir mes sincères remerciements pour votre sollicitude.

Merci à toute l'équipe de l'unité UGO CERLETTI du l'hôpital du Vinatier, sans laquelle au quotidien ce travail n'aurait pas été possible, en premier lieu à l'ensemble de l'équipe infirmière ainsi qu'au reste du personnel de ce service.

Je vous félicite pour le courage et toute l'humanité dont vous faites preuve dans le soin apporté au patient pris en charge.

Continuez dans votre bienveillance et surtout conservez votre bonne humeur naturelle.

REMERCIEMENTS

A l'équipe de PSYR2 pour leur aide dans les questions réglementaires, la récupération des données et les multiples sollicitations de ma part.

Merci de votre disponibilité et de votre réactivité lorsque j'en ai eu besoin.

Merci à mes parents pour leur soutien et qui à leur manière m'ont encouragé à initier ces (longues) études pour en arriver à la conclusion en réalisant ce travail.

Merci pour ce que vous êtes. J'espère que vous serez fiers de moi.

Je vous aime.

Merci à ma grand-mère maternelle qui, également à sa manière, par sa bonne humeur constante et ses petits récits de la vie, m'a permis d'en arriver là et m'a épaulé dans mon parcours.

Merci à mes amis angevins en général pour leur capacité à égayer la vie avec ce « petit grain de sel » qui fait de nous des êtres humains riches d'émotions, de partage et d'expériences.

Merci à toi Nicolas pour ton intelligence situationnelle et ton aide à décompresser parfois pendant cette année studieuse.

Merci à toi Romain qui même de loin reste toujours présent, toi qui insuffle ta bonne humeur et surtout force mon admiration dans l'audace que tu as pour te construire une nouvelle vie.

Merci à toi Amélie pour la combativité que tu déploies dans ton travail et qui est un bel exemple pour moi. Merci de nos voyages qui m'ont fait prendre la distance dont j'ai eu besoin.

Merci à toi Olivier, depuis Paris tu es aussi un exemple pour moi et j'espère aussi que je le suis pour toi.

Merci à toi Dorothé pour le soutien que tu m'as apporté au cours de mes études et que tu as pu m'évoquer.

Merci à toi Diane-Audrey, toi que je connais depuis toujours et qui est restée la même, malgré notre lien élastique nous revenons toujours l'un vers l'autre. Tu es pour moi un soutien inconditionnel.

REMERCIEMENTS

Merci à mes nouveaux amis lyonnais que j'ai rencontré durant mon exode, merci de votre hospitalité et de m'avoir accueilli les bras ouverts.

L'initiation de ce travail a été d'autant plus facile que je me sentais bien où j'étais, et notamment grâce à vous.

Un petit clin d'œil à toi ma chère Astrid, toi qui m'a intégré pleinement dès mon arrivée, m'a mis à l'aise, m'a facilité le quotidien par tes conseils et surtout toi qui m'a tellement fait rire, après tout tu as été la première à connaître le sujet de ce travail que tu as adoré d'emblée, c'est tout toi ça, un enthousiasme débordant. J'espère que nous partagerons encore plein de bons moments.

A mon ami Pierre Adrien, à qui je dois une belle cohabitation et de bons instants qui ont optimisé mon passage au Vinatier. Merci à toi.

Merci à toi Nathalie B., avec qui j'ai travaillé pendant la majeure partie du temps où je rédigeais ce travail en parallèle, ta bienveillance sans limite et ton humanité rares m'ont à leur manière apaisé et permis de travailler dans de bonnes conditions.

Merci beaucoup.

Merci à toi Florent pour ta présence passée et actuelle, tes épaules et surtout ton aide à rire de mes performances en anglais lors de la rédaction de mon article.

Merci également à ta maman, qui sans vraiment le savoir, a participé à parfaire le contenu de mon article.

Enfin merci à tous les autres qui de près ou de loin m'ont permis de débiter, rédiger et terminer ce travail, point final d'un parcours d'une décennie.

A tous Merci.

Liste des abréviations

[illegible]

TABLES DES MATIERES

1 - RESUME.....	2
2 - INTRODUCTION.....	3
3 - REVUE DE LITTERATURE.....	5
4 - ARTICLE : " HOW MUCH DO BENZODIAZEPINES MATTER FOR ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION? "	10
5 - TRAVAIL PRELIMINAIRE : TOLERANCE DES BZD/ECT.....	25
6 - DISCUSSION.....	28
7 - CONCLUSION.....	34
8 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	36
9 - LISTE DES TABLEAUX.....	41
10 - ANNEXES.....	42

Title

How much do benzodiazepines matter for Electroconvulsive therapy in patients with major depression?

Authors

Lysandre DELAMARRE ^{a,c,d,e,f,*}, Filipe GALVAO ^{c,d,e,f}, Bénédicte GOHIER ^{a, b}, Emmanuel
POULET ^{c,d,e,f,g}, Jerome BRUNELIN ^{c,d,e,f}

Affiliations

^a *University Hospital Center, Department of Psychiatry and Addictology, 4 rue Larrey, 49933
Angers, France*

^b *LPPL, EA 4638, University Angers, F-49100, France*

^c *INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 Team, Lyon F-69000, France*

^d *CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 Team, Lyon F-69000, France*

^e *University Lyon, F-69000, France*

^f *Centre Hospitalier le Vinatier, Batiment 416, 95 Bd Pinel, 69678 Bron, France*

^g *Department of Emergency Psychiatry, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon,
France*

1 – RESUME

INTRODUCTION : L'Electroconvulsivothérapie (ECT) est un des traitements les plus efficaces pour la prise en charge d'un état dépressif caractérisé (EDC), notamment en cas de résistance pharmacologique. Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, les benzodiazépines (BZD) ont été suspectées de diminuer l'efficacité de l'ECT et de potentialiser ses effets indésirables mnésiques.

OBJECTIF : Evaluer l'impact des BZD sur l'effet clinique, la tolérance et sur les paramètres d'une cure d'ECT chez des patients traités pour un EDC.

METHODE : 70 patients, présentant un EDC, et recevant une cure d'ECT avec méthode de titration ont été divisés rétrospectivement en deux groupes, selon la coadministration ou non de BZD. Nous avons comparé dans les deux groupes les scores MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), et les paramètres des crises (seuil épileptogène et durée clinique/EEG des crises). Deux sous-groupes (43 patients au total) ont été comparés en évaluant leurs scores aux tests MOCA et MMSE.

RESULTATS : Le groupe non-BZD présentait un taux de rémission significativement plus faible que le groupe BZD (52% vs 81.2%, $p=0.02$). La diminution du score MADRS était moindre dans le groupe BZD que dans le groupe non BZD. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres des crises (seuil épileptogène et durées des crises). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant les scores finaux aux tests MOCA et MMSE.

CONCLUSION : La coprescription de BZD est associée à une augmentation de l'effet clinique des ECT dans le traitement de l'EDC mais n'est pas associée à une majoration des troubles cognitifs induits par ce traitement, en placement bitemporal des électrodes, et avec une méthode de titration individuelle du seuil épileptogène.

Des études ultérieures sont nécessaires pour comprendre l'interaction entre les BZD et l'évolution clinique des patients.

2 – INTRODUCTION

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est le traitement le plus efficace de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) (1). Les séances d'ECT sont indiquées en 1^{ère} intention en cas d'EDC d'intensité sévère, avec engagement du pronostic vital (risque suicidaire élevé/refus de s'alimenter) et en 2^{nde} intention en cas de résistance pharmacologique après prescription d'au moins deux classes d'antidépresseurs différentes bien conduites. (1).

L'effet thérapeutique recherché lors de l'utilisation de l'ECT est la provocation d'une crise convulsive généralisée, après administration d'un courant électrique au niveau cérébral (2), entraînant la modification du métabolisme régional des zones cérébrales dysfonctionnelles (3,4) ainsi que l'augmentation des facteurs neurotrophiques (5) permettant sa réparation physiologique.

Du fait de leurs symptômes dépressifs, les patients recevant une cure d'ECT ont une comorbidité anxieuse fréquente (6) nécessitant le recours à des traitements psychotropes tels que les benzodiazépines (BZD). Elles ont notamment comme propriété pharmacologique une action anticonvulsivante (7). Ces molécules s'opposent alors *a priori* à l'induction de la crise convulsive recherchée.

La prescription de BZD interférerait sur le traitement par ECT et impacterait les paramètres de ce procédé, notamment dans les caractéristiques des crises (seuil de convulsion, durée) que l'on sait être des facteurs pouvant influencer son efficacité (8). De plus les ECT et les BZD ont en commun d'altérer les fonctions cognitives, notamment la fonction mnésique (9,10). Ainsi l'utilisation des BZD lors d'une cure d'ECT pourrait diminuer l'efficacité du traitement et majorer les risques d'effets indésirables cognitifs.

A ce jour les principaux guidelines (1,11,12) de pratique de l'ECT adoptent une position de précaution, en préconisant une réduction ou un arrêt de ces molécules pendant une cure, alors que les données de la littérature scientifique se contredisent de manière surprenante (13,14,15) et relancent le débat (16).

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'impact de la coprescription des BZD sur l'efficacité de séances d'ECT chez des patients ayant un EDC. L'intérêt de cette démarche était d'évaluer la pertinence ou non de la prescription de traitement par BZD chez des patients déprimés, au cours d'une cure d'ECT.

Pour ce faire une revue de la littérature a été effectuée, puis une étude rétrospective sur une cohorte de patients bénéficiant de soins par ECT au sein de l'Unité Ugo Cerletti au centre hospitalier du Vinatier de 2016 à 2017 a été conduite, et a donné lieu à la rédaction de l'article « *How much do benzodiazepines matter for Electroconvulsive therapy in patients with major depression?* ».

Secondairement un travail préliminaire d'analyse de données a été réalisé sur une partie de ces mêmes patients afin d'évaluer la tolérance cognitive de la coprescription des BZD lors d'une cure d'ECT.

Enfin ces données sont synthétisées pour une conclusion générale.

3 – REVUE DE LITTÉRATURE

L'ECT est le traitement le plus efficace pour les patients présentant un EDC (17). Son efficacité comparée aux antidépresseurs, toutes classes confondues, a été démontrée comme supérieure à court terme, avec de plus un délai d'action plus court (12). Sa première indication est l'EDC avec engagement à court terme du pronostic vital du patient (en cas de réduction critique des apports alimentaires ou de risque suicidaire élevé), l'ECT a alors une vocation « suicidolytique », permettant un abrasement rapide des idées suicidaires (18). Secondairement il est le traitement de choix de la dépression pharmacologiquement résistante (1), se définissant comme une absence de réponse clinique à la prescription bien conduite de deux classes pharmacologiques différentes d'antidépresseurs (19). La résistance aux antidépresseurs n'exclut pas une réponse favorable aux ECT, même s'il a été démontré que le taux de réponse aux ECT est moins important chez les patients pharmaco-résistants que chez les non pharmaco-résistants, respectivement de 48% à 50% (20,21) et de 75 à 90% (12,22).

