



HAL
open science

**Modifications structuro-fonctionnelles cérébrales chez
des sujets dépressifs sévères avant et après traitement
par électroconvulsivothérapie : étude exploratoire
ECTIM**

Antoine Yroni

► **To cite this version:**

Antoine Yroni. Modifications structuro-fonctionnelles cérébrales chez des sujets dépressifs sévères avant et après traitement par électroconvulsivothérapie : étude exploratoire ECTIM. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30062 . tel-02274767

HAL Id: tel-02274767

<https://theses.hal.science/tel-02274767>

Submitted on 30 Aug 2019

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

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

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Antoine YRONDI

le mardi 26 juin 2018

Titre :

Modifications structuro-fonctionnelles cérébrales chez des sujets dépressifs
sévères avant et après traitement par électroconvulsivothérapie:

Étude exploratoire

ECTIM

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED CLESCO : Neurosciences

Unité de recherche :

Toulouse Neuroimaging Center-UMR1214

Directeur/trice(s) de Thèse :

Pr Christophe Arbus

Dr Patrice Péran

Jury :

M. Christophe ARBUS Professeur-Praticien Hospitalier Toulouse (Directeur)

M. Patrice PERAN Chargé de Recherche Toulouse (Co-Directeur)

M. Bogdan DRAGANSKI Professeur Lausanne (Rapporteur)

M. Pierre VANDEL Professeur-Praticien Hospitalier Besançon (Rapporteur)

Mme Bénédicte GOHIER Professeur-Praticien Hospitalier Angers (Rapporteur)

M. Laurent SCHMITT Professeur-Praticien Hospitalier Toulouse (Examinateur)

***Modifications structuro-fonctionnelles cérébrales chez
des sujets dépressifs sévères avant et après traitement
par électroconvulsivothérapie:
Étude exploratoire***

ECT-IM

A Amandine et Basile, qui ont été présents à mes côtés tout au long de ce travail

A ma sœur, mes parents et mes grands parents

Monsieur le Docteur Patrice PERAN

Tes qualités de chercheur, ta rigueur scientifique et ta très grande disponibilité m'ont été d'une aide précieuse tout au long de ce travail de thèse. Tu m'as initié au monde de la neuro imagerie et j'espère pouvoir continuer à développer avec toi de nombreux projets de recherche. Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'avoir dirigé ce travail de recherche

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS

Sans toi ce projet n'aurait jamais vu le jour. Je te remercie de la confiance que tu m'as faite pour mener à bien ce projet et d'avoir accepté de diriger ce travail de recherche. C'est avec beaucoup de plaisir que nous allons continuer de développer des recherches au sein du pôle.

Monsieur le Professeur Bogdan DRAGANSKI

Nous vous avons écouté avec beaucoup d'intérêt présenter vos travaux sur ECT et neuroimagerie lors de votre venue à Toulouse. Nous vous remercions de nous faire l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Veuillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre VANDEL

Nous avons eu le plaisir de vous rencontrer au décours de manifestations, où nous avons beaucoup apprécié la qualité de vos pertinentes interventions en lien avec les atteintes cognitives dans les pathologies psychiatriques de la personne âgée. Nous vous remercions de nous faire l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Madame le Professeur Bénédicte GOHIER

Nous avons eu le plaisir d'apprécier vos travaux de recherche sur le trouble dépressif et la neuroimagerie. Nous vous remercions de nous faire l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT

Vous m'avez guidé, conseillé avec bienveillance tout au long de mon parcours professionnel. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos qualités cliniques et humaines. Je vous remercie de me faire encore une fois l'honneur de juger un de mes travaux de recherche.

Je tenais à remercier, tout particulièrement, Brigitta et Federico pour l'aide et les conseils qu'ils m'ont apporté tout au long de la thèse ; Philippe pour nos riches échanges (recherche et rugby); Aurélie et Sophie pour tout le travail des bilans neuro psychologiques, Marie et Simon pour le soutien et leur aide au recrutement dans le service, toute l'équipe soignante de l'UF4, l'équipe des consultations, l'équipe d'anesthésie, l'équipe DEVIN et le plateau technique du pavillon Baudot.

Résumé / Abstract

Introduction : L'électroconvulsivothérapie (ECT) est un traitement non pharmacologique du trouble dépressif résistant. Bien que son efficacité ait été démontrée dans cette indication, les mécanismes cérébraux qui sous-tendent ce processus restent très imprécis. Il n'existe actuellement pas de travail étudiant l'effet d'une ECT efficace au niveau des modifications structurofonctionnelles cérébrales. Il semble primordial de poursuivre l'étude des corrélats neuroanatomiques précoces et plus tardifs sous tendant les processus neurofonctionnels responsables de l'amélioration de la clinique. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude mono centrique menée sur le CHU de Toulouse. Chez des patients présentant un trouble dépressif résistant, des évaluations cliniques et en IRM multimodale sont réalisées à 4 temps. La 1ère évaluation a lieu avant le début de la cure, la 2ème après une 1ère ECT, la 3ème après une 1ère ECT efficace et la 4ème après rémission. **Résultats :** Concernant le volume de l'hippocampe et de l'amygdale à la première visite n'était pas différent du volume à la troisième visite ($t(135) = .329, p = .94$). Au contraire, il y avait une différence significative entre le volume de deux structures entre la première et la quatrième visite ($t(135) = -2.47, p = .039$) et entre la troisième et la quatrième visite ($t(135) = -3.51, p = .002$). Concernant la diffusivité moyenne en tant que l'effet des visites tend vers la significativité pour la DM ($F(2,136) = 2.67, p = .072$). En IRM resting state, il existe une hypoconnectivité précoce entre (i) l'hippocampe Droit et le cortex Cingulaire antérieur dorsal ($t = -6.20$; pFDR : 0.0123) ; (ii) l'hippocampe Droit et le noyau caudé gauche ($t = -7.69$; pFDR : 0.0035) et (iii) le vermis cerevlet et le precuneus ($t = -5.93$ p FDR : 0.0363). Il existe une hyperconnectivité entre V4 et V1 entre (i) le cortex orbito frontal médian droit et le gyrus occipital médian ($t = 6.58$; p FDR : 0.0146) et (ii) le gyrus frontal inférieur droit et le cortex fronto median gauche ($t = 6.83$; pFDR : 0.0104). Il existe une diminution significative des symptômes de depression entre la V4 et la V1 à l'échelle d'Hamilton (V4: 3,08 ET : 1,62 ; V1 : 23,17 ET : 3,21 ; $p < 0.001$). **Conclusion :** Il semble exister des modifications structuro-fonctionnelle à l'issue de la cure d'ECT sans modifications structurelles et micro structurelles précoces.

Mots clés : ECT ; Dépression, Trouble Dépressif, Episode Dépressif Caractérisé, IRM, DTI, Resting State, mémoire

Background: Electroconvulsive Therapy (ECT) is a non-pharmacological treatment of resistant depressive disorder. Although its efficacy has been demonstrated in this indication, the brain mechanisms underlying this process remain very imprecise. There is currently no work studying the effect of one effective ECT on cerebral structural changes. It seems essential to continue the study of the early and late neuroanatomical correlates underlying neurofunctional processes responsible for improving the clinic. **Methods:** This is a mono-centric study conducted on the Toulouse University Hospital. In patients with resistant depressive disorder, clinical and multimodal MRI assessments are performed at 4-step intervals. The first evaluation takes place before the beginning of the treatment, the 2nd after a 1st ECT, the 3rd after a 1st effective ECT and the 4th after remission. **Results:** Regarding the volume of the hippocampus and amygdala at the first visit was not different from the volume at the third visit ($t(135) = .329, p = .94$). On the contrary, there was a significant difference between the volume of two structures between the first and the fourth visit ($t(135) = -2.47, p = .039$) and between the third and fourth visits ($t(135) = -3.51, p = .002$). For mean diffusivity, the effect of visits showed a trend toward significance for MD ($F(2.136) = 2.67, p = .072$). In the MRI resting state, there is early hypoconnectivity between (i) the right hippocampus and the dorsal anterior cingulate cortex ($t = -6.20, pFDR: 0.0123$); (ii) right hippocampus and left caudate nucleus ($t = -7.69, pFDR: 0.0035$) and (iii) vermis cerebellum and precuneus ($t = -5.93$ p FDR: 0.0363). There is hyperconnectivity between V4 and V1 between (i) the right medial orbit frontal cortex and the medial occipital gyrus ($t = 6.58; p FDR: 0.0146$) and (ii) the right inferior frontal gyrus and left fronto medial cortex ($t = 6.83, pFDR: 0.0104$). There is a significant decrease in the symptoms of depression between V4 and V1 at the Hamilton scale (V4: 3.08 AND: 1.62, V1: 23.17 AND: 3.21, $p < 0.001$). **Conclusion:** There appears to be structural-functional changes at the end of the ECT course. However, we do not find early structural and micro structural changes.

Key words: ECT, Major depressive Disorder, MRI, DTI, Resting State, memory

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations.....	10
1 Introduction générale	12
1.1 Trouble dépressif.....	13
1.2 Trouble dépressif résistant	14
1.3 Physiopathologie et anatomie de l'épisode dépressif caractérisé	16
1.4 Neuroimagerie et trouble dépressif.....	18
1.5 Electroconvulsivothérapie (ECT).....	25
1.5.1 historique	25
1.5.2 Indications thérapeutiques.....	26
1.5.3 Principe	27
1.5.4 Facteurs prédictifs de réponse.....	28
1.5.5 Mécanismes d'action :.....	30
1.5.6 Effets indésirables liés à l'ECT	33
1.6 ECT et modifications cérébrales structuro-fonctionnelles : revue de la littérature (Yrondi, Péran, Sauvaget, Schmitt, & Arbus, 2016) (annexe 1).....	35
1.6.1 IRM Morphologique	35
1.6.2 IRM fonctionnelle.....	38
1.6.3 Imagerie par tenseur de diffusion (DTI).....	40
1.7 Synthèse.....	41
1.8 Hypothèses la recherche.....	41
2 Objectifs.....	43
2.1.1 Principal.....	44
2.1.2 Secondaires.....	44

3	Matériels et Méthodes	45
3.1	Population	46
3.1.1	Critères d'inclusions.....	46
3.1.2	Critères de non inclusion	46
3.2	Schéma de la recherche	47
3.3	Acquisition des données	52
3.3.1	Examen Clinique.....	52
3.3.2	ECT	55
3.3.3	Examen IRM.....	56
3.4	Analyse des données cliniques	58
3.5	Analyse des images	58
3.5.1	Analyse des images structurales :	59
3.5.2	Analyse des images IRMf de repos.....	62
4	Résultats	64
4.1	Données démographiques et cliniques	65
4.2	HDRS	65
4.3	Volumetrie	66
4.4	Analyse par région d'intérêt des paramètres microstructuraux	75
4.4.1	Fraction d'Anisotropie (FA)	75
4.4.2	Diffusivité Moyenne (MD).....	77
4.5	Analyse de la forme : EPAISSEUR corticale	83
4.6	Analyse en Voxel Base Morphometry (tableau 21-23 annexe 4)	87
4.7	IRM rs	89
4.7.1	Analyse par réseau.....	89
4.7.2	Analyse en seed to voxels	107
4.8	Bilan neuro cognitive	109

4.9	Corrélations concernant les données cliniques et de neuroimagerie (tableau	
28	Annexe 4)	109
4.9.1	Symptômes dépressifs	109
4.9.2	Symptômes cognitifs.....	109
4.10	Corrélations concernant les données neuroimagerie entre elles	110
5	Discussion	112
5.1	Modifications structuro-fonctionnelles cérébrale au cours d'un traitement par	
ECT	113	
5.1.1	Symptômes dépressifs	114
5.1.2	Volumétrie.....	114
5.1.3	Index microstructuraux des régions d'intérêt	117
5.1.4	Connectivité fonctionnelle.....	118
5.1.5	Symptômes cognitifs.....	120
5.1.6	Corrélation entre les données cliniques et de neuroimagerie.....	121
5.1.7	Synthèse.....	121
5.2	Limites	122
5.3	Perspectives	123
6	Conclusion	127
7	Références	129
8	Annexes	172

Liste des abréviations

- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- BDNF : Brain-derived neurotrophic factor
- BNP : Bilan Neuro Psychologique
- BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test–Revised
- CCA: cortex cingulaire antérieur
- CEN : Control Executive Network
- CFQ : Cognitive Failure Questionnaire
- CUAMI-SF: Columbia University Autobiographical Memory Interview Short Form
- DM : Diffusivité Moyenne
- DMN : Default Mode Network
- DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
- DSR : Dépression Sévère Résistante
- DTI : Imagerie du Tenseur de Diffusion
- ECT : Electroconvulsivothérapie
- EDC : Episode Dépressif Caractérisé
- EEG : Electroencéphalographie
- FA : Fraction d'Anisotropie
- HDRS: Hamilton Depression Rating Scale
- 3-HK : 3 Hydroxy Kynurenine
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IRMf : Imagerie par résonance Magnétique fonctionnelle

- IRMrs : Imagerie par résonance Magnétique resting state
- IRMs : magerie par résonance Magnétique structurelle
- KYN : Acide Kynurénique
- MA : Mémoire Autobiographique
- MMSE : Mini Mental State Examination
- QUIN : Acide Quinolinique
- RLRI-16 : Rappel Libre Rappel indicé 16 items
- TDR : Trouble Dépressif Résistant
- TMT:Trail Making Test
- TRP: Tryptophane
-  : $p \leq 0,050$

1 Introduction

générale

1.1 TROUBLE DÉPRESSIF

Les troubles dépressifs représentent l'une des pathologies les plus fréquentes en psychiatrie. La prévalence vie entière de l'épisode dépressif caractérisé est en effet particulièrement élevée, avec des chiffres variant selon les études, entre 16,6% aux Etats-Unis et 24,1% en France (Ronald C. Kessler et al., 2005; Lépine et al., 2005). La prise en charge et le traitement de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) sont des enjeux de santé publique (Sartorius, 2001). L'impact de la dépression sur la qualité de vie est comparable à supérieur à celui de maladies chroniques (Lombalgie, HyperTension Artérielle, néoplasie pulmonaire) (Bonicatto, Dew, Zaratiegui, Lorenzo, & Pecina, 2001; Waguih William IsHak et al., 2011). L'EDC est considéré comme une "désactivation de la fonction psychosociale"(G. I. Papakostas et al., 2004). Il s'intègre, la plupart du temps, dans un tableau complexe de comorbidités qui sont le plus souvent pas ou peu prises en charge car non reconnues (Consoli & Depression and Organic Diseases Study, 2003).