L'effet principal recherché des séances ECT est l'induction d'une crise convulsive, après impulsion d'un courant électrique au niveau cérébral (2). De manière consensuelle, il est établi que l'induction de crises convulsives généralisées dites adéquates ou de qualité permet d'assurer l'efficacité d'une cure d'ECT (23).

Les séances d'ECT se pratiquent dans un environnement médicalisé, sous anesthésie générale et en utilisant un curare pour limiter les risques traumatiques liés au choc (24). Un enregistrement EEG est réalisé pendant les séances, afin de suivre les caractéristiques de la crise convulsive, notamment sa durée. La première étape d'une cure d'ECT est la détermination de la charge électrique à délivrer pour produire une crise convulsive. La première méthode dite « âge/dose » ou « ½ âge/dose » consiste à utiliser l'âge du patient pour déterminer la dose d'énergie à délivrer (25,26), avec l'hypothèse que le seuil épileptogène des patients augmente en fonction de l'âge. La deuxième méthode passe par une titration, qui consiste à déterminer individuellement la plus petite valeur de charge à délivrer (seuil épileptogène) (27) afin de provoquer une crise convulsive qualitative chez le

patient, pour s'assurer de l'effet thérapeutique recherché. Cette charge est ensuite multipliée selon un algorithme et retenue comme charge thérapeutique à délivrer lors des séances ultérieures (*annexes 3 et 4*). La crise épileptique adéquate décrite comme permettant la meilleure réponse thérapeutique associe une durée supérieure à 20 secondes mais inférieure à 2 minutes, des critères de qualité visuels de l'enregistrement EEG avec des paroxysmes rapidement de grandes amplitudes, morphologiquement bien formés, rythmiques, diffusés et synchrones sur les 2 hémisphères. Le tout démontrant un arrêt net en fin de crise avec phase post ictale de silence EEG (28,29).

La réalisation d'une cure d'ECT se fait soit en monothérapie, soit en adjonction d'un traitement psychotrope à visée curative (antidépresseurs, thymorégulateurs). Du fait d'une comorbidité anxieuse importante dans l'EDC, 33 à 85% des cas (6), la prescription associée des benzodiazépines est fréquente lors de cet épisode. Les BZD sont des molécules agonistes du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. En se fixant sur les récepteurs GABA_A, les BZD potentialisent l'effet inhibiteur de ce GABA. Ainsi l'action des BZD sur la voie GABA-ergique entraîne un effet général anticonvulsivant (30,31), expliquant leur utilisation dans des maladies épileptiques.

Comme d'autres paramètres de la réalisation des ECT (produits anesthésiques, placement des électrodes, antécédents d'épisodes dépressifs, traitements médicamenteux..), les BZD ont été évoquées comme des facteurs pouvant influencer l'efficacité du traitement (8).

A ce jour les principales guidelines de pratique concernant la réalisation des ECT suggèrent une attitude de précaution concernant la prescription des BZD. Elles recommandent aux prescripteurs au minimum une diminution de la posologie de BZD prescrites, voir un arrêt total, tout en surveillant l'apparition de signes de sevrage (11,12,24). Elles évoquent comme argument principal une influence sur le seuil épileptogène (22,24,32), la durée de crise (11,12,32) ou les risques de troubles cognitifs (12,32). Certaines proposent l'alternative de l'utilisation de BZD de demi vie-courte à « petite dose » et données à distance de la séance d'ECT (min 8h) pour un

moindre effet sur l'efficacité du traitement (12,22,32). Une seule guideline ne se prononce pas (1). Enfin, certaines études (33,34) proposent, en cas de prise de BZD, d'utiliser du Flumazénil en IV en début de séance d'ECT, comme antagoniste des BZD, pour réversion de leurs effets anticonvulsivants (12,22).

De nombreuses études ont questionné l'impact des BZD utilisées pendant une cure d'ECT pour évaluer l'effet de ces molécules sur l'efficacité d'un traitement par ECT chez les patients présentant un EDC. Les premières études à ce sujet concluent que l'utilisation des BZD diminue la durée des crises convulsives (35,36,37,38,39). D'autres études concluent à une augmentation du seuil convulsif (40). Certaines attestent au contraire de l'absence d'impact sur la durée (41,42,43,44) ou sur le seuil (37,45,46). Une étude évoque un impact négatif sur l'efficacité de l'ECT au regard de l'évolution clinique des patients évaluée par une échelle d'Hamilton de la dépression (15) alors que d'autres démontrent l'absence de diminution d'efficacité avec cette même échelle (13) ou par la cotation d'une MADRS (43). Pour certaines la conclusion dépend du placement des électrodes (14).

Le principal effet indésirable notable des ECT rapporté par les patients est l'apparition de troubles cognitifs (47) principalement sous forme de troubles mnésiques (48). Ils sont retrouvés chez 2/3 des patientes en post ECT (49) et constituent un facteur majeur de risque de rechute en cas de persistance (50). La mémoire la plus affectée est la mémoire antérograde, entraînant un déficit de l'acquisition de nouvelles informations pendant le temps du soin par ECT. Ces troubles sont transitoires, l'étendue de l'amnésie s'étend de quelques semaines à quelques mois (51) n'affectant pas la capacité à acquérir de nouvelles informations à distance des ECT (52). Bien que longtemps suspecté comme tel, il a été démontré que l'ECT n'est pas pourvoyeur de lésions cérébrales (53). *A contrario*, l'ECT exercerait une action pro-cognitive dans la dépression via l'activation de la neurogénèse et de la neuroplasticité cérébrales (54) et une amélioration des déficits cognitifs est observée chez les patients atteignant la rémission (49).

Le test le plus utilisé en pratique courante pour évaluer l'impact cognitif de l'ECT est le MMSE (Mini Mental State Examination) (55,56), pourtant le MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (57) apparaît désormais comme un outil d'évaluation plus sensible et spécifique (58,59). En pratique, ces mesures doivent être répétées avant et après traitement et associées à une évaluation thymique pouvant influencer les performances cognitives (60).

Les éléments évalués dans le MoCA sont regroupés en huit sous-sections : mémoire à court terme, habiletés visuo-spatiales, dénomination, abstraction, attention, rappel et mémoire de travail, langage et orientation dans le temps et l'espace. Un score < 26 (25 si niveau culturel ≤ 3 = diplôme primaire = CEP) est considéré comme anormal. Le MMSE est un test universel et consiste en une série de trente questions, de difficulté variable, réparties en six catégories qui évaluent : les capacités d'orientations, d'apprentissage, d'attention, de rappel des informations, de langage et de praxie constructive. Un score égal ou inférieur à 24 évoque une altération des fonctions cognitives.

Les BZD sont responsables de troubles mnésiques antérogrades caractérisés par un oubli à mesure des faits nouveaux entraînant une perturbation de l'acquisition de nouvelles informations (61). Elles sont de plus en plus démontrées comme des facteurs pourvoyeurs de troubles cognitifs chroniques et irréversibles en cas d'utilisation au long cours (62). Cet effet amnésiant est directement lié aux propriétés pharmacodynamiques des BZD via leurs fixations sur les récepteurs GABA_A hippocampique (structure centrale de la mémoire) (63) qui vont bloquer la communication entre les neurones et détériorer la Potentialisation à Long Terme (LTP) ; processus nécessaire de mémorisation à long terme (64).

Ainsi les BZD et les ECT sont tous deux pourvoyeurs d'atteinte mnésique, leur association permet l'hypothèse d'une potentialisation des troubles cognitifs chez les patients doublement traités. A ce jour, malgré les recommandations (65) d'évaluation des fonctions cognitives des patients lors d'un traitement par ECT, il existe un manque frappant d'études ayant évalué l'impact cognitif des BZD lors d'une cure d'ECT.

Afin d'étudier l'impact des BZD sur l'efficacité et la tolérance de l'ECT chez des patients ayant un EDC, les patients pris en charge dans ce contexte au sein de l'unité de neuromodulation Ugo Cerletti de l'hôpital du Vinatier à Lyon entre Décembre 2016 et Avril 2018 ont été inclus dans une étude rétrospective. Leur état clinique a été évalué avant et après une cure d'ECT par une MADRS, ainsi que par des tests de MoCA et MMSE. Les paramètres des crises (seuil épileptogène, durées des crises) ont également été analysés. Les données concernant l'efficacité du traitement et les paramètres ECT ont donné lieu à la rédaction de l'article « *How much do benzodiazepines matter for Electroconvulsive therapy in patients with major depression?* » .

Du fait d'un nombre important de données manquantes pour les évaluations cognitives, celles-ci n'ont pas été incluses dans l'article. Les données préliminaires concernant la tolérance de l'association ECT et BZD sont ajoutées en annexe dans cette thèse.

4 – ARTICLE

How much do benzodiazepines matter for Electroconvulsive therapy in patients with major depression?

Abstract

Background: Electroconvulsive therapy (ECT) is one of the most effective treatments for major depressive disorder (MDD), especially in cases of treatment-resistant MDD. Due to their pharmacological profiles, benzodiazepines (BZDs) are suspected to decrease the efficacy of ECT. This study investigated the effect of BZDs on ECT-induced clinical outcomes and ECT course parameters in patients with MDD.

Method: The impact of BZDs on severity of depression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scores) and on ECT course parameters (seizure threshold, clinical and EEG seizure duration) was investigated in 70 patients with MDD who received an ECT course using dose-titration method (22 received concomitant BZDs).

Results: Lower remission rates (52.0%) and smaller decreases in MADRS scores were observed in the non-BZD group than in the BZD group (81.2%; $p = 0.02$). There were no significant differences between the two groups regarding seizure duration and seizure threshold.

Limitations: This was a retrospective study. Impact of BZDs on anxiety and cognition was not assessed.

Conclusions: BZDs increased the clinical efficacy of ECT when delivered using dose-titration method and bitemporal stimulation. Further studies are needed to understand the interaction between BZDs and ECT on clinical outcomes.

Keywords: Electroconvulsive therapy, benzodiazepine, depression, dose titration-method, seizure parameters.