Le DSM-V (Arlington & American Psychiatric Association., 2013) stipule qu'au moins cinq des neuf symptômes dépressifs doivent être présents, y compris soit la tristesse ou l'anhédonie, pendant au moins 2 semaines pour diagnostiquer un EDC. Les symptômes dépressifs peuvent inclure aussi la fatigue, des sentiments d'inutilité ou de culpabilité, le manque de capacité de concentration, des idées suicidaires, ou d'importants changements dans le poids ou le sommeil.

Il s'agit également d'une pathologie très souvent comorbide puisqu'elle ne serait isolée que dans moins de 30% des cas (R. C. Kessler, Zhao, Blazer, & Swartz, 1997). Les principales comorbidités psychiatriques sont ainsi représentées par les troubles anxieux et les abus et dépendances aux substances.

Le profil évolutif des troubles dépressifs est caractérisé par un fort risque de chronicité d'une part, et de récurrence après rémission (estimé jusqu'à 80% à 5 ans) d'autre part (Eaton et al., 2008; Holma, Holma, Melartin, Rytsälä, & Isometsä, 2008). La maladie dépressive impacte également de façon considérable le fonctionnement socio-professionnel de l'individu, ainsi que sa qualité de vie, y compris après l'obtention de la rémission symptomatique (W. W. IsHak et al., 2015). Le coût lié à la maladie représente quant à lui, un fardeau économique gigantesque, estimé à environ dix milliards de dollars par an aux Etats-Unis (P. S. Wang, Simon, & Kessler, 2003).

1.2 TROUBLE DEPRESSIF RESISTANT

La résistance aux thérapeutiques antidépressives représente une problématique majeure dans la mesure où la rémission ne peut être obtenue que dans 35 à 40% des cas après un premier traitement antidépresseur bien conduit (A. J. Rush et al., 2006). L'accroissement constant du nombre de traitements antidépresseurs disponibles sur le marché, associé aux nombreuses possibilités thérapeutiques non-médicamenteuses (psychothérapies, techniques de neurostimulation) offre un choix de plus en plus important au clinicien pour traiter la dépression.

La définition de la dépression résistante est assez variable dans la littérature. Néanmoins, on retient de façon assez consensuelle qu'elle est caractérisée par une absence de rémission symptomatique après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée) (A. J. Rush, Thase, & Dubé, 2003). Cette définition nécessite de s'assurer au préalable de ne pas être face à une dépression pseudo-résistante. Cela concerne premièrement

la question des diagnostics différentiels d'un épisode dépressif.(trouble bipolaire, schizophrénie déficitaire etc)

Deuxièmement, la qualité de l'essai d'un antidépresseur en termes de posologie et de durée nécessite d'être parfaitement renseignée. La posologie optimale tend à être définie comme la posologie maximale tolérée par le patient qui permettra d'assurer sa rémission, tout en respectant les recommandations de bonnes pratiques (Fava, 2003; Holtzmann et al., 2016). La durée suffisante est la durée nécessaire pour constater l'échec d'un traitement. D'une durée de 12 semaines pour optimiser les chances de rémission, certains auteurs considèrent une durée de 6 à 10 semaines suffisante pour obtenir la rémission, voire 4 semaines pour l'observation d'une absence de réponse (Fava, 2003; Holtzmann et al., 2016).

Enfin, le dernier élément à considérer pour éliminer une pseudo- résistance est la mauvaise observance qui pourrait atteindre 20 à 50 % des personnes traitées par antidépresseur (Trivedi, 2009).

La définition de la résistance peut, également, être précisée par une approche dimensionnelle prenant en considération le niveau de résistance et son évolution dans le temps. Certains auteurs ont proposé différents systèmes de classification de la résistance. Celle proposée par Thase et Rush (1997) (Thase & Rush, 1997) décrit cinq niveaux croissants de résistance, avec une hiérarchisation des différents essais de traitement antidépresseur : niveau 1 : échec d'un premier traitement antidépresseur bien conduit ; niveau 2 : échec d'un deuxième traitement antidépresseur de classe différente ; niveau 3 : échec d'un tricyclique ; niveau 4 : échec d'un IMAO ; et enfin niveau 5 : échec d'une cure d'ECT bilatérale. Les sujets n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au premier niveau sont déjà considérés comme résistants, alors que l'on parle de dépression réfractaire dès le niveau 3.

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE ET ANATOMIE DE L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE

Les données de neuroimagerie révèlent une multitude de régions et de réseaux impliqués dans la dépression ce qui reflète la complexité et la diversité des états dépressifs. Ces études ont permis la mise en évidence d'un large réseau cortico-limbique, incluant :

- l'hippocampe, impliqué dans la mémorisation, l'émotion ou encore le stress (Blumberg et al., 2003)
- l'amygdale, jouant un rôle dans les émotions et dans l'anxiogénèse (Stone, Baron-Cohen, Calder, Keane, & Young, 2003)
- le cortex préfrontal dorsolatéral, ventrolatéral et médian, intervenant dans des processus d'attention, de mémoire de travail ainsi que dans la prise de décision (Koenigs & Grafman, 2009)
- le cortex cingulaire antérieur, déterminant dans le système motivationnel
- les ganglions de la base, permettant l'apprentissage de procédures routinières.

Le ralentissement moteur ainsi que les troubles cognitifs observés chez les personnes présentant un trouble dépressif seraient dus aux perturbations du système cortico-limbique (Mayberg, 2003).

Le modèle des monoamines a perduré de manière isolée de nombreuses années (Stahl, 2013). Il s'agit de la théorie étiologique de la dépression (Schildkraut, 1967; Schildkraut, Schanberg, Breese, & Kopin, 1967) la plus largement répandue et pratiquement tous les antidépresseurs disponibles agissent sur la neurotransmission des monoamines. Un défaut de neurotransmission par hypoactivité des systèmes monoaminergiques constitue le mécanisme neurochimique qui a été le plus étudié dans la dépression. Les monoamines concernées sont la

sérotonine, la dopamine et la noradrénaline (Delgado, 2006). Cette hypothèse est née de l'observation selon laquelle les thérapies antidépressives augmentent la neurotransmission de l'un ou de plusieurs de ces neurotransmetteurs.

Des modèles génétiques, moléculaires et d'imagerie viennent compléter ce modèle.

Cependant l'identification d'un gène unique associé à l'épisode dépressif caractérisé est difficile en raison de la probabilité que les maladies psychiatriques soient sous l'influence de complexe polygénique et soient associées à des interactions entre les variants génétiques et les expositions environnementales (Uher, 2009).

Au niveau moléculaire, au moins trois grandes catégories de facteurs de type hormonal périphériques, pour lesquels des variants génétiques sont associés à un épisode dépressif caractérisé, sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie (Brunoni, Lopes, & Fregni, 2008; Holsboer, 2000; Raison et al., 2009) : (1) les facteurs neurotrophiques et autres facteurs de croissance, y compris le BDNF, les insulin-like growth factor-1 ; (2) les cytokines pro-inflammatoires, y compris l'interleukine-1Béta, l'interleukine-6, les TNF alpha; (3) les dysrégulations de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, L'EDC et l'EDC résistant semblent aussi être associés à une dysrégulation de la réponse immunitaire. Dans le cadre d'un EDC, un facteur de stress extérieur peut être un facteur précipitant. Il existe, alors, une augmentation des cytokines circulantes, tant au niveau périphérique que central (A. H. Miller, 2009; A. H. Miller, Maletic, & Raison, 2009). Parmi elles, il existe une augmentation extrêmement fréquente de TNF α et d'IL-6. Les résultats concernant les IL-1 β et IL-8 sont plus contradictoires (A. H. Miller et al., 2009). Ces cytokines au niveau du système nerveux central (SNC) semblent résulter de l'activation de la microglie secondaire aux facteurs de stress extérieurs.

Les cytokines ont, au cours de cette cascade immunitaire, une action sur la régulation des neuro transmetteurs mono-aminergiques. Au premier plan de ces neuro transmetteurs, il y a la sérotonine. En réponse à un stress extérieur, il existe une réponse inflammatoire activant la indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO) qui dégrade le tryptophane (TRP) en Kynurenine (KYN). Or, le TRP est un précurseur de la sérotonine donc les taux de sérotonine seront diminués (A. H. Miller et al., 2009). De manière similaire, les atteintes neuro inflammatoires jouent un rôle au niveau des concentrations de dopamine (A. H. Miller & Raison, 2016). La KYN est métabolisée en KYNA (plutôt neuroprotecteur) et en 3HK (neurotoxique). Ce dernier va être métabolisé en QUIN. Le QUIN est agoniste des récepteurs au Glutamate NMDA extra synaptique. Il en résulte une augmentation de Glutamate dans la fente synaptique à l'origine d'une excitotoxicité. Il en découle une diminution de la production de BDNF (A. H. Miller & Raison, 2016).

De manière associée, ces cytokines semblent jouer un rôle important au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. En effet, lors d'un stress retrouvé dans le cadre d'un EDC, les taux de NF-kB contrôlant l'expression de gènes pro-inflammatoires au niveau du système nerveux central sont majorés. Il existe une réaction en cascade au niveau hypothalamique puis hypophysaire avec une augmentation des concentrations de CRH puis d'ACTH. En réponse au niveau surrénalien, il existe une majoration de synthèse de cortisol. Les taux de cortisol plasmatique élevé ont pour but de diminuer l'activation des NF-kB périphérique de manière avec le système parasympathique (nerf vague) de manière à avoir une action anti inflammatoire (A. H. Miller et al., 2009)

1.4 NEUROIMAGERIE ET TROUBLE DEPRESSIF

Au niveau neuro-anatomique, les systèmes neuronaux importants pour appréhender la physiopathologie de l'épisode dépressif caractérisé incluent ceux qui sont à l'origine du

traitement et de la régulation des émotions ainsi que de la recherche de la récompense. Ces systèmes sont tous altérés dans l'épisode dépressif caractérisé. Ils comprennent les systèmes sous corticaux impliqués dans les émotions et dans les processus de récompense (les amygdales et le striatum ventral); le cortex pré frontal médian et le girus cingulaire antérieur impliqués dans le traitement et la régulation automatique ou implicite des émotions et le système cortical préfrontal latéral (cortex préfrontal ventro latéral et dorso latéral) impliqué dans le contrôle cognitif et la régulation volontaire ou forcée des émotions (Phillips, Ladouceur, & Drevets, 2008).

Cet ensemble de régions peut être conceptualisé comme un réseau limbique-préfrontal médian incluant l'amygdale, le gyus cingulaire antérieur et le cortex pré frontal médian modulé par les neurotransmissions sérotoninergiques (Bertolino et al., 2005; Hariri et al., 2005; Heinz et al., 2007) et un réseau de récompense centré sur le striatum ventral, en interconnexion avec les cortex préfrontaux médian et orbitofrontaux, qui est modulé par la dopamine (Schultz, 2007).

Au niveau morphologique :

Les études mettent en évidence une diminution du volume des hippocampes, des amygdales et du cortex cingulaire antérieur de manière reproductible (Koolschijn, van Haren, Lensvelt-Mulders, Hulshoff Pol, & Kahn, 2009). Une méta-analyse de Peng et collaborateur (Peng, Chen, Yin, Jia, & Gong, 2016) met en avant chez des patients présentant un premier EDC naif de tout traitement une augmentation de volume des thalamus, des cuneus, du lobule paracentral gauche et du gyus frontal supérieur médian gauche. Ils retrouvent une diminution du gyus frontal dorsolateral supérieur droit, de l'insula gauche et du gyus frontal médian. Une autre méta-analyse met en évidence chez des patients présentant un premier épisode dépressif naïfs de tout traitement, une diminution de la substance grise par rapport à des témoins au niveau (i) du cortex pré frontal dorso latéral droit, (ii) de l'aire motrice

supplémentaire droite, et (iii) du gyrus temporal inférieur droit. Ils retrouvent une majoration de la substance grise au niveau (i) de l'insula droite jusqu'au putamen et au striatum, (ii) du cortex orbito frontal gauche, (iii) du pôle temporal gauche et (iv) des thalamus de manière bilatérale (W. Wang et al., 2017). L'atteinte hippocampique semble en lien avec la durée de la pathologie, la durée sans traitement ainsi que le nombre d'épisode (Frodl et al., 2008; McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009; Y. I. Sheline, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier, 1996).

Par ailleurs, Zhao et al. ont mis en évidence que chez les patients atteints de d'EDC, le cortex était plus mince dans quatre des régions (frontale, temporelle, pariétale et insulaire) et que le volume des putamen et des amygdales ont tendance à être plus petits en comparaison des témoins. De plus, ils retrouvent que le rapport des volumes des quatre structures sous-corticales mesurées (pallidum gauche, gauche putamen, amygdale gauche et noyaux caudaté droit) sur l'épaisseur corticale (mesurée dans 11 régions) était significativement plus grande dans le groupe avec un trouble dépressif par rapport aux témoins. Ces résultats montrent qu'il existe différentes relations entre le volume sous-cortical et l'épaisseur corticale au stade avancé de l'EDC par rapport à des sujets témoins (Zhao et al., 2017).

Au niveau DTI : structurel :

Une méta-analyse de 2017 met en évidence chez des sujets présentant un EDC, naïfs de tout traitement, une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) par rapport à des sujets contrôles au niveau du corps calleux, de l'hémisphère droit du cervelet, des faisceaux longitudinaux supérieurs droit et gauche ainsi que le faisceau arqué (J. Jiang et al., 2017). Une autre méta-analyse de 2017 met en évidence une diminution de la FA chez sujets présentant un premier EDC (naïfs de tout traitement) au niveau du corps calleux, des capsules internes droites et gauches, du gyrus temporal inférieur droit et du gyrus frontal supérieur droit (G. Chen et al., 2017). Korgaonkar et collaborateur ont essayé de montrer des biomarqueurs de

réponse au traitement. Il retrouve une moindre altération de la fraction d'anisotropie au niveau du cingulaire antérieur et une plus grande altération de la fraction d'anisotropie au niveau de la strie terminale (structure limbique) chez les patients répondeurs par rapport aux non-répondeurs (Korgaonkar, Williams, Song, Usherwood, & Grieve, 2014). Srivastava et al. retrouvent une diminution significative de la fraction d'anisotropie au niveau de l'hippocampe droit chez les patients présentant un EDC (Srivastava, Bhatia, Bhargava, Kumari, & Chandra, 2016). Liu et collaborateur mettent en avant qu'une élévation des taux de cortisol matinaux chez les patients avec un EDC est corrélé à une altération de l'intégrité de la substance blanche dans les circuits frontaux sous corticaux et frontaux limbiques. Les valeurs de FA des faisceaux fronto-occipaux inférieurs, unciné et la radiation thalamique antérieur sont corrélées négativement aux taux plasmatiques de cortisol matinaux dans le groupe EDC ($p < 0.05$, FWE-corrected) (Liu et al., 2016).