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a very frequent and disabling psychiatric condition with a lifetime prevalence of 10.8% in Western countries (Ferrari et al, 2013). In cases of severe and/or treatment-resistant MDD episodes, electro-convulsive therapy (ECT) is one of the most effective treatments available, especially in emergency situations when the condition is life threatening (UK ECT Review group, 2003, NICE Clinical Guidelines, 2009). The remission rate following an ECT course exceeds 50% (Dierckx et al., 2012) and the acute clinical effects of ECT are better than those observed following pharmacological approaches in terms of intensity and of time required to observe a beneficial effect (Janicak et al., 1985), even in cases of treatment-resistant depression (APA, 2001).

The neural mechanisms underlying the clinical effects of ECT on depressive symptoms remain unclear, but some authors have suggested that inhibitory phenomena induced by the ECT-induced epileptic seizure may account to explain beneficial clinical effects (Bolwig, 2011; Baldinger et al., 2014). Among the several factors that may have a critical effect on ECT-induced clinical improvements, the quality of tonic-clonic seizure plays a key role (Sackeim, 1999). It has thus been suggested that every intervention that could decrease the quality of tonic-clonic seizure in terms of intensity or duration would interfere with ECT-induced beneficial clinical effects.

In line with this, it has been suggested that drugs with anticonvulsant properties such as benzodiazepines (BZDs; Greenblatt et al., 1983) that are known to reduce seizure durations (Boylan, 2000) and increase seizure threshold (Standish-Barry, 1985) would affect the clinical efficacy of ECT (Shal et al., 2013; Pettinati et al., 1990; Jha & Stein, 1996). Since BZDs are commonly used in clinical settings to treat anxious comorbidity in patients with MDD (Capdevielle,

2009), current recommendations from scientific societies (e.g., NICE clinical guideline, 2009; APA, 2001; The ECT Handbook, Royal College of Psychiatrists; 2009) suggest gradual reduction or discontinuation of BZDs, before the first ECT.

However, some studies revealed that BZDs had not negative impacts neither on the characteristics of seizures (Galvez et al., 2015; Serfaty et al., 1996), nor on the clinical efficacy of ECT in patients with MDD (Galvez et al., 2013; Nitturkar and Sinha 2016). One can thus hypothesize that BZDs would have a less negative impact on the clinical outcomes of ECT than described in the literature (Tang et al., 2017). Facing these discrepancies between the international recommendations and some recent studies, and since numerous patients addressed for ECT are also treated by BZDs in clinical routine, we developed a current study to investigate the actual impact of BZDs on ECT-induced clinical effect and on ECT course parameters including seizure characteristics in patients with MDD.

2. Methods

2.1. Study design and sample

Medical files from all the patients with MDD who have received an ECT course between December 2016 and April 2018 in our specialized ECT unit located in “Le Vinatier”, psychiatric hospital, Lyon (France) were retrospectively screened. Inclusion criteria were: unipolar or bipolar MDD according to DSM-5 criteria, indication of ECT, older than 18 years, and no medical contraindication for ECT. Exclusion criteria were: lack of consent, psychotic features, neurodegenerative disease, and lack of a post ECT clinical evaluation. According to these criteria, among the 187 patients with MDD who received ECT during this period, 70 patients were included. All patients signed an informed consent to receive ECT, received individual information folder and opposition rights to recording data. The database was approved and registered (record number MR-

003-2017-002) by the French national commission for information technology, data processing and civil liberties (*CNIL*).

The clinical and socio-demographic characteristics of the patients as well as the ECT treatment-related parameters were collected and are given in the table I.

2.2. Concomitant medication

Among the 70 included patients, 22 (31.4%) received benzodiazepines as concomitant treatment (BZD group) and 48 (68.6%, non-BZD group) did not received BZDs during the ECT course.

BZDs that were prescribed were Lorazepam, Alprazolam, Oxazepam, Prazepam or Diazepam.

BZDs' dose was transform into diazepam-equivalent dose (Ashton, 2002). Patients received BZDs from one to three times a day.

Other medications including antidepressants, antipsychotics and lithium were also collected.

2.3. ECT procedures

ECT sessions were administered twice a week using the Mecta Spectrum 5000Q (Mecta Corporation, USA). Anesthetic agents were either propofol (dose range: 1 - 1.5 mg/kg) or etomidate (dose range: 0.15 - 0.3 mg/kg). Succinylcholine (dose range: 0.5 - 1 mg/kg) was used as a muscle relaxant. Patients were mostly treated with bitemporal (BT) stimulation, some of them beginning switched to right unilateral (RUL) in the case of major cognitive deficits. The quality of seizure was monitored and recorded (seizure threshold, clinical and EEG seizure duration).

2.4. ECT parameters

Two frontal-mastoid electroencephalographic (EEG) channels were used for EEG recording (seizure duration, seizure threshold). The seizure threshold was defined as the minimal electrical stimulus charge (in mC) eliciting a generalized cerebral seizure lasting at least 20 s as measured

with EEG, as described in literature (Sackeim, 1994). The seizure threshold (ST) was individually determined with a titration schedule, during the first session. Treatment was administered at 2 times ST for BT and at 6 times ST for RUL.

The duration of clinical seizure was determined using a stopwatch; it was recorded from the termination of the inducing current when the clonic phase was thought to have completely ceased. In addition, a single channel of bifrontal electroencephalogram (EEG) was recorded using the MECTA device. The psychiatrist timed the EEG seizure duration by visual inspection of the MECTA EEG printout. The pulse duration was brief (1 ms) for BT and ultra-brief (0.3 ms) for RUL stimulation.

2.5. Clinical evaluation

The severity of depressive symptoms was assessed by trained psychiatrists twice throughout the study period using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery and Asberg, 1979): one time before the first ECT (baseline measure); one time after the sixth ECT session and then every other 2 ECT sessions until treatment termination (endpoint). The total number of ECT sessions to deliver was determined by the psychiatrist according to the clinical state of patients using the MADRS.

Remission was defined as a MADRS score < 10 (Hawley et al., 2002) and response as an at least 50% decrease of MADRS score from baseline when ECT course was stopped. The degree of treatment-resistance depression was assessed using the Maudsley Staging Method (Fekadu et al., 2009).

2.6. Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS v.15 with a significance level set at $p < 0.05$.

Baseline differences between BZD and non-BZD groups were assessed using two-tailed Student t-test for continuous variables (e.g., age, Maudsley score, MADRS score) and using Chi-square test for categorical variables (e.g., sex, diagnosis, anaesthetic, electrode placement).

Changes in clinical ratings (MADRS scores) before and after ECT course and changes in ECT parameters (number of ECT sessions, seizure parameters) were compared between groups using paired Student t test. Chi-square tests were undertaken to compare treatment number of remitters/responders between groups after ECT course.

3. Results

3.1. Sample

There were no differences at baseline regarding socio-demographic and clinical (severity of depression, level of treatment-resistance, severity of anxiety measured by MADRS item 3 score: inner tension) characteristics between the 2 groups (Table I). In the BZD group, the dose of BZDs received varied from 5 to 50 mg/day (mean $17.4 \pm$ standard deviation 14 mg).

Table I. Clinical and socio-demographic characteristics of patients with major depressive disorder who received Electroconvulsive Therapy.

Severity of clinical symptoms was assessed using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); treatment-resistance using the Maudsley method. The results are given as the mean \pm standard deviation (SD) or in number (percent). SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors;

SNRI:

SNRI: Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors

	BZD	non-BZD	<i>p</i>
n	22 (31.4%)	48 (68.6%)	
Gender: n of female (%)	15 (68.1%)	27 (56.25%)	0.35
Age (year)	60.5 (14.3)	61.5 (13.7)	0.77
MADRS score	37 (7.5)	35 (8.0)	0.07
Anxiety (MADRS item 3 inner tension)	3.4 (1.0)	3.1 (1.2)	0.40
Treatment-resistance (Maudsley score)	9.2 (1.3)	9.2 (1.8)	0.96
Type of depression, n (%)			0.77
Unipolar	15 (68.1%)	31 (64.5%)	
Bipolar	7 (31.9%)	17 (35.5%)	
Anaesthetic used, n (%)			0.50
Propofol	10 (45.4%)	26 (54.1%)	
Etomidate	12 (54.6%)	22 (45.9%)	
Electrode placement, n (%)			0.08
Bilateral	22 (100%)	42 (87.5%)	
Unilateral	0 (0%)	6 (12.5%)	
Concurrent medication, n (%)			
Antidepressants	18 (81.8%)	35 (72.9%)	0.42
SSRI	4 (18.1%)	4 (8.3%)	0.63
SNRI	6 (27.2%)	13 (27%)	0.65
Tricyclic	8 (36.3%)	15 (31.2%)	0.71
Other medication	3 (13.6%)	7 (14.5%)	0.66
Mood stabilizer non Lithium	2 (9%)	8 (36.3%)	0.37
Antipsychotic	12 (54.6%)	24 (50%)	0.72
Lithium	4 (18.1%)	14 (29.1%)	0.33

3.2. Impact of BZD on ECT-induced clinical effects

There were a higher number of remitters (81.8% *versus* 52.0%, $p = 0.017$) and greater ECT-induced clinical changes measured by MADRS scores between baseline and endpoint ($p = 0.017$) in the BZD group than in the non-BZD group. There was no statistically significant difference between groups regarding MADRS scores at endpoint and regarding the number of responders per group (Table II).

3.3. Impact of BZD on parameters of ECT course

There was no significant difference between the groups regarding the number of ECT sessions received and the characteristics of seizure (seizure threshold, clinical and EEG seizure duration; see Table II).

Table II. Impact of benzodiazepines on Electroconvulsive therapy (ECT)-induced clinical effects and on parameters of ECT course in patients with Major depressive disorder (MDD) receiving concomitant treatment with benzodiazepines (BZD) or not (non-BZD).

Clinical symptoms were assessed before and after the last ECT session using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). The results are given as the mean \pm (standard deviation – SD) or in number (percent) of responders (at least 50% at MADRS) and remitters (MADRS < 10).

	BZD	non-BZD	<i>t or chi</i>	p
n	22	48		
<i>Impact of BZD on ECT-induced clinical effects</i>				
MADRS score after the last ECT	8.3 (7.2)	13.0 (10.6)	-1.85	0.07
Change in MADRS	-28.9 (10.5)	-21.9 (11.5)	2.43	0.02*
Number of responders	20 (90.9%)	34 (70.8%)	-1.87	0.06
Number of remitters	18 (81.8%)	25 (52.0%)	-2.43	0.02*
<i>Impact of BZD on ECT course parameters</i>				
Number of ECT sessions received	13.3 (4.3)	14.4 (4.0)	-1.01	0.31
Seizure threshold (mC)	198.5 (152.7)	179.4 (114.4)	0.58	0.46
Clinical seizure duration (s)	28.0 (10.3)	24.0 (10.0)	1.53	0.13
EEG Seizure duration (s)	39.9 (10.4)	34.9 (10.5)	1.87	0.06

4. Discussion

This study investigated the impact of BZDs on ECT-induced clinical outcomes and on ECT course parameters in patients with MDD.