Au niveau fonctionnel :

Les études de neuro-imagerie (Dannlowski et al., 2007; Fales et al., 2008; Fu et al., 2008; Keedwell, Andrew, Williams, Brammer, & Phillips, 2005; Surguladze et al., 2005) dans l'épisode dépressif caractérisé ont mis en évidence des anomalies fonctionnelles des systèmes neuronaux chez l'adulte.

Une méta-analyse (Fitzgerald, Laird, Maller, & Daskalakis, 2008) sur la neuroimagerie des épisodes dépressifs caractérisés identifie également un réseau centré sur le cortex préfrontal dorsolatéral et les régions les plus dorsales du gyrus cingulaire antérieur caractérisé dans la dépression par une diminution d'activité à l'état de repos (amélioré par le traitement). Un second réseau centré sur le cortex préfrontal médian et sur les régions subcorticales est hyperactivé par des stimuli émotionnels dans la dépression (amélioration sous traitement

également). Cette méta-analyse apporte des preuves d'une augmentation d'activité du système neuronal impliqué dans le traitement des émotions (amygdale et cortex préfrontal médian) et une diminution d'activité du système neuronal impliqué dans la régulation des émotions (cortex préfrontal dorsolatéral).

Des études plus récentes montrent des spécificités chez les sujets présentant un EDC naïfs de tout traitement. En effet, Zhong et al. (Zhong, Pu, & Yao, 2016) rapportent dans leur méta-analyses une diminution de l'activité du cortex dorso-latéral pré frontal, du gyrus temporal supérieur, du precuneus postérieur, du cingulaire postérieur, de l'aire visuelle au niveau du lobe occipital, du gyrus lingual et du gyrus fusiforme. Parallèlement, ils retrouvent une augmentation de l'activité du putamen et de la partie antérieure du précuneus. De plus, Zhou et al. (Zhou et al., 2017) rapportent dans leur méta-analyse, une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur chez les patients présentant un EDC avec un traitement ou des antécédents de traitement. Ils rapportent une corrélation positive entre la durée de la pathologie et l'activité du cortex cingulaire antérieur. Cependant, chez les patients avec un EDC naïfs de tout traitement, ils ne mettent pas en évidence cette augmentation d'activité du cortex cingulaire antérieur mais une diminution de l'activité du cervelet. Par ailleurs, Ye et al. (Ye et al., 2017) mettent en évidence une différence en fonction de l'âge du patient présentant un EDC. Chez les patients « âgés » (>30 ans) présentant un EDC, il existerait une hyperconnectivité (i) de l'amygdale gauche avec le lobule pariétal inférieur gauche ; (ii) de l'amygdale droite avec le gyrus fusiforme (bilatéral), le gyrus lingual gauche, le cortex cingulaire postérieur gauche, le gyrus temporal supérieur droit, le gyrus occipital inférieur droit et l'insula droite. Il existerait, également, une hypoconnectivité (i) de l'amygdale gauche avec l'insula droite et (ii) le gyrus frontal médian gauche. Ces modifications ne sont pas retrouvés chez les adultes « jeunes » (<30ans) présentant un EDC. Dans une revue systématique, Wang et al. (L. Wang, Hermens, Hickie, & Lagopoulos, 2012) mettent en

évidence un grand nombre de modifications fonctionnelles au cours d'un EDC lors d'examen d'imagerie en resting state IRM. Malgré des données contradictoires un grand nombre de structures (Hippocampes, amygdales, thalamus, cortex cingulaire antérieur et postérieur, précuneus, les ganglions de la base, cortex préfrontal (dorso latéral et dorso médian)) (Bluhm et al., 2009; Brakowski et al., 2017; Brown, Clark, Hassel, MacQueen, & Ramasubbu, 2017; Lui et al., 2011; Ye et al., 2017; Zhong et al., 2016; Zhu et al., 2012) et de réseaux (Default mode network, Salient Network, Central Executive network) (Bluhm et al., 2009; Kaiser, Andrews-Hanna, Wager, & Pizzagalli, 2015; P. C. Mulders, van Eijndhoven, Schene, Beckmann, & Tendolkar, 2015; Zhong et al., 2016) semble être mise en jeu. Avec ces deux échantillons indépendants, les auteurs ont mis en évidence que les structures mis en jeu de manière la plus consensuelle dans l'EDC étaient situées dans le réseau salience, le réseau en mode par défaut, le cervelet, les zones corticales visuelles et le réseau affectif (Zhong et al., 2017). Par ailleurs, les données cliniques : la sévérité (Brakowski et al., 2017), l'âge de survenue de l'EDC (Ye et al., 2017), le type de symptômes principaux (anhédonie, anxiété, insomnie, ralentissement psychomoteur) (Drysdale et al., 2017) semblent être à l'origine de modification de l'activité fonctionnelle. Or l'EDC est une entité clinique très hétérogène, ceci pourrait expliquer la grande diversité de données mises en évidence en imagerie fonctionnelle pour cette pathologie. Cependant, Drysdale et al. semblent retrouver 4 sous types de dépression (biomarqueurs de clinique et neuro imagerie fonctionnelle) (Drysdale et al., 2017). Ils discutent des liens entre les modifications retrouvées en IRM et les données cliniques. Par exemple, par rapport aux contrôles, la réduction de la connectivité dans les réseaux de fronto amygdalien, qui régissent le comportement lié à la peur et la réévaluation des stimuli émotionnels négatifs, est plus marquée dans les biotypes 1 et 4, et qui seraient caractérisés en partie par une anxiété accrue. En revanche, l'hyperconnectivité dans les réseaux thalamiques et fronto-striataux, qui sont impliqués dans le traitement des récompenses, le contrôle moteur

adaptatif et l'initiation de l'action, est particulièrement prononcée dans les biotypes 3 et 4 et serait associée à une augmentation de l'anhédonie et du retard psychomoteur. La diminution de la connectivité réduite au niveau des cortex cingulaires antérieurs et orbitofrontaux soutenant la motivation et l'évaluation incitative est plus marquée dans les biotypes 1 et 2, qui se caractériseraient en partie par une augmentation de l'asthénie.

D'autre part des études de neuroimagerie génétique se sont intéressés au lien entre les atteintes retrouvées en IRM au cours d'un EDC et les gènes candidats à risque pour cette pathologie. Les altérations des hippocampes dans l'EDC seraient associés à des variants génétiques concernant les gènes apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) (Kim, Payne, Levy, MacFall, & Steffens, 2002; Qiu et al., 2009), *Neurocan* (NCAN)(Dannlowski et al., 2015), AGTR1 (gène codant pour l' angotensin-II AT₁ receptors)(W. D. Taylor et al., 2012), bicaudal C homolog 1 gene (BICCI-1)(Bermingham et al., 2012), glycogen synthase kinase-3beta (GSK3 β)(Inkster et al., 2009) et TESC(Han et al., 2017). En DTI, les variants des gènes SLC6A15 et Bcl1 C/G sont retrouvés associés à des anomalies du cortex cingulaire parahippocampique. De plus, des variants du gène du BDNF sont associés à la connexion microstructurale entre amygdales et hippocampes (Carballedo et al., 2012).Enfin, Alexopoulos et al.(Alexopoulos et al., 2009) suggèrent que la FA dans les structures fronto- limbiques sont significativement diminué chez les patients présentant l'allèle court du gène 5-HTTLPR. En IRMf, les altérations de connectivité fonctionnelles de l'hippocampe seraient associées à des variants génétiques des gènes du BDNF et de l' ApoE ϵ 4 (Shu et al., 2014; Yin, Hou, Wang, Sui, & Yuan, 2015). Des associations entre les gènes ApoE ϵ 4 et angiotensin converting enzyme (ACE) et la connectivité fonctionnelle du DMN ont été également retrouvées (Z. Wang et al., 2012; Wu et al., 2013)

1.5 ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE (ECT)

1.5.1 historique

L'ECT est une thérapie issue des thérapies de « chocs » (cure de sakel et malariathérapie). Introduit en France dans les années 1940, l'ECT, plus connue sous le nom de sismothérapie, est un traitement non pharmacologique dont l'efficacité a été prouvée dans la dépression sévère et résistante (DSR) (ANAES, 1998; Baghai & Möller, 2008). D'après les recommandations les plus récentes en France (ANAES, 1998), « *L'ECT peut être considérée comme un traitement de première intention lorsqu'existe un risque vital à court terme ou lorsque l'état de santé d'un patient est incompatible avec l'utilisation d'une autre forme de thérapie efficace, lorsque le bénéfice attendu par les traitements classiques est faible, voire, dans une indication appropriée, à la demande du patient. L'ECT sera utilisée en deuxième intention après l'échec d'un traitement pharmacologique de référence, ou en raison de l'intolérance à un tel traitement, ou devant l'aggravation de l'état du patient* ».

L'ECT s'est développée suite aux travaux de Von Meduna dans les années 1930, suite à l'observation de tableau clinique qui montrait une antinomie entre épilepsie et schizophrénie (cette antinomie s'est avérée fautive par la suite). L'objectif était de déclencher une crise convulsive (Poulet & Szekely, 2012a). Le traitement fut d'abord chimique avant de devenir électrique (Cerletti, 1950). Initialement utilisée pour traiter la schizophrénie, cette méthode révéla son efficacité notamment dans les formes sévères de dépression/ trouble dépressif. Quelques années plus tard, la mise en place de l'anesthésie générale ainsi que la curarisation ont permis de réduire les risques liés à l'ECT. Après un essor rapide entre 1940 et 1960, le traitement par ECT connut une diminution de sa pratique en raison d'une mauvaise utilisation et de la découverte des antidépresseurs. Actuellement les données d'activité des centres privés et publics pratiquant des séances d'ECT restent méconnues. En France, en 2011, la Caisse

Primaire d'Assurance Maladie a enregistré 21 124 séances (centres privés) et l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation 8534 séances (centres publics). Cependant ces chiffres n'incluent pas les centres spécialisés en psychiatrie.

1.5.2 Indications thérapeutiques

Les indications des ECT sont, majoritairement, les troubles de l'humeur. Les indications principales sont les épisodes dépressifs caractérisés, parmi eux les DSR, dans les troubles unipolaires ou bipolaires, ainsi que les décompensations dépressives des troubles schizo-affectifs. (UK ECT Review Group, 2003).

Les DSR correspondent à des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère et résistante. La résistance au traitement correspond à une absence de réponse suffisante (rémission) à 2 traitements antidépresseurs successifs à bonne posologie et sur une durée suffisante (score à l'échelle de Thase and Rush supérieure ou égal à 2) (Thase & Rush, 1997; UK ECT Review Group, 2003)

Les ECT représentent le traitement de choix des DSR. Entre 15 et 33% des patients résisteraient aux interventions multiples (Little, 2009). En pratique clinique, la résistance est définie comme l'absence de réponse au bout de deux essais d'antidépresseurs à bonne dose pendant une période d'au moins 6 semaines chacun (Little, 2009). Afin de soigner les patients pharmaco-résistants, il existe des thérapies non pharmacologiques : la psychothérapie, la luxthérapie ou photothérapie, la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS), stimulation du nerf vague (VNS), la stimulation transcranienne par un courant direct (TDCS), la stimulation cérébrale profonde (DBS) et l'électroconvulsivothérapie (ECT).

1.5.3 Principe

Le but du traitement par ECT est de provoquer une crise comitiale thérapeutique généralisée grâce à un courant délivré par des électrodes transcrâniennes.

Après anesthésie générale et curarisation, l'électrochoc peut être délivré, le courant utilisé est de type bref, pulsé. Deux types de positionnements, principaux, peuvent être réalisés : en bitemporal ou en unilatéral (UK ECT Review Group, 2003)

La crise induite par l'ECT se caractérise par la durée de la réponse neuronale (EEG : électroencéphalographie) et la charge totale de courant électrique (intensité, durée, fréquence, pulse) délivré (du stimulus électrique). Une crise thérapeutique, dite efficace (**ECT efficace**), dure en moyenne 20 secondes. Pendant la phase clonique de la crise, nous observons, grâce à l'EEG, une phase de recrutement neuronal, puis une phase tonique (poly pointes) et enfin des pointes-ondes, (puis des ondes plus lentes). La fin de la crise est marquée par l'aplanissement des ondes à l'EEG et donc un retour à la normale. Afin d'avoir une réponse optimale, il faut que l'intensité du stimulus soit modérément (1,5 fois) au-dessus du seuil de crise (UK ECT Review Group, 2003).

La recherche de l'énergie nécessaire au déclenchement de la crise peut s'opérer en suivant soit une méthode de titration soit une méthode dose-âge. Il existe des tables de titration par palier ainsi que des tables indiquant, en fonction de l'âge et du sexe du patient, le réglage des différents paramètres de stimulation (H. A. Sackeim et al., 1994)

En Europe, deux séances par semaine sont habituellement réalisées afin d'obtenir un bon compromis entre les effets thérapeutiques et les effets cognitifs indésirables (Gangadhar, Janakiramaiah, Subbakrishna, Praveen, & Reddy, 1993; Janakiramaiah, Motreja, Gangadhar, Subbakrishna, & Parameshwara, 1998; Lerer et al., 1995; S. Taylor, 2007; UK ECT Review Group, 2003). Le nombre de séances lors d'une cure par ECT varie en fonction de la sévérité

de la dépression et de la réponse clinique. La rémission est attendue après une moyenne de huit séances d'ECT bilatérale (UK ECT Review Group, 2003). Le traitement doit être prolongé jusqu'à obtention de la rémission complète.

Le traitement par ECT serait efficace chez 60% des patients dépressifs qui présentent une pharmacorésistance et chez plus de 80% des patients sans pharmacorésistance (Haq, Sitzmann, Goldman, Maixner, & Mickey, 2015; Loo, 2010). Il note également une amélioration de la qualité de vie dans 87% des cas après le traitement et 78% des patients présentent toujours cette amélioration six mois après le traitement. Ainsi, ce traitement peut être administré typiquement dans la population gériatrique dans laquelle les pharmacothérapies sont trop risquées ou inefficaces, les sujets âgés répondraient mieux au traitement par ECT que les sujets plus jeunes, (Poulet & Szekely, 2012b; van Diermen et al., 2018). L'administration concomitante d'un antidépresseur classique et de l'ECT se révèle d'autant plus efficace puisque nous pouvons noter dans une étude de Sackeim et al (2009) (Harold A. Sackeim et al., 2009) que l'effet de la nortriptiline potentialise l'effet de l'ECT avec 15% de rémission supplémentaire (ECT en add on du traitement médicamenteux).

Cependant, l'arrêt brutal de l'ECT induit un taux de rechute important. Il est donc nécessaire de poursuivre des séances d'ECT de maintien à intervalles de temps plus éloignés afin de conserver l'amélioration de la qualité de vie après la cure (ANAES, 1998; Rabheru & Persad, 1997; Harold A. Sackeim et al., 2009)

1.5.4 Facteurs prédictifs de réponse

Les facteurs prédictifs de réponse à l'ECT et de rémission sont maintenant bien connus.

1.5.4.1 Clinique

La réponse et la rémission d'un EDC traité ECT seraient associées de manière positive à

l'âge des patients (réponse : d de Cohen : 0,35 ; IC95% 0,23–0,47, $p < 0.001$, $I^2 = 29,7$; rémission : d de Cohen : 0,26 ; IC95% 0,13–0,38, $p < 0.001$, $I^2 = 53,4$) (van Diermen et al., 2018).

Par ailleurs, la présence de symptômes psychotiques semble un facteur de réponses et de rémissions lors de la prise en charge d'un EDC par ECT. La méta analyse de Van Diermen et al. met en évidence des taux de rémission de 57,8% pour le groupe avec des symptômes psychotiques contre 50,9% pour le groupe sans (Odds Ratio (OR) : 1,47 ; IC95% : 1,16-1,85 ; $p=0,001$; $I^2= 36,6$). Les taux de réponse pour le groupe avec symptômes psychotiques est de 78,9% contre 70,6% dans l'autre groupe (OR= 1,69 ; IC95% :1,27–2,24, $P < 0,001$, $I^2 = 25.8$) (van Diermen et al., 2018). Enfin, il existe une association entre la sévérité de l'EDC et la réponse aux ECT (d de Cohen : 0,19 ; IC95% 0,07–0,31, $p = 0.001$, $I^2 = 28,1$) (van Diermen et al., 2018).

1.5.4.2 Neuroimagerie

Joshi et al. (Joshi et al., 2016) retrouvent que des petits volumes hippocampiques avant la cure d'ECT sont associés à une meilleure réponse aux traitements. Ces résultats sont également retrouvés par les équipes de Lekwauwa et al. (R. E. Lekwauwa, McQuoid, & Steffens, 2005a) et de Jiang et al. (R. Jiang et al., 2017).

Ten Doesschate et al. (Ten Doesschate, van Eijndhoven, Tendolkar, van Wingen, & van Waarde, 2014) retrouvent qu'un volume amygdaliens pré traitement élargi est à une meilleure réponse antidépressive. Van Waarde et al. (van Waarde et al., 2015) mettent en évidence qu'un réseau centré sur cortex cingulaire (comprenant le cortex pré frontal dorsolatéral, le cortex sensitive moteur, le gyrus para hippocampique et le mésencéphale) permet de

distinguer les patients répondeurs des non répondeurs avec une sensibilité de 80%, une spécificité de 75% et une valeur predictive positive de 80%. De même, ils retrouvent qu'un réseau centré sur le cortex pré frontal dorso median (incluant le cortex pré frontal dorso lateral, le cortex orbito frontal et le cortex cingulaire postérieur) permet de distinguer les deux groupes avec une sensibilité de 84%, une spécificité de 85% et une valeur predictive de 88%.

1.5.5 Mécanismes d'action :

Bien que l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie (ECT) ait été démontrée pour traiter la DSR (Husain, Kevan, Linnell, & Scott, 2004; UK ECT Review Group, 2003), les mécanismes cérébraux qui sous-tendent ce processus restent imprécis (Hoy & Fitzgerald, 2010).

Diverses hypothèses permettent d'expliquer le fonctionnement de ce type de traitement. La première hypothèse montre que l'ECT agirait au niveau neurobiologique sur la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, et l'acétylcholine mais également sur l'activité opioïde et l'activité GABA, (M. Rudorfer, Henry, & Sackeim, 2003). Les ECT diminueraient le potentiel de liaison des récepteurs D2 à la dopamine au niveau du cortex cingulaire antérieur (Saijo et al., 2010b). Ils diminueraient le potentiel de liaison des récepteurs 5-HT1A au niveau du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbito frontal, des amygdales et des hippocampes (Lanzenberger et al., 2013; Saijo et al., 2010a).

Les ECT augmenteraient l'action GABAergique qui diminuerait l'excitotoxicité (H. A. Sackeim, 1999)

La deuxième hypothèse est une action de l'ECT sur le système immuno-inflammatoire mis en jeu au cours des troubles dépressifs (Yroni et al., 2017). Il semble exister une réaction de stress aigue. Des études mettent en évidence une augmentation des taux plasmatiques de

cortisol (Apéria, Bergman, Engelbrektsen, Thorén, & Wetterberg, 1985; Apéria, Thorén, Zettergren, & Wetterberg, 1984; Deakin, Ferrier, Crow, Johnstone, & Lawler, 1983; Florkowski et al., 1996; Hodges, Jones, Elithorn, & Bridges, 1964; Z. Kronfol, Hamdan-Allen, Goel, & Hill, 1991; Ylikorkala, Kauppila, Haapalahti, & Karppanen, 1976). Il n'existe pas de modification significative des taux de CRH et d'ACTH dans le liquide céphalo rachidien (LCR) (M. V. Rudorfer, Risby, Osman, Gold, & Potter, 1991) mais il existe des taux d'ACTH plasmatique élevés associés à des taux de cortisol élevés dans les 10 minutes qui suivent l'ECT (Widerlöv, Ekman, Jensen, Borglund, & Nyman, 1989). Zis et al. montrent que les taux de cortisol étaient plus élevés lors de stimulation en unilatéral à fortes doses par rapport à de faibles doses (Zis et al., 1996). Cependant, il existe une diminution de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire au test DEX/CRH (test à la dexaméthasone) après ECT en association à un traitement médicamenteux (Albala, Greden, Tarika, & Carroll, 1981; Kunugi et al., 2006; Markianos, Hatzimanolis, & Lykouras, 2002; Y. Papakostas, Fink, Lee, Irwin, & Johnson, 1981; Varma, Trivedi, Anand, Gulam, & Lal, 1989; Yuuki et al., 2005).

D'autres études (Apéria, 1986; Burgese & Bassitt, 2015; Cooper, 1995; Dored et al., 1990) montrent une décroissance des taux plasmatiques de cortisol au long cours après une cure d'ECT. Seuls Wertsuik et al. ne montrent pas de changement significatif dans le dosage du cortisol (Werstiuk, Coote, Griffith, Shannon, & Steiner, 1996). Cosgriff et al. mettent en avant, chez des patients qui rechutent après une cure d'ECT des taux de cortisol plasmatique (après-midi) plus élevés que les patients qui ne rechutent pas (Cosgriff, Abbott, Oakley-Browne, & Joyce, 1990).

Parmi les études étudiant les variations des cytokines inflammatoires au décours d'un traitement par ECT, les populations varient entre 8 (Ziad Kronfol, Lemay, Nair, & Kluger, 1990) et 58 patients présentant une dépression (Kargar et al., 2014). Les populations étudiées sont hétérogènes avec des diagnostics pouvant être l'épisode dépressif caractérisé (Fluitman

et al., 2011; Hestad, Tønseth, Støen, Ueland, & Aukrust, 2003; Lehtimäki et al., 2008; Rotter et al., 2013; G. Rush et al., 2016; Zincir, Öztürk, Bilgen, İzci, & Yükselir, 2016), la dépression bipolaire (Kargar et al., 2014) voire les troubles de l'humeur au sens large (Ziad Kronfol et al., 1990). Certaines données portent sur la réaction inflammatoire en aigu. Les données (publiés entre 2008 et 2016 (Fluitman et al., 2011; Lehtimäki et al., 2008; G. Rush et al., 2016; Zincir et al., 2016) et un en 1990 (Ziad Kronfol et al., 1990)) mettent en évidence une augmentation des IL-1, IL-6. Zincir et al. et Fluitman et al. mettent en évidence de manière concomitante une diminution des IL-4, IF-gamma (Fluitman et al., 2011; Zincir et al., 2016). 4 articles, publiés entre 2003 et 2017, portent sur la cascade inflammatoire en chronique. Les taux de TNF alpha tendent à diminuer en post cure d'ECT. Les valeurs sont comparables à celles des sujets contrôles (Hestad et al., 2003; Kargar et al., 2014). Jarventausta et al. (Jarventausta et al., 2017) mettent en évidence une diminution des IL-6 à l'issu de la cure et Rotter et col. (Rotter et al., 2013) une diminution des IL-5.

La troisième hypothèse est une action sur la neurogénèse mis en évidence chez l'animal avec une augmentation de l'expression du BDNF sérique au niveau hippocampique (F. Chen, Madsen, Wegener, & Nyengaard, 2009a; Madsen et al., 2000; B. W. Scott, Wojtowicz, & Burnham, 2000). Plusieurs études, notamment sur le modèle animal de dépression, expliquent que l'ECT induirait une action neurotrophique sur l'hippocampe : augmentation de la neurogénèse, de la synaptogénèse, prolifération des cellules gliales (F. Chen, Madsen, Wegener, & Nyengaard, 2009b; Wennström, Hellsten, & Tingström, 2004). Certains travaux ont mis en évidence des mécanismes de neuroplasticité suite à une cure d'ECT dans des régions d'intérêt telle que l'hippocampe (R. E. Lekwauwa, McQuoid, & Steffens, 2005b; R. Lekwauwa, McQuoid, & Steffens, 2006; Pia Nordanskog et al., 2010).

1.5.6 Effets indésirables liés à l'ECT

1.5.6.1 Non Cognitifs

Durant la séance, les effets indésirables cardio-circulatoires et cérébraux sont les plus importants avec tout d'abord une bradycardie suivie d'une hypotension en lien avec une stimulation du système para sympathique par le courant électrique. Lorsque la crise est atteinte, les patients présentent une tachycardie et une hypertension artérielle en lien avec une stimulation du système sympathique secondaire à la crise. Ces effets sont rapportés surtout chez des personnes ayant des troubles cardio-vasculaires avant la cure.

Au niveau cérébral, on observe une vasoconstriction de courte durée suivie d'une augmentation de la vascularisation cérébrale et, donc, de la pression intra-crânienne

1.5.6.2 Cognitifs

A la suite d'une séance d'ECT, un état confusionnel s'installe pendant quelques heures. Secondairement, les patients présentent souvent des difficultés mnésiques qui sont d'autant plus importantes que la réserve cognitive est faible (ANAES, 1998; Legendre, Stern, Solomon, Furman, & Smith, 2003).

La plainte mnésique reste ainsi l'effet indésirable le plus rapporté par les patients (Berman, Prudic, Brakemeier, Olfson, & Sackeim, 2008). Un patient sur trois se plaint de troubles subjectifs de la mémoire (Servais, Ansseau, Mikolajczak, & Deseilles, 2008). La plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'il y a, après l'ECT, des déficits dans la consolidation et la rétention de nouvelles informations (amnésie antérograde), mais également des déficits de la mémoire autobiographique (MA), c'est-à-dire pour se rappeler d'informations personnelles et générales (amnésie rétrograde). Ces deux déficits mnésiques sont transitoires (Meeter, Murre, Janssen, Birkenhager, & van den Broek, 2011; Harold A. Sackeim et al., 2007a). L'amnésie antérograde semble n'être qu'à très court terme (une

semaine à un mois) (Harold A. Sackeim et al., 2007a; Tirmizi, Raza, Trevino, & Husain, 2012), l'amnésie rétrograde, qui est présente à plus long terme, semble pouvoir persister au-delà de six mois (Donahue, 2000; MacQueen, Parkin, Marriott, Bégin, & Hasey, 2007).

Il existe un gradient selon lequel les événements proches de l'ECT sont plus vulnérables à l'oubli (Fraser, O'Carroll, & Ebmeier, 2008; Lisanby, Maddox, Prudic, Devanand, & Sackeim, 2000). D'après Coffey et al. (2011), l'ECT résoudrait efficacement la symptomatologie dépressive mais aussi l'amnésie qui lui est associée (Williams, Rosenquist, Arias, & McCall, 2007). Cependant, ce traitement cause parallèlement un nouveau déficit mnésique.

L'ECT possède un effet amnésiant antérograde durant les jours qui suivent le traitement. Les capacités de se souvenir des événements survenus après les séances d'ECT sont altérées. Ces capacités sont particulièrement altérées pour les tâches de rappel ou de reconnaissance, immédiates ou différées (matériel verbal ou non verbal) (Calev et al., 1991; Steif, Sackeim, Portnoy, Decina, & Malitz, 1986).

Cependant, les performances mesurées avant ECT ne représentent pas les capacités de « base » des patients puisque l'épisode dépressif caractérisé, pour lequel est prescrit l'ECT, s'accompagne lui-même d'atteinte de la mémoire antérograde (MacQueen et al., 2007).

Les conséquences de l'ECT sur le plan cognitif varient en fonction de la cognition globale avant ECT, de la durée de la désorientation post-ictale, de l'âge, de la nature et de l'intensité du stimulus électrique, de la fréquence d'administration de l'ECT, du nombre total de traitements et de l'anesthésie (Harold A. Sackeim et al., 2007a; Tirmizi et al., 2012).

Par ailleurs, aucune corrélation n'a été démontrée entre les modifications neuro-anatomiques de l'hippocampe, l'effet antidépresseur et le fonctionnement mnésique (P. Nordanskog, Larsson, Larsson, & Johanson, 2014).