Regarding the clinical outcomes, we found significant lower remission rates (52.0%) in the non-BZD group than in the BZD group (81.2%). ECT also induced smaller decreases in MADRS scores in patients who did not received BZDs than in patients who received BZDs. Although the difference was not statistically significant, we also observed lower response rates and higher MADRS scores at endpoint in the non-BZD than in the BZD group. Regarding ECT course parameters, the total number of ECT treatments received and seizure characteristics (clinical and EEG seizure duration, ST) were similar between the 2 groups. However, we observed that EEG seizure duration was lower in the non-BZD (34.9 ± 10.5 s) group than in the BZD group (39.9 ± 10.4 s), although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.06$).

Our results are consistent with other studies showing that BZDs had no impact on the clinical efficacy of ECT in patients with MDD (Auriacombe & Tignol, 1991; Jha & Stein, 1996), especially when patients received BT stimulation (Galvez et al. 2013). Indeed several studies reported that BZDs decrease efficacy of RUL but not of BT stimulation (Pettinati et al., 1990; Jha & Stein, 1996). Since in our study, all the patients included in the BZD group received BT stimulation, we could not investigate this effect in our sample. It is important to note that most of the studies investigating the effect of BZDs on ECT-induced clinical effect used seizure duration as the main outcome measure (Standish-Barry et al., 1985; Nettelbladt, 1988; Boylan and Haskett, 2000; Yasuda et al., 2015; Joo et al., 2017), establishing a direct relationship between seizure parameters and clinical efficacy of ECT. However, it has been reported that seizure duration alone was not a good marker of the clinical efficacy of ECT (Sackeim et al., 1991). In the current study, despite a significant effect of BZDs in ECT-induced clinical effect, we observed no significant effect of

BZDs on seizure threshold and seizure duration. These results contrast with some older studies reporting that BZDs increased seizure threshold (Pettinati et al., 1990), but are in accordance with most recent studies reporting no effect of BZDs on seizure threshold (Van Waarde et al., 2013). Further studies are needed to disentangle the effects of BZDs on ECT-induced clinical efficacy and on seizure parameters.

To the best of our knowledge, the current study is the first to highlight a significant beneficial effect of BZDs on ECT efficacy. To explain such a beneficial effect, one can hypothesize that BZDs, by improving anxiety, would potentiate the clinical efficacy of ECT on depression. In order to discern more precisely this effect, it would be interesting for future studies to assess specifically anxiety symptoms using standardized clinical rating scales.

One of the hypotheses concerning the mechanisms of action of ECT is the anticonvulsant effect of it. In this idea, another explanation for our results should be that BZDs potentiate the anticonvulsant effect of ECT. Indeed, the clinical effect of ECT has been associated with an increase in the GABA receptors uptake in cortical regions (Mervaala et al., 2001). The concomitant use of GABAergic drugs such as BZDs may potentiate this GABAergic effect during ECT course.

Before any conclusion, we should acknowledge some limitations of our study. First, it is a retrospective study based on collected data. However, this methodology also allowed including a relative homogeneous, large and naturalistic sample of patients with severe depression ($n = 70$; baseline MADRS > 30). Second, we have used titration method to determine the seizure threshold leading to stimulate at 2 x ST in BT placement and 6xST in RUL placement. This method could masked the potential effect of BZDs on seizure duration but it also has permitted the examination of the effects of BZDs on ST. Third, it is important to take into account the prescription of other concomitant pharmacotherapy (antidepressant, mood stabilizer, antipsychotic, and Lithium) (Sackeim et al., 2009), the type of depression (bipolar, unipolar) and the type of anaesthetic drugs

used that also can have an influence on ECT efficacy. These factors should however not have influenced current results since there were no differences between the two groups regarding them. Finally, our study did not allow to examine cognitive side effects of ECT that can also be modulated by BZD (Barker et al, 2004).

In conclusion, this study shows that BZDs can increase ECT-induced clinical effect in patients with MDD when patients received BT ECT with titration-dose method. Those beneficial effects are not underpinned by a modulation of ECT course parameters including seizure characteristics. Therefore, we urge clinicians not to systematically stop BZDs intake before any ECT course, and to think, in some cases, to introduce BZDs to increase ECT-induced clinical effects. More researches are needed to understand the interaction between BZDs and ECT on clinical outcomes.

References

- APA, 2001. The practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, second ed. APA, Washington, DC.
- Ashton, H.C., 2002. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw.
(<http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm>) accessed 23 february 2018.
- Auriacombe, M., Tignol J., 1991. Electroconvulsive therapy and benzodiazepines: review of the literature. *Encéphale*. 17, 537-541.
- Barker, M.J., Greenwood, K.M., Jackson, M., Crowe, S.F., 2004. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 18 (1), 37-48.
- Boylan, L.S., Haskett, R.F., Mulsant, B.H., Greenberg, R.M., Prudic J., Spicknall K., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A., 2000. Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *Journal of ECT* 16, 3-18.
- Bolwig, T.G., 2011. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *The Canadian Journal of Psychiatry* 56, 13-18.

- Baldinger, P., Lotan, A., Frey, R., Kasper, S., Lerer, B., Lanzenberger, R., 2014. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *Journal of ECT* 30 (2), 116-121.
- Capdevielle, D., 2009. Therapeutic Strategies for the Depressed with Anxiety Comorbidity. *L'Encéphale special issue* 3, 37-41.
- Dierckx, B., Heijnen, W.T., van den Broek, W.W., Birkenhager, T.K., 2012. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 14 (2), 146-150.
- Fekadu, A., Wooderson, S.C., Markopoulou, K., Cleare, A.J., 2009. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* 70 (7), 952-957.
- Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J., Vos, T., Whiteford, H.A., 2013. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 10 (11), e1001547.
- Greenblatt, D.J., M.D., Richard I. Abernethy, D.R., 1983. Current Status of Benzodiazepines, *New England Journal Medicine* 309, 410-416.
- Galvez, V., Loo, C.K., Alonzo, A., Cerrillo, E., Menchon, J.M., Crespo, J.M., Urretavizcaya, M., 2013. Do benzodiazepines moderate the effectiveness of bitemporal electroconvulsive therapy in major depression?. *Journal of Affective Disorder* 150, 686-690.
- Galvez, V., Hadzi-Pavlovic, D., Smith, D., Loo, C.K., 2015. Predictors of seizure threshold in right unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: role of concomitant medications and anaesthesia used. *Brain Stimulation* 8, 486-492.
- Hawley, C.J., Gale, T.M., Sivakumaran, T., 2002. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *Journal of Affective Disorders* 72.
- Janicak, P.G., Davis, J.M., Gibbons, R.D., Ericksen, S., Chang, S., Gallagher, P., 1985. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 142, 297-302.

- Jha, A., Stein, G., 1996. Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 94, 101–104.
- Joo, S.W., Joo, Y.H., Kim, C.Y., Lee, J.S., 2017. Effects of stimulus parameters on motor seizure duration in electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatric Disease Treatment*. 13, 1427-1434.
- Mervaala, E., Könönen, M., Föhr, J., Husso-Saastamoinen, M., Valkonen-Korhonen, M., Kuikka, J.T., Viinamäki, H., Tammi, A.K., Tiihonen, J., Partanen, J., Lehtonen, J., 2001. SPECT and neuropsychological performance in severe depression treated with ECT. *Journal of affective disorders* 66 (1), 47-58.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134, 382-89.
- Nettelbladt, P., 1988. Factors Influencing Number of Treatments and Seizure Duration in ECT: Drug Treatment, Social Class. *Convulsion Therapy* 4,160-168.
- NICE Clinical Guidelines, 2009. The treatment and management of depression in adults ((<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>)) accessed January 2018.
- Nitturkar, A.R., Sinah, P., 2016. Effect of age and anticonvulsants on seizure threshold during bilateral electroconvulsive therapy with brief-pulse stimulus: A chart-based analysis. *Indian Journal of Psychiatry* 58, 190-197
- Pettinati, H.M., Stephens, S.M., Willis, K.M., Robin, S.E., 1990. Evidence for less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT. *American Journal of Psychiatry* 147, 1029-1035.
- Sackeim, H.A., Dillingham, E.M., Prudic, J., Cooper, T., McCall, W.V., Rosenquist, P., Isenberg, K., Garcia, K., Mulsant, B.H., Haskett, R.F., 2009. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Archives of General Psychiatry* 66 (7), 729-737.
- Sackeim, H.A., 1994. Physical properties of the ECT stimulus. *Convulsive Therapy* 10, 140-152.

- Sackeim, H.A., 1999. Anticonvulsant action of ECT. *Journal of ECT* 15, 5-26.
- Sackeim, H.A., Devanand, D.P., Prudic, J., 1991. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy, *Psychiatric Clinics of North America* 14, 803-843.
- Serfaty, M.A., Martin, L.M., 1996. The effect of psychotropic medication on seizure duration during bilateral electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Journal of Psychopharmacology* 10, 303-308.
- Standish-Barry, H.M., Deacon, V., Snaith, R.P., 1985. The relationship of concurrent benzodiazepine administration to seizure duration in ECT. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 71, 269-271.
- Tang, V.M., Pasricha, A.N., Blumberger, D.M., Voineskos, D., Pasricha, S., Mulsant, B.H., Daskalakis, Z.J., 2017. Should Benzodiazepines and Anticonvulsants Be Used During Electroconvulsive Therapy?: A Case Study and Literature Review. *The journal of ECT* 33, 237-242.
- The ECT Handbook, Royal College of Psychiatrists, 2009. (<http://www.gutsandgore.co.uk/wp-content/uploads/2013/03/ECT-Handbook.pdf>) accessed January 2018
- UK ECT Review Group. 2003. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799-808.
- Van Waarde, J.A., Van Oudheusden, L.J.B., Verwey, B., Giltay, E.J., Van der Mast, R.C., 2013. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: a prospective study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 263(2), 167-175.
- Yasuda, K., Kobayashi, K., Yamaguchi, M., Tanaka, K., Fujii, T., Kitahara, Y., Tamaoki, T., Matsushita, Y., Nunomura, A., Motohashi, N., 2015. Seizure threshold and the half-age method in bilateral electroconvulsive therapy in Japanese patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 69, 49-54.