Les travaux en neuro-imagerie ont mis en évidence des atteintes des structures hippocampique, para-hippocampique et thalamique en premier lieu (Colchester et al., 2001; Kopelman et al., 2001; Kopelman, Stanhope, & Kingsley, 1997; Shimamura, Janowsky, & Squire, 1990; Shoqeirat & Mayes, 1991). Certaines études mettent en évidence une corrélation entre la diminution du volume des hippocampes et la sévérité de l'atteinte en mémoire antérograde (Kopelman et al., 2001). Des lésions limitées à la formation hippocampique et / ou le système hippocampique étendu (hippocampes, fornix, corps mamillaires, et noyaux thalamiques antérieurs) peuvent altérer le souvenir conscient dans l'amnésie antérograde, tout en laissant la mémoire basée familiarité relativement intacte (Gilboa et al., 2006).

1.6 ECT ET MODIFICATIONS CEREBRALES STRUCTURO-FONCTIONNELLES : REVUE DE LA LITTÉRATURE (YRONDI, PÉRAN, SAUVAGET, SCHMITT, & ARBUS, 2016) (ANNEXE 1)

24 études ont été identifiées dont 3 revues de la littérature. Ce sont des études en IRM structurelles, fonctionnelles et DTI.

1.6.1 IRM Morphologique

Il y a 13 études portant sur les modifications morphologiques post ECT (C. C. Abbott et al., 2014; Bouckaert et al., 2015a; Coffey et al., 1988; Diehl et al., 1994; Dukart et al., 2014; Girish et al., 2001; Joshi et al., 2015a; Kunigiri, Jayakumar, Janakiramaiah, & Gangadhar,

2007; Pia Nordanskog et al., 2010; P. Nordanskog et al., 2014; Ota et al., 2015; Szabo et al., 2007; Tendolkar et al., 2013) .

Seulement deux études ne montrent pas de changement (Girish et al., 2001; Kunigiri et al., 2007)

Dans les différentes études, les IRM ont été réalisées entre 2 heures et 6 mois après les ECT.

Il y a eu des changements structurels entre les IRM structurelles (IRMs) effectuées avant et après le traitement ECT. Les premières études montrent des changements au niveau de la substance blanche (Coffey et al., 1988).

Au cours des séquences T1 et T2, il y a une augmentation immédiate du volume de l'hippocampe et de l'amygdale après ECT (C. C. Abbott et al., 2014; Pia Nordanskog et al., 2010). Pour ces études, les secondes IRM sont effectuées dans les sept jours suivant l'ECT. Il y a, également, une augmentation du gyrus cingulaire antérieur subgénéral ainsi que du gyrus cingulaire antérieur droit (Dukart et al., 2014; Ota et al., 2015). Les IRMs suivantes sont réalisées entre 20 jours et 3 mois après les ECT.

De plus, il existe une augmentation du volume de substance grise de l'insula et du cortex temporal postérieur supérieur (1 semaine après ECT) (Bouckaert et al., 2015a). Ces changements ne semblent pas être entièrement dus à de l'œdème car il n'y a pas de modification visible de ces structures sur les temps de relaxation T2. En effet, il n'y a pas eu de changement significatif en temps de relaxation T2 à l'IRM après l'ECT dans l'une des régions d'intérêt étudiées (thalamus, hippocampe, substance grise du lobe temporal médial, substance blanche du lobe temporal médial et cortex frontal dorsolatéral) dans l'étude la plus récente sur le sujet (Kunigiri et al., 2007). Des études antérieures avaient émis l'hypothèse que l'ECT produisait des atteintes de la barrière hémato-encéphalique qui entraînaient de l'œdème

cérébral (A. I. Scott, Douglas, Whitfield, & Kendell, 1990). L'œdème cérébral peut être détecté en temps de relaxation T1, T2 et FLAIR en IRM. Les études récentes n'ont pas trouvé d'arguments, 2 heures après ECT, pour un œdème au niveau de l'hippocampe sur les images FLAIR pondérées en T2. Ces données ne sont, donc pas en faveur d'œdème, contrairement aux résultats d'études antérieures (Diehl et al., 1994; Girish et al., 2001; Kunigiri et al., 2007). Le volume de l'hippocampe, avant ECT, semble prédictif de la réponse à l'ECT (Joshi et al., 2015a). De plus, un plus petit volume de substance grise du gyrus frontal inférieure droit semble être corrélé à une réponse thérapeutique plus rapide. De même, un plus faible volume de substance grise du gyrus frontal inférieure gauche semble corrélé à des taux de remissions plus grand (Oudega, van Exel, Stek, et al., 2014). Joshi et al. montrent que le placement des électrodes n'influence pas de manière significative les variations du volume des hippocampes et des amygdales à l'issue de l'ECT (Joshi et al., 2015a). Bouckaert et al (Bouckaert et al., 2015b), dans une analyse post hoc, montrent que les résultats morphométriques sont demeurés inchangés lorsqu'ils excluent les 4 patients pour lesquels l'ECT en unilatéral droit a échoué et qui ont été traités par la suite par des ECT bilatéraux. Bien qu'ils trouvent une augmentation significative ($p < 0,05$ après les erreurs d'erreur familiale) de volume de substance grise uniquement dans l'hémisphère droit (ipsilatéral du côté de la stimulation), elles montrent une augmentation du volume de substance grise dans les deux hémisphères en utilisant un seuil non corrigé de SPM de $p < 0.001$. Les ECT bilatérales entraîneraient une augmentation de volume de la substance grise mais plus marquée dans l'hémisphère droit.

Dukart et al. (Dukart et al., 2014) montrent que les ECT unilatérales droites sont corrélées avec une augmentation locale de volume de substance grise seulement dans l'hémisphère droit et se limite à: (i) L'hippocampe, l'amygdale et le pôle temporal supérieur, (ii) L'insula; et (iii) le cortex cingulaire antérieur subgénéral. Une diminution de volume de substance grise a été retrouvée dans le cortex frontal inférieure et médian droit et dans les

régions pré motrices. A l'exception de l'insula ces résultats sont significatifs après ajustement de l'effet des traitements médicamenteux.

Nordanskog et al. (Pia Nordanskog et al., 2010) ne montrent aucune corrélation entre le type de stimulation (unilatéral ou bilatéral) et la modification structurelle. L'augmentation du volume de l'hippocampe gauche (T1 (avant ECT) par rapport à T2 (<7 jours après ECT)) a été corrélée positivement au nombre de traitements ECT ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Une revue de littérature (Christopher C. Abbott, Gallegos, Rediske, Lemke, & Quinn, 2014) concernant l'IRMs met en évidence une augmentation du volume de l'hippocampe lors de l'évaluation post-ECT à une semaine. Mais le volume de l'hippocampe diminuait de nouveau au niveau des volumes pré-ECT lors des évaluations de suivi à 180 et 365 jours. Et ceci n'était pas corrélé avec la réponse antidépresseur ou les effets secondaires. Une autre étude montre qu'il n'y a pas de persistance de ces modifications structurelles à distance de la cure (Szabo et al., 2007).

De plus, il semble que les hyper intensités de la substance blanche modérés ou sévères avant ECT étaient associées à une mortalité plus élevée. De même, l'atrophie corticale globale était probablement associée à un déclin cognitif lors de l'évolution. D'autre part, les patients âgés avec un EDC présentant des hyperintensités de la substance blanche qui reçoivent une ECT bilatérale présentent un risque accru d'atteinte cognitive transitoire (Oudega et al., 2015; Oudega, van Exel, Wattjes, et al., 2014).

1.6.2 IRM fonctionnelle

Il existe 8 études qui s'intéressent aux modifications cérébrales en IRMf au décours d'un traitement par ECT (C. C. Abbott et al., 2014; Christopher C. Abbott et al., 2013; Beall et al., 2012; Christ et al., 2008; Leaver et al., 2016; Perrin et al., 2012; J. Wang et al., 2018; Wei et al., 2014) L'ensemble des études met en évidence des changements.

5 études se sont intéressées aux modifications survenues au décours d'un traitement par ECT en resting state IRM. Abbott et al. ont montré que la réponse ECT entraîne une augmentation de l'activité fonctionnelle entre le mode par défaut postérieur et (i) le cortex préfrontal dorso medial et (ii) le cortex préfrontal dorso lateral (DLPFC)(Christopher C. Abbott et al., 2013). Cependant, aucune corrélation n'est apparue avec l'amélioration de la symptomatologie dépressive. Dans une autre étude, Abbot et al. (C. C. Abbott et al., 2014) ont mis en évidence que la réponse à l'ECT était associée à une augmentation de l'activité fonctionnelle des hippocampes. De plus, Wei et al., (Wei et al., 2014), ont montré que les ECT modulaient la coordination fonctionnelle inter hémisphérique. Perrin et al. (Perrin et al., 2012), ont retrouvé une diminution de la connectivité fonctionnelle à l'issue de la cure d'ECT au niveau du cortex préfrontal dorsolateral gauche. Enfin, Leavar et al., (Leaver et al., 2016) utilisant une analyse en composant indépendant, mettent en évidence de modification de la connectivité fonctionnelle à l'issue de la cure d'ECT concernant la partie dorsal du cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur, le thalamus médio dorsal, l'hippocampe et le cervelet. . Wang et al. (J. Wang et al., 2018) met en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle intra réseau (CEN) entre l'évaluation pré ECT et la fin de la cure. Cette même équipe retrouve une augmentation de la connectivité fonctionnelle inter réseaux entre (i) le DMN et le Salience Network ; (ii) le CEN et le dorsal attention network ; (iii) le CEN et le DMN ; et (iv) le Salience Network et le CEN.

2 études se sont intéressées aux modifications secondaires à l'ECT en IRM fonctionnelle de tâche. Il existait une augmentation de la connectivité fonctionnelle au niveau du cortex préfrontal dorsolateral droit et du cortex cingulaire postérieur après ECT lors de tâches de mémoire de travail et de tâches affectives (Beall et al., 2012). De plus, Christ et al. utilisaient la stimulation tonale pour évaluer l'impact du traitement ECT sur les réseaux auditifs. Ils montrent que les patients présentant un trouble dépressif ont réduit l'activation de plusieurs

zones corticales (gyrus frontaux, temporaux, pariétaux occipitaux et du cortex cingulaire antérieur) pendant la cure d'ECT. Cela indique que l'ECT peut provoquer un effet inhibiteur non spécifique sur l'activité neuronale. En outre, la perception sensorielle est encore modifiée après ECT, même si l'ECT est efficace (Christ et al., 2008).

Ces 2 études sont résumés dans la revue de la littérature d'Abbot (Christopher C. Abbott et al., 2014).

Une autre revue de la littérature (Bolwig, 2014) mettait en avant nombreuses études indiquant une connectivité intrinsèque augmentée, en IRMf, dans plusieurs réseaux neuronaux impliqués dans différents aspects de la dépression.

1.6.3 Imagerie par tenseur de diffusion (DTI)

Il existe deux études utilisant les techniques de DTI. Le traitement par ECT des patients atteints d'un EDC semble être associé à une augmentation de la FA dans les circuits fronto-limbiques dorsaux englobant le cingulum antérieur, le forceps mineur et le fascicule longitudinal supérieur gauche. De plus, il semble être associé à une diminution de la diffusivité radiale et de la DM observées dans ces régions et dans la radiation thalamique antérieure (Lyden et al., 2014). Jorgensen et al. montrent également une diminution de la DM mais au niveau des hippocampes associée à une augmentation de volume de ces structures à une semaine de la cure d'ECT. Par ailleurs, il existe une diminution de la FA des hippocampes lors du même temps d'évaluation (Jorgensen et al., 2015).

Différents travaux en imagerie ont permis de mettre en évidence l'impact de l'ECT au niveau cérébral. Des études utilisant la tomographie à émission de positons ont révélé une

réduction du métabolisme dans les régions frontale, préfrontale et pariétale mais aussi une repousse des fibres moussues de l'hippocampe (M. Rudorfer et al., 2003).

De plus, des auteurs ont recherché une corrélation avec les données cliniques (R. E. Lekwauwa et al., 2005b; R. Lekwauwa et al., 2006). Une étude de Tendolkar et al., (Tendolkar et al., 2013) chez des sujets dépressifs a constaté une augmentation du volume de l'hippocampe et de l'amygdale en comparant avant/après ECT, cependant aucune relation claire n'a été établie avec l'amélioration clinique.

1.7 SYNTHÈSE

Le traitement par ECT a un effet positif et recherché avec une action antidépressive et des modifications structurelles et fonctionnelles dans des régions habituellement atteintes dans la dépression (atrophie hippocampique) et parallèlement, un effet secondaire négatif avec altération des fonctions cognitives en particulier en mémoire antérograde qui repose normalement sur l'intégrité fonctionnelle de ces régions (Meeter et al., 2011; Harold A. Sackeim et al., 2007a). Face à ce constat a priori contradictoire, il est primordial de proposer une étude sur les corrélats neuro-anatomiques sous tendant les processus neuro-fonctionnels responsables de l'amélioration de la clinique dépressive. Nous proposons d'employer une technique originale: l'IRM multimodale structuro-fonctionnelle. Cette méthode nous permettra d'étudier l'impact de l'ECT sur les structures cérébrales impliquées dans la DSR en particulier l'hippocampe.

1.8 HYPOTHESES LA RECHERCHE

Nous supposons que les indices structuraux de l'hippocampe et les réseaux fonctionnels liés à l'hippocampe seront modifiés au cours de la cure d'ECT (après la première séance d'ECT, la première séance d'ECT efficace (crise convulsive de 20 secondes) et après rémission). Nous supposons que ce changement sera corrélé aux modifications de la

symptomatologie dépressive et aux modifications de performances cognitives en particulier à la mémoire antérograde.