5 – TRAVAIL PRELIMINAIRE : Tolérance des BDZ/ECT

***Etude de la tolérance des BZD au cours d'une cure d'ECT :**

Introduction : Les ECT et les BZD sont tous deux pourvoyeurs de troubles cognitifs et notamment mnésiques (10,48). Le recours aux BZD pendant une cure d'ECT permet de faire l'hypothèse d'une majoration des troubles cognitifs. A ce jour, il existe un manque de littérature concernant l'évaluation de la tolérance cognitive des BZD pendant une cure d'ECT chez des patients traités pour un EDC. L'objectif de ce travail préliminaire est d'évaluer l'effet des BZD sur la fonction cognitive des patients traités pour un EDC au décours d'une cure d'ECT.

Méthode : L'effet des BZD sur les troubles cognitifs, évalués par un Mini Mental State (MMSE) (56) et un Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (57), a été investigué sur 43 patients présentant un EDC et recevant une cure d'ECT (13 recevant des BZD de manière concomitante). Les résultats des 2 groupes ont été comparés avant et après ECT, en utilisant un test de Student.

Résultats : Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux III et IV. Les 2 groupes sont initialement comparables.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes sur les scores finaux au MOCA et au MMSE, que ce soit sur les évaluations globales de ces 2 tests, les sous items du MOCA ou le différentiel (score préECT-score postECT) de chacun.

Limitations : Il s'agit d'une analyse préliminaire. La faiblesse de ce travail est liée au nombre limité de sujets, tous les patients de notre base initiale n'ont pas pu être évalués du fait de leur état clinique et ont donc été sortis volontairement.

Conclusion : La coadministration de BZD durant une cure d'ECT n'est pas associée à une majoration des troubles cognitifs induits par l'ECT. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact des BZD sur la sphère cognitive au décours d'une cure d'ECT.

Tableau III. Caractéristiques cliniques et sociodémographiques initiales des patients présentant un EDC recevant une cure d’ECT.

Les atteintes de la fonctions cognitives ont été évaluées par une MOCA et un MMSE.

Les résultats sont donnés en moyenne \pm (écart type) ou en nombre (pourcentage).

N=43	BZD 13 (30,2%)	Non-BZD 30 (69,8%)	p
Caractéristiques démographiques			
Age (années)	58,5 (12,14)	58,2 (12,88)	0,93
Sexe: Femme (%)	7 (53,8%)	15 (50%)	0,82
Diagnostic			
Depression Unipolaire (%)	7 (53,8%)	21 (70%)	
Depression Bipolaire (%)	6 (46,2%)	9 (30%)	0,31
Agent anesthésique			
Propofol (%)	5 (28,5%)	20 (66,7%)	
Etomidate (%)	8 (61,5%)	10 (33,3%)	0,8
Placement des électrodes			
Bilatéral (%)	100 (100%)	28 (93,3%)	
Unilatéral (%)	0 (0%)	2 (6,7%)	0,35
Evaluation psychométrique			
MADRS initiale	34,77 (7,90)	33,77 (7,56)	0,69
MOCA initial	21,23 (4,38)	22,37 (4,42)	0,44
MMSE initial	25,15 (3,02)	25,47 (3,36)	0,77

Tableau IV. Impact des benzodiazépines sur la fonction cognitive au décours d'une cure d'ECT chez des patients traités pour un EDC consommateurs et non consommateurs de BZD.

Caractéristiques cliniques finales des patients ; évaluation par les tests de MoCA globaux, ses sous scores et un MMSE. Evaluations MADRS et son évolution.

Les résultats sont donnés en moyenne \pm (écart type) ou en nombre (pourcentage).

N=43	BZD 13 (30,2%)	Non-BZD 30 (69,8%)	p
Tests neuropsychologiques			
MOCA finale	23,77 (3,63)	23,30 (5,24)	0,77
Visuo-spatial/exécutif	3,62 (1,19)	3,5 (1,61)	0,81
Dénomination	2,92 (0,27)	3 (0,00)	0,13
Attention	5,38 (1,19)	5,1 (1,51)	0,55
Abstraction	1,46 (0,66)	1,73 (0,52)	0,15
Rappel	2,15 (1,51)	1,97 (1,13)	0,75
Orientation	5,62 (0,65)	5,47 (1,16)	0,67
Langage	2,54 (1,51)	2,53 (0,62)	0,98
Evolution MOCA (SD)	2,62 (3,82)	1,37 (5,14)	0,43
MMSE finale	26,77 (2,77)	26,13 (4,18)	0,61
Evolution MMSE (SD)	1,62 (2,59)	0,87 (4,54)	0,58
Evolution clinique			
MADRS finale	21,23 (4,38)	22,37 (4,42)	0,44
Evolution MADRS	14,46 (4,71)	14,27 (3,67)	0,88

6 – DISCUSSION

Ce travail investiguait l'impact des BZD sur l'évolution clinique, les paramètres des crises et la tolérance de patients présentant un EDC et traités par ECT.

Concernant l'évolution clinique, nous avons trouvé un taux de rémission significativement plus bas (52.0%) chez les patients non consommateurs de BZD par rapport aux patients consommateurs (81.2%). De plus chez les patients ne recevant pas de BZD, l'ECT a entraîné une diminution plus faible du score MADRS par rapport aux patients du groupe BZD. Nous avons également observé une tendance (statistiquement non significative) à un taux plus bas de répondeurs et à un score MADRS final plus élevé dans le groupe non-BZD que dans le groupe BZD.

Concernant les paramètres de la cure d'ECT, le nombre total de séances reçues et les caractéristiques des crises (durée de crise, clinique et EEG, seuil épileptogène) étaient similaires dans les 2 groupes. Cependant, nous avons observé une tendance à des durées de crise à l'EEG plus courtes dans le groupe non-BZD que dans le groupe BZD (34.9s vs 39.9s ; $p = 0.06$).

Nos résultats sont concordants avec d'autres études, démontrant que les BZD n'avaient pas d'impact sur l'efficacité clinique de l'ECT utilisée chez des patients présentant un EDC (13,43), spécialement quand les patients reçoivent un traitement avec placement bilatéral des électrodes (13). Certaines études montrent que les BZD diminuent l'efficacité du traitement par ECT en cas de placement unilatéral droit des électrodes, mais pas en cas de placement bilatéral (14,15). A ce jour, les mécanismes potentiellement responsables de la moindre efficacité des ECT en UL chez les patients consommateurs de BZD restent peu connus. Etant donné que dans notre étude tous les patients inclus dans le groupe BZD ont reçu un traitement avec placement bilatéral des électrodes, nous n'avons pas pu investiguer cet effet dans notre échantillon. Il est important de noter que la majorité des études investiguant l'impact des BZD sur l'effet clinique des ECT ont utilisé la durée de crise comme critère de jugement principal (37,38,39,40,42), établissant un lien direct entre les paramètres de crise convulsive et l'efficacité clinique des ECT. Ces études postulant que la

diminution de la durée des crises était associée *nécessairement* à une baisse d'efficacité des ECT. Cependant il a été démontré que la durée de crise seule n'est pas un marqueur de l'efficacité clinique des ECT (66). A notre connaissance, aucune corrélation entre la durée des crises et l'efficacité des ECT n'a été démontrée prospectivement. Ces études ont donc porté des conclusions sur un critère indirect, sans évaluation objective de l'état clinique des patients et de l'amélioration de leur symptomatologie dépressive. Dans notre étude, en dépit d'un lien entre BZD et effet clinique des ECT, nous n'avons pas observé d'impact significatif des BZD sur les seuils épileptogènes et les durées des crises. Ces résultats sont en opposition avec d'autres études rapportant que les BZD augmentaient le seuil épileptogène (15), mais sont en accord avec des études plus récentes, évoquant l'absence d'effet sur celui-ci (67). De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre l'impact des BZD sur l'effet clinique des ECT et les paramètres de crise.

A notre connaissance, notre étude est la première à mettre en évidence une association positive entre la coprescription de BZD et l'efficacité de l'ECT. Pour expliquer cet effet, on peut faire l'hypothèse au niveau clinique que les BZD, en améliorant l'anxiété des patients, potentialiseraient l'effet clinique des ECT sur la dépression. Afin d'étudier plus précisément cet effet, il serait intéressant pour des études futures d'évaluer spécifiquement les symptômes anxieux au cours d'une cure d'ECT en utilisant des évaluations psychométriques spécifiques.

Une autre hypothèse, plus biologique, pourrait être que les BZD potentialiseraient l'effet anticonvulsivant des ECT. La théorie de l'effet anticonvulsivant (68) postule que l'efficacité de l'ECT résulte de la nature anticonvulsivante du traitement. L'augmentation du seuil épileptogène au cours des séances étaye cette hypothèse, tout comme l'observation d'un effet antidépresseur de certains médicaments anticonvulsivants comme la Lamotrigine (78).

A l'heure actuelle, les mécanismes d'action sous-tendant les différents effets thérapeutiques de l'ECT sont encore à l'étude. L'imagerie médicale ainsi que les modèles animaux viennent progressivement améliorer nos connaissances à ce sujet. L'hypothèse principale est que les

mécanismes qui sous-tendent les effets antidépresseurs reposent sur des changements cérébraux progressifs générés en réponse adaptative aux stimulations répétées (68). Les principaux mécanismes d’actions sont résumés dans le **tableau V**.

Mécanisme physiologique		Effet des ECT	Etudes sources
Stimulation de la neurogénèse et de la neuroplasticité		Permet une réorganisation des connexions neuronales pour les rendre à nouveau fonctionnelles. Prolifération neuronale, synaptique et vasculaire au niveau des régions impliquées dans la physiopathologie de la dépression : hippocampe, amygdale, hypothalamus, cortex préfrontal.	<i>Perera et al., 2007</i> <i>Scott et al., 2000</i> <i>Ekstrand et al., 2008</i> <i>Newton et al., 2006</i>
Régulation de l'excitabilité corticale		Chez les patients déprimés, le niveau d'inhibition intracorticale est diminué, Retour à un niveau normal de l'excitabilité intracorticale.	<i>Bajbouh et al., 2005</i> <i>Chistyakov et al., 2005</i>
Modification de la neurotransmission	Système GABAergique	Augmentation des taux de GABA permettant de régulariser les taux bas accompagnant la dépression	<i>Ferraro et al., 1990</i> <i>Luo et al., 2011</i> <i>Sanacora et al., 2003</i> <i>Esel et al., 2008</i>
	Système glutamatergique	Les taux sont régularisés (diminués)	<i>Dong et al., 2010</i> <i>Luo et al., 2011</i>
	Système sérotoninergique	Diminution de l'expression des transporteurs de la sérotonine Augmentation des concentrations du métabolite de la sérotonine	<i>Shen et al., 2001</i> <i>Yoshida et al., 1998</i>
Augmentation des concentrations en neurotrophines		Augmentation des concentrations de BDNF (<i>brain derived neurotrophic factor</i>) qui est une des hypothèses les plus actives de l'action antidépressive des ECT	<i>Taylor, 2008</i> <i>Piccini et al., 2009</i> <i>Bocchio-Chiavetto et al., 2006</i> <i>Ploski et al., 2006</i>
Modification de l'activité hypothalamo-hypophysaire		Diminution de son hyperactivité glucocorticoïde et des hormones du stress ayant un impact négatif sur la physiopathologie de la dépression.	<i>Kling et al., 1994</i>

Tableau V. Effets histologiques et biochimiques des ECT au niveau du SNC

L'ECT est donc associée à une augmentation de l'activité des récepteurs GABA dans la région corticale (69) notamment par une augmentation des taux de GABA circulant (70,71,72). L'utilisation concomitante de molécules ayant une action GABA-ergique comme les BZD potentialiserait cet effet induit par les ECT. De cette façon, l'effet anticonvulsivant des BZD, préalablement évoqué comme antagoniste de l'effet des ECT, apparaîtrait comme un effet synergique. D'ailleurs il est intéressant de noter qu'une étude prospective portant sur la prescription de traitements anticonvulsivants pendant une cure d'ECT a conclu à l'absence d'impact négatif sur l'efficacité du traitement (73).

Notre étude comporte cependant certaines limites. Premièrement c'est une étude rétrospective, basée sur un recueil de données. Cependant, cette méthodologie nous a permis d'étudier un échantillon de patients relativement important et homogène, souffrant de dépression sévère (n = 70, MADRS initiale supérieure à 30). Deuxièmement, nous avons utilisé une méthode de titration individuelle pour déterminer le seuil épileptogène. En stimulant à 2 fois le seuil épileptogène en placement bilatéral des électrodes et à 6 fois en placement unilatéral, l'impact des BZD sur la durée de crise a pu être masqué ; mais cela a aussi permis d'étudier l'effet des BZD sur le seuil épileptogène. Troisièmement, il est important de prendre en compte la coprescription des traitements concomitants (antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques et lithium) (74), le type de dépression (uni- ou bipolaire) et le type d'anesthésique utilisé, qui peuvent influencer l'efficacité de l'ECT. Ces facteurs n'ont pas eu d'influence sur nos résultats, du fait de l'absence de différence initiale entre nos groupes sur les coprescriptions.

Enfin, nous n'avons que des données préliminaires sur l'évaluation de l'impact de la coprescription de BZD sur les effets cognitifs des ECT. Ce travail préliminaire avait pour objectif d'évaluer l'effet des BZD sur la fonction cognitive des patients traités pour un EDC au décours d'une cure d'ECT. Il n'a pas été démontré de différence significative entre le groupe BZD et le groupe non-BZD au regard des évaluations neuropsychologiques, MOCA et MMSE. A ce jour il existe un réel manque de données sur la tolérance des BZD pendant une cure d'ECT chez des patients présentant un EDC.

Une seule étude mesurant l'impact des BZD sur les troubles cognitifs post-ECT a été réalisée (43) où la passation de tests de « performance mnésique » (tests non précisés) n'a pas montré de différence significative entre un groupe utilisateur de BZD vs non utilisateur.

Bien que certains auteurs aient émis l'hypothèse que les troubles cognitifs décrits après ECT relèveraient plutôt d'un vécu subjectif des patients et principalement liés aux affects dépressifs (75), et qu'il n'a pas été démontré de corrélation entre les mesures subjectives et objectives des troubles cognitifs induits par l'ECT, des études ultérieures sont nécessaires pour comprendre l'interaction entre les BZD et les troubles cognitifs induits par l'ECT.

7 – CONCLUSION

L'efficacité de l'ECT dans la prise en charge des troubles psychiatriques sévères tels que les EDC d'intensité sévère est à ce jour clairement démontrée (1,11,12). Bien que ses mécanismes d'action ne soient pas encore parfaitement déterminés, le pivot central du fonctionnement de l'ECT est lié à l'induction thérapeutique de crises convulsives généralisées (17,76). Du fait de comorbidités anxieuses fréquentes (6) les BZD sont des molécules fréquemment prescrites au cours de la prise en charge de troubles dépressifs. Les benzodiazépines étant anticonvulsivantes (30), leur utilisation semble contre indiquée lors de la réalisation d'une cure d'ECT. C'est d'ailleurs la recommandation des guidelines sur l'utilisation de l'ECT (12,24), et la conclusion de nombreuses études (35,36,37,40), argumentant de l'impact des BZD sur les caractéristiques des crises convulsives provoquées.

Notre travail a étudié l'impact des BZD sur l'efficacité objective des ECT en évaluant l'évolution clinique des patients traités. Nos résultats mettent en évidence une amélioration significativement plus importante (taux de rémission, évolution de la MADRS) dans le groupe consommateur de BZD que dans le groupe non consommateur. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres des crises. Nos résultats, qu'il convient de considérer avec les limites d'une étude rétrospective, permettent de conclure qu'il est possible de maintenir un traitement par BZD pendant une cure d'ECT, sans risque de diminution de l'efficacité du traitement. Au-delà de cette donnée, nous pouvons faire l'hypothèse que les benzodiazépines coprescrites avec les ECT, permettent d'en majorer l'efficacité clinique. Cet effet pourrait trouver une explication physiopathologique dans le renforcement, médié par l'action GABAergique des benzodiazépines, de l'effet anticonvulsivant des ECT, qui est l'un de ses mécanismes d'action antidépressive.

Pour finir, bien que les BZD soient responsables de troubles cognitifs d'ordre mnésique (61) tout comme les ECT (77), il existe un manque d'études de la tolérance des BZD pendant une cure d'ECT. Notre travail préliminaire d'évaluation des troubles cognitifs des patients consommateurs de

BZD après une cure d'ECT en comparaison à des patients non consommateurs, n'a pas montré de majoration des troubles cognitifs associée à la coprescription de BZD.

Ainsi nous proposons aux cliniciens de ne pas cesser de manière systématique un traitement par BZD avant une cure d'ECT, et même de penser dans certaines situations à introduire ce traitement pour augmenter l'effet clinique de l'ECT.

D'autres études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et comprendre l'interaction entre les BZD et l'évolution clinique des patients traités par ECT.

8 – REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. NICE Clinical Guidelines. The treatment and management of depression in adults. 2009. (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>) page consultée le 18/10/2017.
2. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biological Psychiatry*. 1995;37(11):777-788.
3. Fosse R, Read J. Electroconvulsive treatment: hypotheses about mechanism of action. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4:94.
4. Rotheneichner P, Lange S, O'Sullivan A, Marschallinger J, Zaunmair P, Geretsegger C, Aigner L, Couillard-Despres S. Hippocampal neurogenesis and antidepressive therapy: shocking relations. *Neural Plasticity*. 2014.
5. Skezely D, Poulet E. Histologie et biochimie chez l'homme ; Modifications de la neuroplasticité, facteurs neurotrophiniques (BDNF), peptides endogènes, mARN et ECT Dans : Rustom M, Guillin O, rédacteur. *L'électroconvulsivothérapie. De l'histoire à la pratique clinique : principes et applications*. 1e éd. France : Solal ; 2012. p. 125-127.
6. Capdevielle D. Stratégies thérapeutiques du déprimé avec comorbidité anxieuse. *L'Encéphale*. 2009;(3):37-41.
7. Shader RI, Greenblatt DJ. Benzodiazepines: some aspects of their clinical pharmacology. *Ciba Foundation Symposium*. 1979;(74):141-55.
8. Shah AJ, Wadoo O, Latoo J. Electroconvulsive Therapy (ECT): Important parameters which influence its effectiveness. *British Journal of Medical Practitioners*. 2013;6(4):634.
9. Dybedal GS, Tanum L, Sundet K, Gaarden TL, Bjolseth, TM. Cognitive side-effects of electroconvulsive therapy in elderly depressed patients. *The Clinical Neuropsychologist*. 2014(28) :1071–1090.
10. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37-48.
11. Scott A. ed. *The ECT handbook: The third report of the Royal College of Psychiatrists' special committee on ECT*. Second edition. London: Royal College of Psychiatrists; 2009.
12. American Psychiatric Association (APA) – Committee on ECT: *The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for treatment, training, and privileging*. A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington: APA; 2001.
13. Galvez V, Loo CK, Alonzo A, Cerrillo E, Menchon JM, Crespo JM, Urretavizcaya M. Do benzodiazepines moderate the effectiveness of bitemporal electroconvulsive therapy in major depression? *Journal of Affective Disorders*. 2013 ;150(2) :686-690.
14. Jha A, Stein G. Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996;94(2):101–104.
15. Pettinati HM, Stephens SM, Willis KM, Robin SE. Evidence for less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT. *American Journal of Psychiatry*. 1990;147(8):1029–1035.
16. Tang VM, Pasricha AN, Blumberger DM, Voineskos D, Pasricha S, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Should Benzodiazepines and Anticonvulsants Be Used During Electroconvulsive Therapy? : A Case Study and Literature Review. *The journal of ECT*. 2017 (33):237-242.
17. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.
18. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'Connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C. Relief of expressed suicidal intent by ECT: A Consortium for Research in ECT Study. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(5):977-982.
19. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 1996;19:179-200.