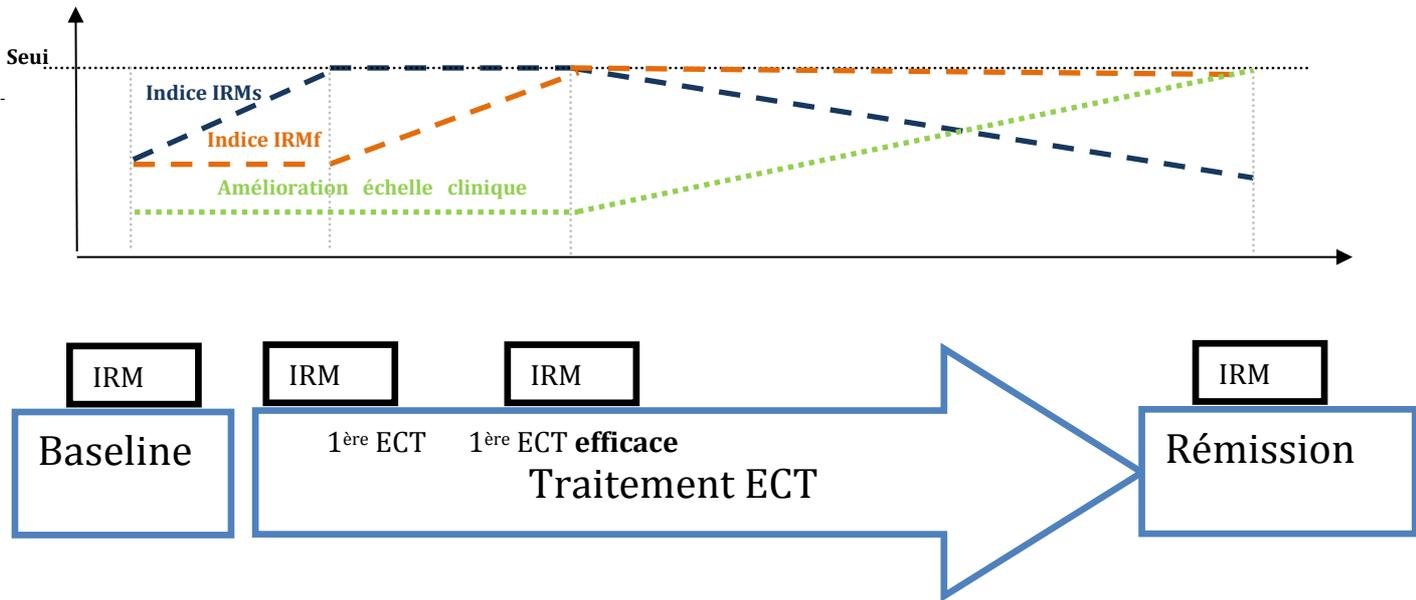


Figure 1. Hypothèse de recherche

2 *Objectifs*

2.1.1 Principale

Notre objectif principal est d'étudier, avant et après une première séance d'ECT **considéré comme efficace** (crise convulsive de 20 secondes) chez des sujets atteints de DSR, les modifications structurelles (volume et diffusivité moyenne) de l'hippocampe en IRM multimodale.

2.1.2 Secondaires

2.1.2.1 Imagerie :

En IRM, nous allons étudier les modifications fonctionnelles des réseaux liés à l'hippocampe (connectivité) en IRM multimodale entre l'évaluation avant ECT et (i) la première ECT (considéré comme non efficace) ; et (ii) rémission

2.1.2.2 clinique

Concernant la clinique, nous allons étudier dans un premier temps la réponse clinique aux ECTs concernant les symptômes dépressifs. Nous évaluerons, également, les performances cognitives (Mémoire rétrograde autobiographique, antérograde et subjective).

Dans un deuxième temps, nous allons étudier la relation entre les modifications structuro-fonctionnelles de l'hippocampe et des réseaux de l'hippocampe et l'évolution des symptômes dépressifs après (i) une première séance d'ECT efficace ;(ii)une première séance d'ECT efficace et (iii) rémission.

-Par ailleurs, nous souhaitons étudier les performances cognitives qui correspondent aux effets secondaires principaux de l'ECT. Nous allons étudier la relation entre les modifications structuro-fonctionnelles de l'hippocampe et l'évolution des performances en mémoire (i) autobiographique rétrograde ; (ii) antérograde et (iii) subjective après rémission

3 Matériels et Méthodes

3.1 POPULATION

3.1.1 Critères d'inclusions

Les patients inclus dans l'étude sont des hommes et femmes de 50 à 70 ans, droitier de naissance, répondant aux critères du DSM V du diagnostic d'épisode dépressif caractérisé pour les quels une première indication d'ECT dans le cadre d'une DSR a été retenue. Ils devront avoir consenti aux traitements par ECT. Ils devront être en mesure de rester 45 minutes dans l'IRM. Ils devront être capables de comprendre la langue française et être affilié au régime de sécurité sociale ou équivalent. Les patients devront accepter d'être informé de la découverte d'une éventuelle anomalie à l'IRM et que son médecin traitant soit informé. Enfin, ils devront avoir signé un consentement éclairé.

3.1.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusions sont (i) les contre-indications à l'IRM (corps étranger métallique oculaire, valve cardiaque, clips vasculaires anciennement implantés sur anévrisme, pacemaker, neurostimulateur, implants cochléaires et de manière générale de tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible.); (ii) les contre-indications à l'anesthésie (allergie, altération de l'état général trop marqué pour que la balance bénéfice/risque soit en faveur de l'anesthésie) et (iii) les contre-indication à l'ECT (existence d'un processus cérébral expansif).

-

Les patients refusant d'être informé d'une anomalie décelée lors de l'IRM ne pourront pas être inclus. De plus, les patients présentant des antécédents (i) de pathologies neurologiques ; (ii) de traumatismes crâniens ; et (iii) de pathologies neurodégénératives (ou un MMSE<15/30). Enfin, les patients sous sauvegarde de justice, tutelle et curatelle ne pourront pas être inclus.

3.2 SCHEMA DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'une étude exploratoire monocentrique. Cette étude permettra l'inclusion de patients constituant une cohorte prospective de sujets présentant une DSR, pour lesquels sera posée l'indication d'ECT.

Elle comportera quatre évaluations :

- avant la 1^{ère} séance d'ECT,
- après la 1^{ère} séance d'ECT (effet d'une ECT),
- après la 1^{ère} séance d'**ECT efficace** (crise convulsive de 20 secondes) et
- après rémission (effet d'une cure d'ECT) soit après une durée de 5 semaines environ à raison de deux séances par semaine.

Les imageries réalisées se greffent au protocole habituel de soin recommandé dans le cadre de DSR par ECT et en add on au traitement médicamenteux (Harold A. Sackeim et al., 2009; UK ECT Review Group, 2003).

Le protocole a été validé par le CPP Sud Oues Outre Mer 4 (CPP15-053)

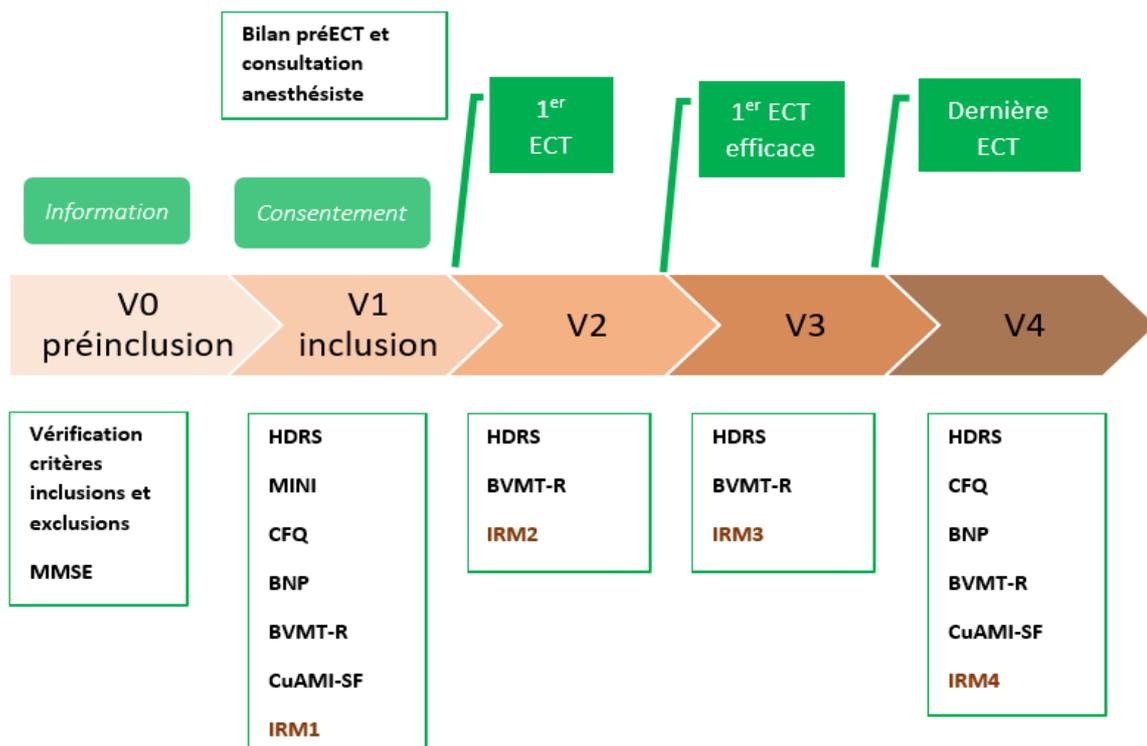


Figure 2. Flowchart

La méthodologie choisie pour mener à bien l'objectif principal sera celle d'un suivi prospectif d'un groupe de sujets présentant une DSR pour lesquels sera posée l'indication d'ECT (selon les recommandations actuelles (UK ECT Review Group, 2003). En plus du traitement ECT de routine clinique, des examens IRM seront réalisés à différents moments du traitement.

Très peu d'études ont mis en relation les données d'imagerie et la réponse clinique des sujets présentant une DSR après ECT. Aucun travail n'a étudié sur une même population la dynamique des changements structurels et fonctionnels au cours d'un traitement ECT. Nous avons donc souhaité conduire une étude innovante qui permettra d'explorer cette question. La présence d'un scanner IRM dédié recherche au sein de l'UMR1214, les compétences en neuro-imagerie de l'unité UMR1214 et les relations avec le service de psychiatrie du CHU de Toulouse sont autant de facteurs propices au succès de cette étude.

Le caractère original de cette étude se justifie en outre par le recours à un outil d'imagerie, l'IRM multimodale, n'ayant pas encore été utilisée dans cette population. Récemment, l'équipe de Péran et al., (Péran et al., 2010) a montré l'efficacité d'une approche multimodale IRM, combinant différents paramètres IRM. Cette technique innovante a d'ores et déjà permis de discriminer de façon sensible et spécifique des patients atteints de la maladie de Parkinson de sujets contrôles.

L'utilisation de l'IRM multimodale pourrait permettre d'éclairer certains mécanismes physiopathologiques et mettre en évidence des éléments pronostics de réponse aux ECT.

L'utilisation de l'IRM multimodale présente les avantages suivants :

- il est non invasif, ce qui est un atout pour répéter les mesures
- il existe une longue expérience de l'unité et du responsable scientifique (Patrice Péran) dans l'exploitation des données IRM
- il s'agit d'une imagerie très répandue donc c'est une potentialité pour une éventuelle application en routine clinique
- il n'existe pas de risque spécifique

Enfin, nous avons choisi de restreindre la population d'étude aux sujets de 50 à 70 ans afin de travailler sur une population homogène en terme de vieillissement des structures cérébrales. Cette restriction se justifie aussi car cette population répondrait mieux au traitement par ECT que les sujets plus jeunes et qu'elle constitue la source principale des sujets faisant l'objet d'un traitement par ECT, notamment au CHU de Toulouse.

Les ECT sont réalisées en add-on au traitement médicamenteux comme préconisé dans certaines recommandations (Harold A. Sackeim et al., 2009; UK ECT Review Group, 2003).

Plusieurs IRM, à des temps différents du traitement par ECT, seront réalisées. Nous avons choisi comme objectif principal les modifications structurelles après la première **ECT efficace** (20 secondes de crise convulsive) car c'est à partir de celle-là que l'on peut avoir les premières réponses cliniques (UK ECT Review Group, 2003).

Par ailleurs, nous avons notamment choisi comme objectif secondaire, l'évaluation après la première ECT afin d'évaluer le retentissement de l'ECT au niveau structuro-fonctionnel cérébral après une charge électrique identique pour l'ensemble des sujets (deuxième palier de la table de DUKE) (UK ECT Review Group, 2003).

Visite 1 :

Elle correspond à la visite d'inclusion. Au cours de celle-ci, le BNP (RL/RI 16, TMT, Empans, Fluences et dénomination 40), BVMT-R, le MINI, le Thase and Rush, l'HDRS, le CUAMI-SF et le CFQ seront réalisés, au même titre que la première IRM. Cette visite correspond au recueil des données de base de l'étude.

Visite 2 :

La deuxième visite a lieu après la première ECT car elle permet d'évaluer, pour l'ensemble des patients, l'effet d'une seule séance d'ECT avec la même charge globale pour chacun d'entre eux. Elle comprend : IRM encéphalique, HDRS, RL/RI 16 BVMT-R.

Visite 3 :

La troisième visite a lieu après la première ECT efficace pour évaluer l'effet d'une ECT. Les patients n'auront pas tous eu le même nombre d'ECT mais auront tous passé le seuil épileptique pour la première fois au cours de la cure. Elle comprend : IRM encéphalique, HDRS, RL/RI 16 , BVMT-R.

Visite 4 :

Enfin, il a semblé pertinent d'évaluer les modifications structuro-fonctionnelles après rémission. En effet, il est important d'évaluer les modifications structuro-fonctionnelles à distance des effets à court terme de l'ECT lorsque les patients ont fini leur traitement et qu'ils devraient être améliorés d'un point de vue de l'état dépressif. Elle comprend: IRM encéphalique, le BNP (avec la version parallèle du RLRI), l'HDRS, le BVMT-R, le CUAMI-SF et le CFQ.

Deux groupes seront réalisés en fonction de non rémission complète à l'issue d'une cure correctement menée (malgré une très faible probabilité).

Nous avons fait le choix de se concentrer, principalement, sur l'hippocampe car un certain nombre d'études montrent que ce dernier a un rôle central dans l'épisode dépressif caractérisé et donc dans la DSR (Blumberg et al., 2003; Bora, Fornito, Pantelis, & Yücel, 2012; Surguladze et al., 2005). Par ailleurs, des études animales mettent en évidence des modifications structurelles et fonctionnelles après ECT au niveau hippocampique : il existerait une action sur la neurogénèse mise en évidence chez l'animal avec une augmentation de l'expression du BDNF sérique au niveau hippocampique (F. Chen et al., 2009a; Madsen et al., 2000; B. W. Scott et al., 2000). Plusieurs études, notamment sur le modèle animal de dépression, expliquent que l'ECT induirait une action neurotrophique sur l'hippocampe : augmentation de la neurogénèse, de la synaptogénèse, prolifération des cellules gliales (F. Chen et al., 2009b; Wennström et al., 2004). Certains travaux ont mis en évidence des mécanismes de neuroplasticité suite à une cure d'ECT dans des régions d'intérêt telle que l'hippocampe (R. E. Lekwauwa et al., 2005b; R. Lekwauwa et al., 2006; Pia Nordanskog et al., 2010). Certaines études ont mis en évidence des modifications

volumétriques de l'hippocampe en post ECT mais sans évaluation morphologique globale (volumétrie + diffusivité moyenne) (P. Nordanskog et al., 2014; Tendolkar et al., 2013).

Enfin, l'hippocampe est impliqué dans la mémoire antérograde et l'amnésie est un effet secondaire fréquent de l'ECT (Gilboa et al., 2006). Il s'agit bien d'une région cible pour les questions posées par ce projet.

3.3 ACQUISITION DES DONNEES

3.3.1 Examen Clinique

L'examen psychiatrique est réalisé par un psychiatre (Antoine Yroni). L'évaluation cognitive est réalisée dans le service de psychiatrie par une neuropsychologue (Marion Sarrail) ou par un psychiatre (Aurélien Giron)

3.3.1.1 HDRS

L'HDRS est une échelle d'hétéro évaluation de la dépression parmi les plus utilisées en pratique courante. Elle est composée de 17 items. Le score total va de 0 à 54. Elle permet d'évaluer l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, les idées suicidaires, les troubles du sommeil, le retentissement sur l'activité de la vie de tous les jours (professionnelle ou détente), l'état d'agitation, d'anxiété, les retentissements somatiques dont les éléments d'hypochondrie, les symptômes génitaux, la perte de poids et la prise de conscience. On considère comme état de rémission une HDRS inférieure à 7 (Zimmerman et al., 2012).

3.3.1.2 RL/RI-16

Le test RL/RI16 mesure les capacités d'encodage et d'apprentissage.

Le test est divisé en deux parties: la première a pour but de tester la mémoire immédiate (à court terme), c'est l'étape d'apprentissage (rappel immédiat), la seconde pour tester la mémoire à plus long terme, c'est l'étape de mémorisation (rappel différé).

Tout d'abord l'étape d'apprentissage consiste à montrer une liste de mots et à demander à l'individu testé de lire la liste des mots à haute voix et d'essayer de les retenir. Puis demander à cet individu d'associer un des mots de la liste à une catégorie imposée par le médecin.

Exemple: Une boisson → la limonade.

Reprendre et cacher la liste des mots et redemander au patient les mots de celle-ci. En cas d'oubli et seulement pour les mots oubliés, redemander le mot associé à la catégorie que vous appellerez.

Exemple: Quel est le nom de la boisson?

Comptez alors les bonnes réponses (avec ou sans indice) (Van der Linden et al., 2004).

3.3.1.3 Test de mémoire visuelle : BVMT-R(Benedict, 1997)

Le RL-RI 16 nous expose à un risque d'effet re-test puisqu'elles auraient été utilisées 4 fois.

Le RL-RI 16 n'est proposé qu'à la visite V1 et à la visite V4. Entre ces deux visites, afin de pouvoir évaluer des fluctuations éventuelles des capacités de mémoire antérograde au cours de la cure d'ECT, nous proposerons aux sujets la réalisation d'un test de mémoire visuelle pour lequel nous disposons de 6 versions parallèles.

Dans ce test, qui mesure la mémoire visuo-spatiale, les participants regardent une page de 6 figures géométriques pendant 10 secondes et doivent ensuite dessiner autant de figures que possible de mémoire dans leur emplacement exact. Ce test présente l'avantage d'avoir six versions parallèles et donc de pouvoir être utilisé pour les quatre visites de notre étude en évitant l'apprentissage et l'effet re-test.

Le temps de passation sera équivalent au temps de passation du RL-RI 16.

Ce test sera proposé aux 4 visites du protocole.

3.3.1.4 Test de mémoire autobiographique Columbia University Autobiographical Memory Interview – Short Form (CUAMI-SF) (McElhiney et al, 2001) (McElhiney, MC.; Moody, BJ.; Sackeim, HA., 2001)

Cette évaluation sera réalisée à deux reprises : en pré-ECT (V1) et post ECT (V4).

Le sujet est interrogé sur six thématiques (dernier voyage, dernier jour de l'an, dernier anniversaire, dernière maladie, personne de l'entourage, dernier emploi). Plusieurs questions pour chaque thème permettent d'évaluer la présence d'informations sémantiques et épisodiques sur l'évènement en question. Les sujets devront répondre aux mêmes questions lors de la deuxième évaluation alors qu'ils seront en rémission des troubles dépressifs. Les réponses de la deuxième évaluation seront comparées à la première qui sert ainsi de norme.

La richesse des détails épisodiques et sémantiques est cotée par un score de 0 à 3. La deuxième évaluation permet d'obtenir un score d'amnésie (en pourcentage).

La passation dure environ trente minutes.

3.3.1.5 Test d'évaluation de la plainte mnésique subjective : Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) (Broadbent, Cooper, FitzGerald, & Parkes, 1982)

Ce test utilisé est un auto-questionnaire. Il permet d'évaluer la méta-mémoire qui correspond à notre faculté de savoir, comprendre, porter des jugements sur nos capacités mnésiques et leur processus.

Il comporte 25 questions portant sur les difficultés d'attention, d'apprentissage, de mémoire ayant pu survenir la dernière semaine précédant la passation du questionnaire. Le sujet peut répondre sur une échelle de zéro (jamais) à quatre (très souvent). Plus le score est élevé, plus il existe une plainte cognitive. La passation dure environ 5 minutes.

Nous ferons passer ce test avant ECT (V1) et après rémission (V4).

4 autres tests neuropsychologiques, assez courts, seront proposés aux patients. Compte tenu de la population étudiée qui présente une fatigabilité importante, le bilan neuropsychologique

pourra être proposé sur plusieurs jours

3.3.1.6 Trail Making Test (TMTA/B), (Reitan, 1958)

Il s'agit d'un test, constitué de deux parties (la forme A et B), évaluant la flexibilité mentale, la rapidité psychomotrice, l'attention et les fonctions exécutives.

3.3.1.7 Fluences verbales (Cardebat, Doyon, Puel, Goulet, & Joannette, 1990)

Les fluences verbales catégorielles et littérales : ces deux épreuves permettent d'évaluer l'intégrité du stock sémantique, les stratégies de recherche en mémoire ainsi que la flexibilité mentale.

3.3.1.8 Epreuve de dénomination à 40 items (Belliard et al., 2008)

Il s'agit d'un outil, standardisé en langue française, permettant de quantifier les troubles de la dénomination chez des sujets adultes et d'évaluer le type de dysfonctionnement, en référence aux mécanismes impliqués dans le processus normal de dénomination d'une image simple. Schématiquement, les modèles de dénomination distinguent 3 niveaux : l'analyse perceptive de l'image, l'accès aux informations sémantiques stockées en mémoire et la sélection du nom correspondant.

3.3.1.9 Test des empan mnésiques (G. A. Miller, 1956)

Ce test permet d'évaluer cette variable (G. A. Miller, 1956): (i)Empan endroit pour étudier la mémoire verbale à court terme : le sujet encode une liste de chiffres à rappeler immédiatement et (ii) Empan envers pour étudier la mémoire de travail : le sujet encode une liste de chiffres à rappeler immédiatement en sens inverse.

Le temps de passation est inférieur à 5 min. Évaluation de la mémoire autobiographique et de la plainte mnésique :

3.3.2 ECT

Les ECT sont réalisées au bloc opératoire à raison de deux ECT par semaine. La méthode utilisée pour définir l'intensité de stimulation est la méthode de titration.

L'appareil à ECT utilisé est un SMECTA 5000Q.

Les ECT sont réalisées en bitemporal.

Les patients ont reçu comme anesthésiant du propofol^o et comme curare de la célocurine.

3.3.3 Examen IRM

Tous les patients furent soumis à un examen d'IRM cérébral (Plateau technique INSERM U1214) grâce à une Philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Quatre techniques d'acquisition ont été utilisées :

- Une imagerie anatomique pondérée en T1 ;
- Une imagerie du tenseur de diffusion ;
- Une imagerie fonctionnelle BOLD ;

L'examen IRM a une durée de 40 minutes environ. Par mesure de sécurité et comme pour tout examen IRM de routine, le technicien IRM a vérifié les conditions de sécurité afin de réaliser ce type d'examen.

3.3.3.1 Paramètres d'acquisition de la séquence T1

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de slices : 170
- scan mode : 3D
- technique : FFE (écho de gradient)
- contraste : T1
- shot mode : multishot
- résolution en mm : 1.00 / 1.00 / 1.00
- FOV en mm : FH=240, AP=240, RL=160

- durée totale d'acquisition : 10'14"

3.3.3.2 Paramètres Paramètres d'acquisition de la séquence de diffusion

Nous avons utilisé 32 directions et un facteur b de 0 pour l'image de référence et de 1000 pour la diffusion.

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de slices : 95
- technique : spin echo
- mode d'imagerie : EPI
- shot mode : single-shot
- résolution en mm : 1.51 / 1.52 / 1.50
- FOV en mm : FH=224, AP=224, RL=130
- nombre de facteurs b : 3
- facteurs b : 0, 500, 1000
- résolution des directions : haute
- nombre de directions : 32
- durée totale d'acquisition : 16'09"

Nous avons acquis une image anatomique de haute résolution, par l'intermédiaire d'une séquence pondérée T1 en trois dimensions (résolution planaire 1 x 1 mm ; épaisseur de coupe 1mm ; 170 coupes)., des séquences en resting state et en imagerie par tenseur de diffusion.

3.3.3.3 Paramètres d'acquisition de la séquence IRMf de repos

Les séquences mises en œuvre sont de type écho de gradient (afin d'obtenir une pondération en T2*) plus sensibles aux phénomènes de susceptibilité magnétique : il s'agit de

séquence EPI qui permettent de couvrir tout le cerveau avec une résolution temporelle permettant l'analyse de la connectivité fonctionnelle et en réduisant le risque d'artéfacts de mouvement.

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de slices : 46
- technique : FFE (écho de gradient)
- mode d'imagerie : EPI
- shot mode : single-shot
- résolution en mm : 3,03 / 3,17 / 3,00
- FOV en mm : FH=230, AP=230, RL=124
- durée du TR en ms = 2500
- durée du TE en ms = 35
- nombre de scans : 192
- durée totale d'acquisition : 08'10"

3.4 ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES

Un t test apparié est réalisé afin de comparer les moyennes des données cliniques. Un test de distribution de normalité (Shapiro-Wilk) a été réalisé au préalable. Le logiciel utilisé est SPSS 20.0. Les corrélations sont réalisées avec un test de corrélation de Pearson.

3.5 ANALYSE DES IMAGES

L'analyse des données de neuroimagerie se fait en 2 étapes. Une première étape concerne les données structurelles et micro structurelles et une deuxième les données fonctionnelles.

3.5.1 Analyse des images structurales :

3.5.1.1 Prétraitement des images

Le traitement d'images de données structurales T1 a été réalisé avec le logiciel Freesurfer (version 5.3.0). Pour extraire des estimations de volume et d'épaisseur fiables, les images ont été automatiquement traitées avec la pipeline longitudinale (Reuter, Schmansky, Rosas, & Fischl, 2012) dans FreeSurfer. Spécifiquement, un espace-modèle et une image intra-sujet (Reuter & Fischl, 2011) sont créés à l'aide de coregistration robuste (Reuter, Rosas, & Fischl, 2010). Plusieurs étapes de traitement, comme le l'extraction du crâne, les transformations de Talairach, l'enregistrement de l'atlas ainsi que les cartes de surface et les parcellations sont ensuite initialisées avec des informations communes du modèle interne, augmentant significativement la fiabilité et la puissance statistique (Reuter et al., 2012).. Ainsi la segmentation volumétrique automatisée de la substance grise et de différentes structures comprenant l'hippocampe et l'amygdale (Fischl et al., 2002, 2004) a été réalisée. Les segmentations des différentes structures ont été soumises à une inspection visuelle par deux évaluateurs indépendants (Antoine Yroni et Patrice Péran).

A partir des images de diffusion, la fraction d'anisotropie (FA), et la diffusivité moyenne (MD) (FMRIB's Diffusion Toolbox –FSLv5) ont été calculées. L'image acquise à b0 a été coregistré sur l'image T1 (image recalée sur le template individuel T1), par l'intermédiaire d'une transformation affine (fonction de coût : information mutuelle normalisée), la matrice de transformation a ensuite été appliquée aux cartes de diffusivité moyenne (MD) et de fraction d'anisotropie (FA). Nous obtenons donc des images T1, de MD et de FA, dans le même espace, l'espace individuel (voir figure).

3.5.1.2 Analyses par Région d'Intérêt

Pour l'analyse par régions d'intérêt (ROI), les structures segmentées de manière automatique grâce à Freesurfer sont : thalamus, Hippocampe, Amygdale, Noyau caudé et putamen. 3

paramètres ont été calculés pour chaque structure segmentée : le volume, la moyenne de la MD, de la FA.

3.5.1.3 Analyses de l'épaisseur corticale

Les épaisseurs dans chaque région de l'atlas de FreeSurfer ont été obtenues à partir des fichiers * .aparcs.stats de FreeSurfer. En interne, l'algorithme d'épaisseur corticale de FreeSurfer calcule la distance moyenne entre les sommets d'une surface GM / WM estimée corrigée et triangulée et la surface GM / CSF (pial) (Fischl et Dale, 2000).

3.5.1.4 Analyse cerveau entier voxel-à-voxel : Voxel-based morphometry

. Les images T1 ont été segmentées (substance grise et substance blanche) en utilisant CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) développé par Christian Gaser et Robert Dahnke (Gaser & Dahnke, 2016). Cette toolbox est une amélioration par rapport à la toolbox VBM8: brièvement, les cartes de probabilité tissulaire ne sont utilisées que dans une première étape d'affiliation, la segmentation réelle est réalisée en utilisant une approche MAP adaptative avec une adaptation locale des changements d'intensité permettant de prendre en considération la variation du contraste tissulaire (Dahnke, Ziegler, & Gaser, 2012; Gaser & Dahnke, 2016). La normalisation finale est effectuée en utilisant DARTEL (Ashburner, 2007). Les cartes de tissus de la matière grise ont été modulées en utilisant le déterminant jacobien et lissées en utilisant un kernel gaussien de 8mm FWHM.

Le prétraitement longitudinal de CAT12 a été développé et optimisé pour détecter des effets subtils sur des plages de temps plus courtes (par exemple la plasticité cérébrale ou les effets d'entraînement après quelques semaines ou même des temps plus courts) par rapport à la méthode habituelle d'enregistrement longitudinal dans SPM12.