20. Heijnen WT, Birkenhager TK, Wierdsma AI, van den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010;30(5):616-619.
21. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*. 1990 Mar;31(3):287-296.
22. Electroconvulsive Therapy - Guidelines for Health Authorities in British Columbia, Mental Health Evaluation & Community Consultation Unit. 2000.
23. Bundy BD, Hewer W, Andres FJ, Gass P, Sartorius A. Influence of anesthetic drugs and concurrent psychiatric medication on seizure adequacy during electroconvulsive therapy. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(6):775-777.
24. ANAES. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. 1997.
25. Abrams R, Swartz CM. ECT Instruction Manual for the Thymatron[®] DG. Chicago: Somatics, Inc., 1989.
26. Petrides G, Fink M. The "half-age" stimulation strategy for ECT dosing. *Convulsive Therapy*. 1996 Sep;12(3):138-146.
27. Sackeim HA. Physical properties of the ECT stimulus. *Convulsive Therapy*. 1994 ;10(2), 140-152.
28. Nobler MS, Lubner B, Moeller JR, Katzman GP, Prudic J, Devanand DP, Dichter GS, Sackeim HA. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. I. Global analyses. *Journal of ECT* 2000; 16(3):211-228.
29. Micoulaud-Franchi JA, Richeri R, Qiles C, Vion-Dury J. Clinical neurophysiology in psychiatry :3- Electroencephalography during electroconvulsive therapy sessions. *Annales médico psychologiques*. 2013.
30. Swinyard EA, Castellion AW. Anticonvulsant properties of some benzodiazepines. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1966;151(3):369-375.
31. Greenfield LJ Jr. Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABAA receptors. *Seizure*. 2013;22(8):589-600
32. Guidelines on the administration of electroconvulsive therapy (ECT). The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. 2007.
(https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0028/444763/ect_admin_guide.pdf) page consultée le 24.10.17.
33. Bailine SH, Safferman A, Vital-Herne J, Bernstein S. Flumazenil reversal of benzodiazepine-induced sedation for a patient with severe pre-ECT anxiety. *Convulsive Therapy*. 1994;10(1):65-68.
34. Krystal AD, Watts BV, Weiner RD, Moore S, Steffens DC, Lindahl V. The use of flumazenil in the anxious and benzodiazepine-dependent ECT patient. *Journal of ECT*. 1998 ;14(1):5-14.
35. Ottosson JO. Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Neurologica Scandinavica*. 1960;35(145):5-6.
36. Stromgren LS, Dahl J, Fjeldborg N, et al. Factors influencing seizure duration and number of seizures applied in unilateral electroconvulsive therapy. *Anaesthetics and benzodiazepines*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1980;62(2):158-65.
37. Boylan LS, Haskett RF et al, Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *Journal of ECT*. 2000;16(1):3-18.
38. Standish-Barry HM, Deacon V, Snaith RP. The relationship of concurrent benzodiazepine administration to seizure duration in ECT. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1985;71(3):269-271.
39. Joo SW, Joo YH, Kim CY, Lee JS. Effects of stimulus parameters on motor seizure duration in electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13:1427-1434.
40. Yasuda K, Kobayashi K, Yamaguchi M, Tanaka K, Fujii T, Kitahara Y, Tamaoki T, Matsushita Y, Nunomura A, Motohashi N. Seizure threshold and the half-age method in bilateral electroconvulsive therapy in Japanese patients . *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2015;69(1):49-54.

41. Serfaty MA, Martin LM. The effect of psychotropic medication on seizure duration during bilateral electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Journal of Psychopharmacology*. 1996;10(4):303-308.
42. Nettelbladt P. Factors Influencing Number of Treatments and Seizure Duration in ECT: Drug Treatment, Social Class. *Convulsive Therapy*. 1988;4(2):160-168.
43. Auriacombe M, Grabot D, Lincheneau PM, Zeiter D, Tignol J. Use of midazolam for ECT anesthesia: effects on antidepressive efficacy and seizure duration. Preliminary findings. *European Psychiatry*. 1995 ;10(6):312-316.
44. Olesen AC, Lolk A, Christensen P. Effects of a single nighttime dose of oxazepam on seizure duration in electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy*. 1989;5(1):3-7.
45. Nitturkar AR, Sinha P, Bagewadi VI, Thirthalli J. Effect of age and anticonvulsants on seizure threshold during bilateral electroconvulsive therapy with brief-pulse stimulus: A chart-based analysis. *Indian Journal of Psychiatry*. 2016;58(2):190-197.
46. Galvez V, Hadzi-Pavlovic D, Smith D, Loo CK. Predictors of seizure threshold in right unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: role of concomitant medications and anaesthesia used. *Brain Stimulation*. 2015;8(3):486-92.
47. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *The Psychiatric clinics of North America*. 2016 Sep;39(3):513-530.
48. Kujala I, Rosenvinge B, Bekkelund SI. Clinical outcome and adverse effects of electroconvulsive therapy in elderly psychiatric patients. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2002;15(2):73-79.
49. Semkovska M, McLoughin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychiatry*. 2010; 68(6):568-577.
50. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. Executive dysfunction and long term outcomes of geriatric depression . *Archives of general psychiatry*. 2000; 57(3):285-90.
51. Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *Journal of ECT*. 2008 ;24(1):3-9.
52. Calev A, Nigal D, Shapira B, Tubi N, Chazan S, Ben-Yehuda Y, Kugelmass S, Lerer B. Early and long-term effects of electroconvulsive therapy and depression on memory and other cognitive functions. *Journal of nervous and mental disease*. 1991;179(9):526-533.
53. Coffey CE, Weiner RD, Djang WT, Figiel GS, Soady SA, Patterson LJ, Holt PD, Spritzer CE, Wilkinson WE. Brain anatomic effects of electroconvulsive therapy. A prospective magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48(11): 1013-1021.
54. Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M, Bolwig T. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *Journal of ECT*. 2014;30(2):143-151.
55. Kirov GG, Owen L, Ballard H, Leighton A, Hannigan K, Llewellyn D, Escott-Price V, Atkins M. Evaluation of cumulative cognitive deficits from electroconvulsive therapy. *The British journal of Psychiatry: the journal of mental science*. 2016; 208(3):568-77.
56. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal Psychiatric Research*. 1975;12:189-198.
57. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4): 695-699.
58. Larner AJ. Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of or as well as the MMSE? *International psychogeriatrics*. 2012;24(3):391-396.
59. Moirand R. Utilisation du Montreal Cognitive Assessment (MoCA) pour l'évaluation des troubles cognitifs chez des patients atteints de dépression traités par électroconvulsivothérapie . Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Sous la direction du Dr Galvao. Lyon. Université de médecine de Lyon ; 2017.

60. Porter RJ, Douglas K, Knight RG. Monitoring of cognitive effects during a course of electroconvulsive therapy: recommendations for clinical practice. *Journal of ECT*. 2008;24(1):25-34.
61. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP. Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam: I. Learning and memory. *Psychopharmacology*. 1984;82(4):291-295.
62. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? Expert opinion on drug safety. 2015;14(5):733-747.
63. Sellai F. L'action amnésiante des benzodiazépines chez l'homme. *Synthèse, médecine/sciences* /1995;II:1519-1523.
64. Gobert D. Mécanismes traductionnels impliqués dans la potentialisation à long-terme de la transmission synaptique des cellules pyramidales de l'hippocampe chez le rongeur. Département de Physiologie Faculté de Médecine. Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures. En vue de l'obtention du grade philosophiae doctor en Sciences Neurologiques. Université de Montréal. Mars, 2009.
65. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, Ravindran L, Yatham LN, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Revue canadienne de psychiatrie*. 2016; 61(9):561-75.
66. Sackeim HA, Devanand DP, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *The Psychiatric clinics of North America*. 1991;14(4):803-843.
67. Van Waarde JA, Van Oudheusden LJB, Verwey B, Giltay EJ, Van der Mast RC. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: a prospective study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2013;263(2):167-175.
68. Skezely D, Poulet E. Excitabilité corticale et ECT : la théorie de l'effet anticonvulsivant. Dans : Galinowski A, rédacteur. *L'électroconvulsivothérapie. De l'histoire à la pratique clinique : principes et applications*. 1e éd. France : Solal ; 2012. p. 133-147.
69. Mervaala E, Kononen M, Fohr J, Husso-Saastamoinen M, Valkonen-Korhonen M, Kuikka JT, Viinamäki H, Tammi AK, Tiihonen J, Partanen J, Lehtonen J. SPECT and neuropsychological performance in severe depression treated with ECT. *Journal of affective disorders*. 2001;66 (1):47-58.
70. Ferraro TN, Golden GT, Hare TA. Repeated Electroconvulsive Shock Selectively Alters gamma-Aminobutyric Acid Levels in the Rat Brain: Effect of Electrode Placement . *Convulsive Therapy*. 1990;6(3),199-208.
71. Luo J, Min S, Wei K, Jun C, Bin W, Ping L, Jun D, Yuanyuan L. Propofol can Protect Against the Impairment of learning-memory imbalance oh hippocampal Glu/GABA induced by Electroconvulsive Shock in depressed rats. *Journal of Anesthesia*. 2011;25(5):657-665.
72. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, Berman RM, Krystal JH. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(3):577-579.
73. Rakesh G, Thirthalli J, Kumar CN. Concomitant Anticonvulsants With Bitemporal Electroconvulsive Therapy: A Randomized Controlled Trial Clinical and Neurobiological Application. *ECT*. 2017;33(1):16-21.
74. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, Isenberg K, Garcia K, Mulsant BH, Haskett RF. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66 (7):729-737.
75. Brodaty H, Berle D, Hickie I, Mason C. "Side effects" of ECT are mainly depressive phenomena and are independent of age. *Journal of affective disorders*. 2001;66(2-3):237-45.
76. Boylan LS, Haskett RF et al, Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *Journal of ECT*. 2000;16(1):3-18.

77. Vamos M. The cognitive side effects of modern ECT: patient experience or objective measurement? *Journal of ECT*.2008;24(1):18-24.
78. Kedar SP, Nimmy BP, Lokesh KB. Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. *Frontiers in pharmacology*. 2015;6:242.

9 - LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.....	16
Tableau II.....	18
Tableau III.....	26
Tableau IV.....	27
Tableau V.....	31

10 – ANNEXES

Annexe 1. Echelle de dépression MADRS selon Montgomery et Asberg.

ECHELLE DE DEPRESSION MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE

NOM: PRENOM: SEXE: AGE: DATE:
EXAMINATEUR:

CONSIGNES

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

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

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

1- Tristesse apparente

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

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

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

2- Tristesse exprimée

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

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

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

3- Tension intérieure

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

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

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

4- Réduction de sommeil

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

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

5- Réduction de l'appétit

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

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

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

6 - Difficultés de concentration

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

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

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes. Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.

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

8- Incapacité à ressentir

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

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

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

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

10 - Idées de suicide

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

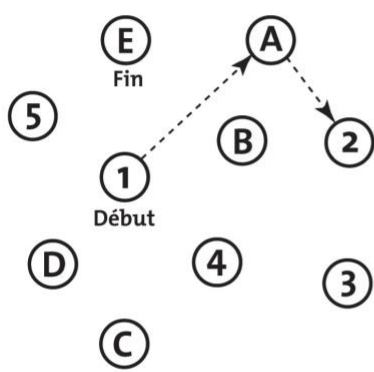
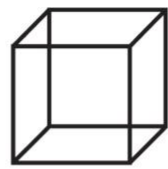
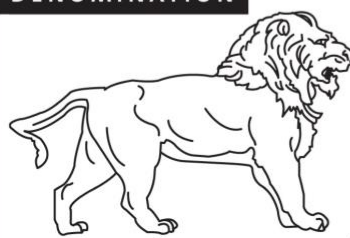
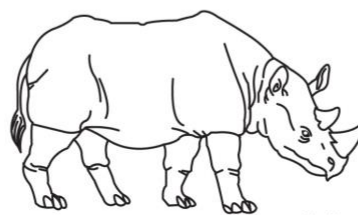
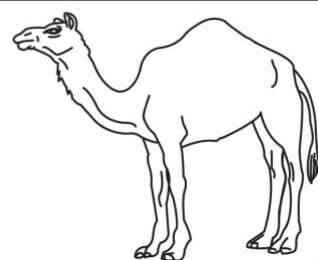
- | | |
|---|--|
| 1 | |
| 2 | Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères. |
| 3 | |
| 4 | Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis. |
| 5 | |
| 6 | Projets explicites de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

Annexe 2. Echelle d'évaluation neuropsychologique, MoCA.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF					Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS
[]		[]		[]	[]	[]	___/5
DÉNOMINATION		  					___/3
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.					Pas de point
		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	
		1 ^{er} essai					
		2 ^{ème} essai					
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2					___/2
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
		Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt					___/3
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []					___/2
		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] ____ (N≥11 mots)					___/1
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle					___/2
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES					Points pour rappel SANS INDICES seulement
		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	
		[]	[]	[]	[]	[]	
Optionnel		Indice de catégorie					
		Indice choix multiples					
ORIENTATION		[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville					___/6
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30	
Administré par : _____		Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans					

Annexe 3. Table de titration utilisée pour le positionnement bilatéral des électrodes.

Terrain	titration	50% above or 1.5*ST	100% above or 2*ST	150% above or 2.5*ST	300% above or 6* ST
F < 50 ans	Stimulus1 Freq 20 Hz PW 1.0 ms Dur 0.75 s Charge 24.0 mC	Freq 30 Hz PW 1.0 ms Dur 0.75 s Charge 36.0 mC	Freq 40 Hz PW 1.0 ms Dur 0.75 s Charge 48.0 mC	Freq 50 Hz PW 1.0 ms Dur 0.75 s Charge 60.0 mC	Freq 30 Hz PW 1.0 ms Dur 3.0 s Charge 144.0 mC
H < 50 ans F > 50 ans	Stimulus 2 Freq 20 Hz PW 1.0 ms Dur 1.5 s Charge 48.0 mC	Freq 30 Hz PW 1.0 ms Dur 1.5 s Charge 72.0 mC	Freq 40 Hz PW 1.0 ms Dur 1.5 s Charge 96 mC	Freq 50 Hz PW 1.0 ms Dur 1.5 s Charge 120 mC	Freq 40 Hz PW 1.0 ms Dur 4.5 s Charge 288 mC
F > 50 ans	Stimulus 3 Freq 20 Hz PW 1.0 ms Dur 3.0 s Charge 96.0 mC	Freq 30 Hz PW 1.0 ms Dur 3.0 s Charge 144.0 mC	Freq 40 Hz PW 1.0 ms Dur 3.0 s Charge 192 mC	Freq 50 Hz PW 1.0 ms Dur 3.0 s Charge 240 mC	Freq 60 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 576 mC
	Stimulus 4 Freq 20 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 192.0 mC	Freq 30 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 288.0 mC	Freq 40 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 384 mC	Freq 50 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 480 mC	Freq 120 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 1152.0 mC
	Stimulus 5 Freq 40 Hz PW 1.0 ms Dur 6 s Charge 384.0 mC	Freq 60 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 576.0 mC	Freq 80 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 768 mC	Freq 100 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 960 mC	
	Stimulus 6 Freq 80 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 768.0 mC	Freq 120 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 1152.0 mC	Freq 120 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 1152.0 mC	Freq 120 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 1152.0 mC	
	Stimulus 7 Freq 120 Hz PW 1.0 ms Dur 6.0 s Charge 1152.0 mC				

Annexe 4. Table de titration utilisée pour le positionnement unilatéral des électrodes.

	TITRATION	STIMULATION 6*ST
F < 50 ans	freq 20 Hz PW 0.3 ms dur 1s Charge 9.6 mC	freq 40 Hz PW 0.3 ms dur 3s Charge 57.6 mC
H < 50 ans F > 50 ans	freq 20 Hz PW 0.3 ms dur 2s Charge 19.2 mC	freq 50 Hz PW 0.3 ms dur 5s Charge 120 mC
H > 50 ans	freq 20 Hz PW 0.3 ms dur 4s Charge 38.4 mC	freq 80 Hz PW 0.3 ms dur 8s Charge 230.4 mC
	freq 20 Hz PW 0.3 ms dur 8s Charge 76.8 mC	freq 120 Hz PW 0.5 ms dur 8s Charge 460.8 mC
	freq 40 Hz PW 0.3 ms dur 8s Charge 153.6 mC	freq 120 Hz PW 0.6 ms dur 8s Charge 921.6 mC
	freq 80 Hz PW 0.3 ms dur 8s Charge 307.2 mC	freq 120 Hz PW 0.7 ms dur 8s Charge 1075.2 mC
	freq 120 Hz PW 0.4 ms dur 8s Charge 614.4 mC	
	freq 120 Hz PW 0.7 ms dur 8s Charge 1075.2 mC	

Annexe 5. Test d'évaluation des troubles cognitifs, Mini Mental State Examination.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E) Date : Evalué(e) par : Niveau socio-culturel	Etiquette du patient
--	----------------------

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ? | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ? | ! ! ! | 5. Quel jour de la semaine ? | ! ! ! |
| 3. en quel mois ? | ! ! ! | | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | ! ! ! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ! ! ! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ! ! ! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ! ! ! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ! ! ! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | |
|------------|---------|-----------|-------|
| 11. Cigare | [citron | [fauteuil | ! ! ! |
| 12. fleur | [clé | [tulipe | ! ! ! |
| 13. porte | [ballon | [canard | ! ! ! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | | |
|-----|----|-------|
| 14. | 93 | ! ! ! |
| 15. | 86 | ! ! ! |
| 16. | 79 | ! ! ! |
| 17. | 72 | ! ! ! |
| 18. | 65 | ! ! ! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | |
|------------|---------|-----------|-------|
| 19. Cigare | [citron | [fauteuil | ! ! ! |
| 20. fleur | [clé | [tulipe | ! ! ! |
| 21. porte | [ballon | [canard | ! ! ! |

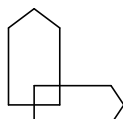
LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | ! ! ! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | ! ! ! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | ! ! ! |
- ☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | ! ! ! |
| 26. Pliez-la en deux. | ! ! ! |
| 27. et jetez-la par terre ». | ! ! ! |
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | ! ! ! |
|---------------------------------|-------|
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | ! ! ! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | ! ! ! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) **! ! !**

Quel impact des benzodiazépines dans le traitement par électroconvulsivothérapie des patients souffrant de troubles dépressifs ?

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'Électroconvulsivothérapie (ECT) est un des traitements les plus efficaces pour la prise en charge d'un état dépressif caractérisé (EDC), notamment en cas de résistance pharmacologique. Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, les benzodiazépines (BZD) ont été suspectées de diminuer l'efficacité de l'ECT et de potentialiser ses effets indésirables mnésiques.

OBJECTIF : Evaluer l'impact des BZD sur l'effet clinique, la tolérance et sur les paramètres d'une cure d'ECT chez des patients traités pour un EDC.

METHODE : 70 patients, présentant un EDC, et recevant une cure d'ECT avec méthode de titration ont été divisés rétrospectivement en deux groupes, selon la coadministration ou non de BZD. Nous avons comparé dans les deux groupes les scores MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), et les paramètres des crises (seuil épileptogène et durée clinique/EEG des crises). Deux sous-groupes (43 patients au total) ont été comparés en évaluant leurs scores aux tests MOCA et MMSE.

RESULTATS : Le groupe non-BZD présentait un taux de rémission significativement plus faible que le groupe BZD (52% vs 81.2%, $p=0.02$). La diminution du score MADRS était moindre dans le groupe BZD que dans le groupe non BZD. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres des crises (seuils épileptogènes et durées des crises). Il n'a été pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant les scores finaux aux tests MOCA et MMSE.

CONCLUSION : La coprescription de BZD est associée à une augmentation de l'effet clinique des ECT dans le traitement de l'EDC mais n'est pas associée à une majoration des troubles cognitifs induits par ce traitement, en placement bitemporal des électrodes, et avec une méthode de titration individuelle du seuil épileptogène. Des études ultérieures sont nécessaires pour comprendre l'interaction entre les BZD et l'évolution clinique des patients.

Mots-clés : Electroconvulsivothérapie ; Benzodiazépines ; Dépression ; Méthode de titration ; Paramètres de crises.

How much do benzodiazepines matter for Electroconvulsive therapy in patients with major depression?

ABSTRACT

BACKGROUND: Electroconvulsive therapy (ECT) is one of the most effective treatments for major depressive disorder (MDD), especially in cases of treatment-resistant MDD. Due to their pharmacological profiles, benzodiazepines (BZDs) are suspected to decrease the efficacy of ECT and to potentiate its memory-related adverse effects.

GOAL: This study investigated the effect of BZDs on ECT-induced clinical outcomes, cognitive adverse effect and ECT course parameters in patients with MDD.

METHOD: The impact of BZDs on severity of depression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scores) and on ECT course parameters (seizure threshold, clinical and EEG seizure duration) was investigated in 70 patients with MDD who received an ECT course using dose-titration method (22 received concomitant BZDs). 2 subgroups (43 patients) were compared by evaluating the results of their MOCA and MMSE tests.

RESULTS: Lower remission rates (52.0%) and smaller decreases in MADRS scores were observed in the non-BZD group than in the BZD group (81.2%; $p = 0.02$). There were no significant differences between the two groups regarding seizure duration and seizure threshold. There was no significant difference between the 2 groups on the final MOCA and MMSE scores.

CONCLUSION: BZDs increased the clinical efficacy of ECT but it's not associated with increase of cognitive adverse effects, when delivered using dose-titration method and bitemporal stimulation. Further studied are needed to understand the interaction between BZDs and ECT on clinical outcomes.

Keywords : Electroconvulsive therapy ; Benzodiazepines ; Depression ; Dose titration-method ; Seizure parameters.