3.5.1.5 Analyses statistiques

3.5.1.5.1 Données issues des ROIs

Différentes analyses ont été effectuées en utilisant les données individuelles volumétriques et les moyennes MD et FA pour chaque patient et pour chaque visite.

Dans un premier temps, un t test apparié est réalisé entre les différents temps. Le logiciel utilisé est SPSS 20.0.

Une analyse longitudinale des volumes, de la fraction d'anisotropie et de la diffusivité moyenne est, également, faite grâce un modèle linéaire réalisé grâce au logiciel R (3.4.2) (R Core Team, 2017) en utilisant la fonction *gls* du package «nlme» (Pinheiro, Bates, DebRoy, Sarkar, & R Core Team, 2017) pour spécifier le modèle et la fonction *corAR1* du même package pour spécifier la structure de la corrélation entre mesures répétées $Volume = \alpha_0 + \beta_1 \text{hémisphère} + \beta_2 \text{visite} + \beta_3 \text{structure} + \beta_4 \text{hémisphère} \times \text{structure} + \beta_4 \text{visite} \times \text{structure} + \beta_4 \text{volume intra crânial total} + \varepsilon$

3.5.1.5.2 Données d'épaisseur corticale

Un t test apparié est réalisé afin de comparer les moyennes des données de l'épaisseur corticale. Un test de distribution de normalité (Shapiro-Wilk) a été réalisée au préalable Le logiciel utilisé est SPSS 20.0.

3.5.1.5.3 Données par voxel

Des analyses par paired t-test ont été conduites afin de comparer V1 V4, V1 V3 et V3 V4. Nous avons retenu les clusters à un seuil $p < .001$ uncorrected ai niveau voxel et $p < .05$ au niveau du cluster.

3.5.2 Analyse des images IRMf de repos

Afin d'obtenir les mesures de connectivité fonctionnelle (objectif secondaire), les images IRM sont analysées en plusieurs étapes. Une étape de transformations spatiales, une étape de traitement des données et enfin une analyse statistique sont réalisées sur les images IRM de resting state. Ces analyses sont réalisées en binôme (Antoine Yroni et Brigitta Malagurski)

3.5.2.1 Transformations spatiales des images :

Dans un premier temps, les images sont corrigées des éventuels effets de mouvement des sujets en utilisant une coregistration linéaire à 6 degrés de liberté (realignment). Afin de pouvoir réaliser l'analyse groupe, nous avons besoin que les images de l'ensemble de sujets soient dans un repère stéréotaxiques MNI (Montreal Neurological Institute template). L'image T1 anatomique est ici utilisée afin d'améliorer la coregistration. Ainsi toutes les images vont être coregistrées de manière non linéaire dans cette espace. L'ensemble des analyses sur les images IRMf resting statea été effectué en utilisant le logiciel CONN17 (<https://www.nitrc.org/projects/conn> en suivant les étapes et les réglages conseillées dans le manuel CONN17.

3.5.2.2 Traitement du signal

Afin d'écarter les bruits physiologiques (respiration, pulsation cardiaque), l'ensemble de toutes les images sera corrigé. Différents filtres ont été également appliqués afin de retenir les fréquences d'intérêt 0.01 à 0.1 Hz.

Une fois les images débruitées, le calcul de la connectivité fonctionnelle est réalisé en 2 temps. Les analyses de 1er niveau (ou statistiques individuelles) permettent de déterminer les cartes individuelles de connectivité fonctionnelle pour chaque participant. Les analyses de 2^{ème} niveau permettent les analyses statistiquesde groupe, ici entre visite.Dans un premier temps, nous avons analysé les réseaux (analyse intra et inter réseau) mis en jeu dans le trouble

dépressif (DMN, CEN, Salience network) Nous avons utilisé pour l'analyse intra réseaux l'atlas de Willard(Richiardi et al., 2015). Dans un deuxième temps, nous avons réalisé des analyses en seed to voxels en utilisant des régions anatomiques ayant démontrées un rôle dans la physiopathologie de la dépression (hippocampe, amygdale, putamen, noyau caudé)

Concernant l'analyse statistique, un t test réalisé entre les conditions de la Visite 1 et (i) la visite 3 ; (ii) la visite 4, et (iii) la visite 2. Une valeur de p corrigée (FDR-corrected p-value) sera utilisée comme seuil de significativité.

4 Résultats

4.1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Les patients ont été inclus au CHU de Toulouse entre Mars 2016 et février 2018. Il s'agit d'une population de patient présentant une DSR (score de Thase and Rush=2.17 (ET:.39)). L'âge moyen est de 57,9 ans (ET: 7.4). Il s'agit majoritairement des hommes (8/12). Ils ont été en moyenne hospitalisés 2 fois pour une DSR. Il s'agit d'une population de DSR avec un score moyen d'HDRS à l'inclusion de 23.17 (ET: 3.21). Le MMS moyen à l'inclusion était de 27,67 (2.74). Tous les patients avaient une co prescription d'un traitement antidépresseur à l'inclusion dont 8 bénéficiaient d'une stratégie de potentialisation. Ils avaient en moyenne à l'inclusion 1.17 (ET:0.39) antidépresseurs. La prescription d'antidépresseurs n'est pas modifiée au cours de l'étude. Les patients inclus ont eu en moyenne 11 (ET:3.28) ECT avec une charge moyenne de 6745.13 (ET: 3280,37) mC. Deux patients ont présenté une crise considérée comme électriquement efficace dès la 1ère ECT. Un patient a fait une "attaque de panique" dans l'IRM lors de la 2ème ECT ne permettant l'acquisition des données lors de cette visite. Un patient n'a pas pu avoir la 2ème visite du fait d'un problème à l'IRM. Enfin, deux patients sont sortis d'étude. Un a présenté une "attaque de panique" dans l'IRM nécessitant l'arrêt des acquisitions. Le patient a, par la suite, retiré son consentement. Le deuxième a présenté une amélioration avant le début des ECT. Il ne remplissait plus les critères d'inclusion.

4.2 HDRS

Il existe une diminution statistiquement significative des scores de l'HDRS entre (i) V1 et V4 (score V1 : 23,17 ; score V4 : 3,08 ; $p < 0.001$) et (ii) V2 et V3 (score V1 : 23,17 ; score V3 : 20,58; $p : 0.001$) (tableaux 1 et 2).

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
HDRSV1	23,17	12	3,21	,93
HDRSV4	3,08	12	1,62	,47
HDRSV1	23,60	10	3,34	1,06
HDRSV2	22,90	10	4,41	1,40
HDRSV1	23,17	12	3,21	,93
HDRSV3	20,58	12	3,18	,92

Tableau 1. Moyennes des HDRS

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
HDRSV1 - HDRSV4	20,08	3,80	1,10	17,67	22,50	18,304	11	,000
HDRSV1 - HDRSV2	,70	1,88	,60	-,65	2,05	1,172	9	,271
HDRSV1 - HDRSV3	2,58	2,07	,60	1,27	3,90	4,333	11	,001

Tableau 2. Comparaison des moyennes de l'HDRS aux différentes visites

Il existe une corrélation entre la diminution des scores à l'HDRS entre V1 et V4 et la charge totale reçue par le patient au cours de la crise ($r : 0.651$; $p : 0.022$) mais pas avec le nombre d'ECT au cours de la cure ($r : 0.234$; $p : 0.465$).

4.3 VOLUMETRIE

Nous ne retrouvons pas de variation de volume statistiquement significative entre (i) V1 et V3 (tableau 3 et 4).

Nous retrouvons une augmentation de volume hippocampique entre V1 et V4 pour les hippocampes gauche (volume V1 : 3466,3417 ; volume V4 : 3549,3333, $p : 0,001$) et droit (volume V1 : 3683,2583; volume V4 : 3770,6917, $p : 0,001$) (Figures 3 et 4). Il existe également une augmentation de volume entre V1 et V4 concernant les amygdales gauche

(volume V1 : 1312,1750; volume V4 : 1363,5500, p :0,004) et droite (volume V1 : 1570,9000; volume V4 : 1642,0333, p :0,010) (Figures 5 et 6). Il n'existe pas de modification statistiquement significative des autres structures à l'exception d'une augmentation de volume du Thalamus droit entre V1 et V4 (volume V1 : 6172,6583; volume V4 : 6260,7250, p :0,043) (tableau 5 et 6).

Nous ne retrouvons pas de variation de volume statistiquement significative entre V1 et V2 (tableau 5 et 6).

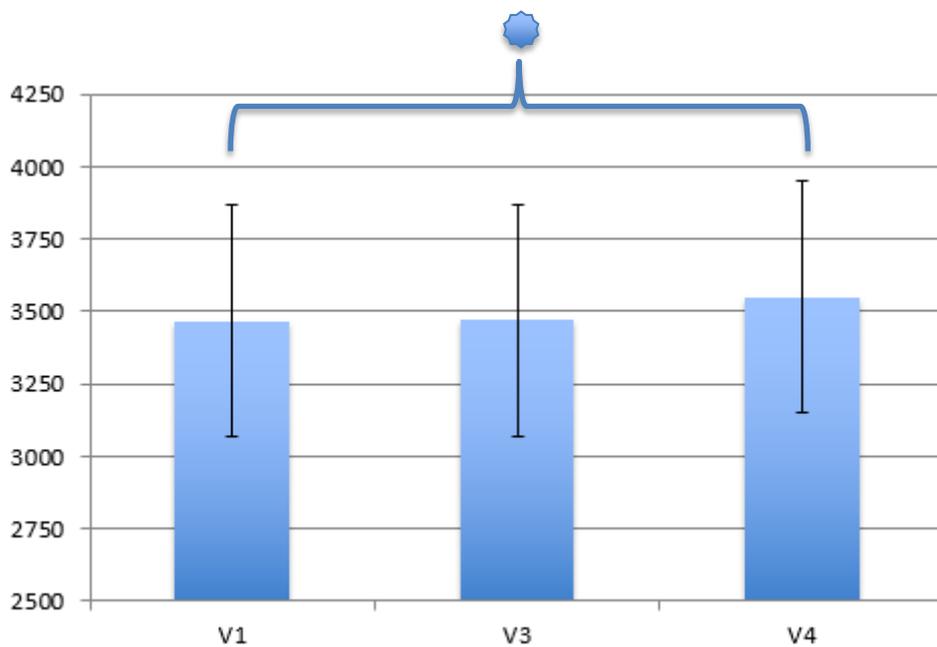


Figure 3. Moyennes des volumes hippocamiques gauches aux visites 1, 3 et 4.

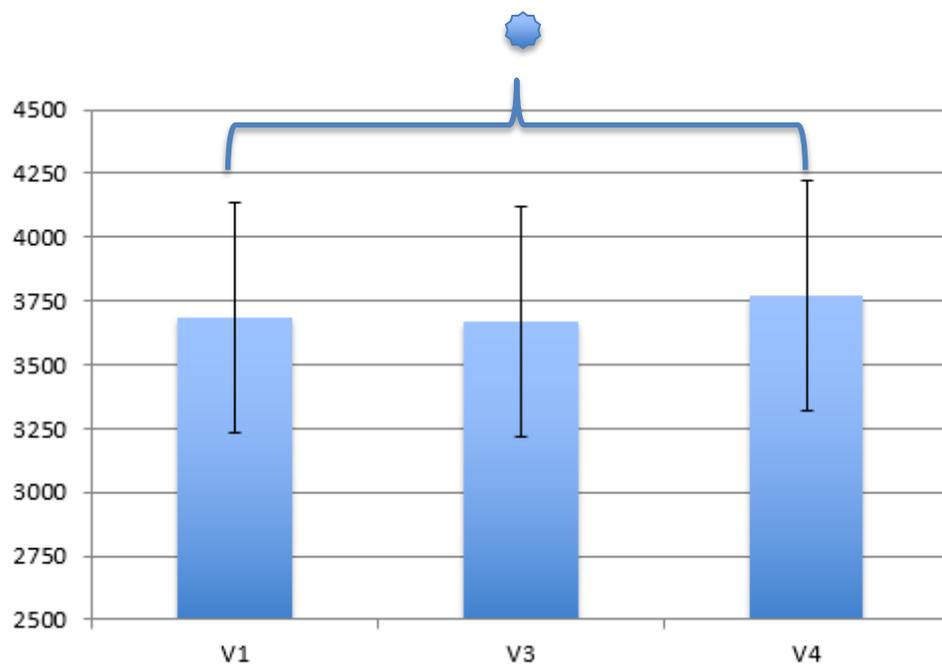


Figure 4. Moyennes des volumes hippocamiques droits aux visites 1, 3 et 4.

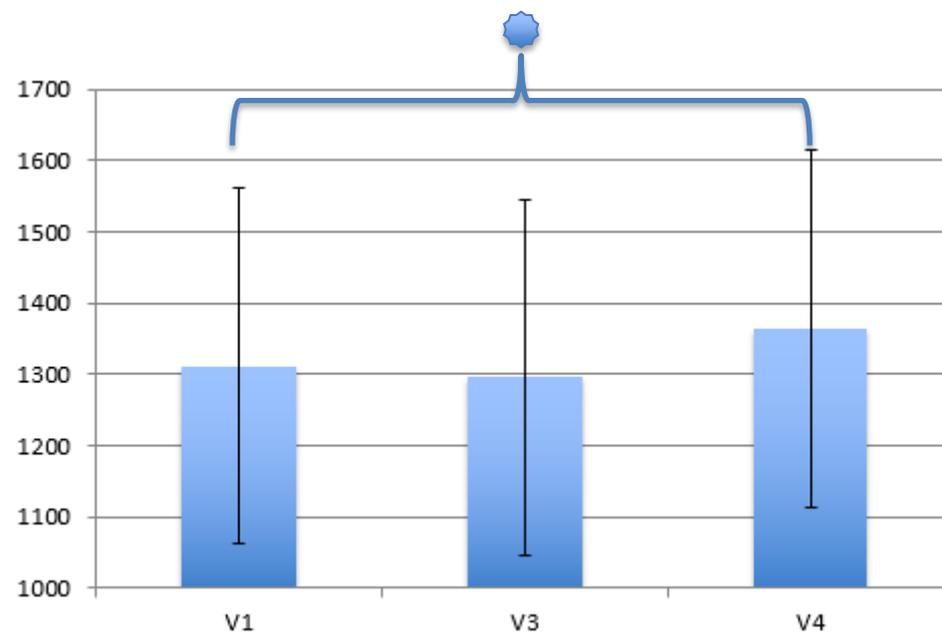


Figure 5. Moyennes des volumes amygdaliens gauches aux visites 1, 3 et 4.

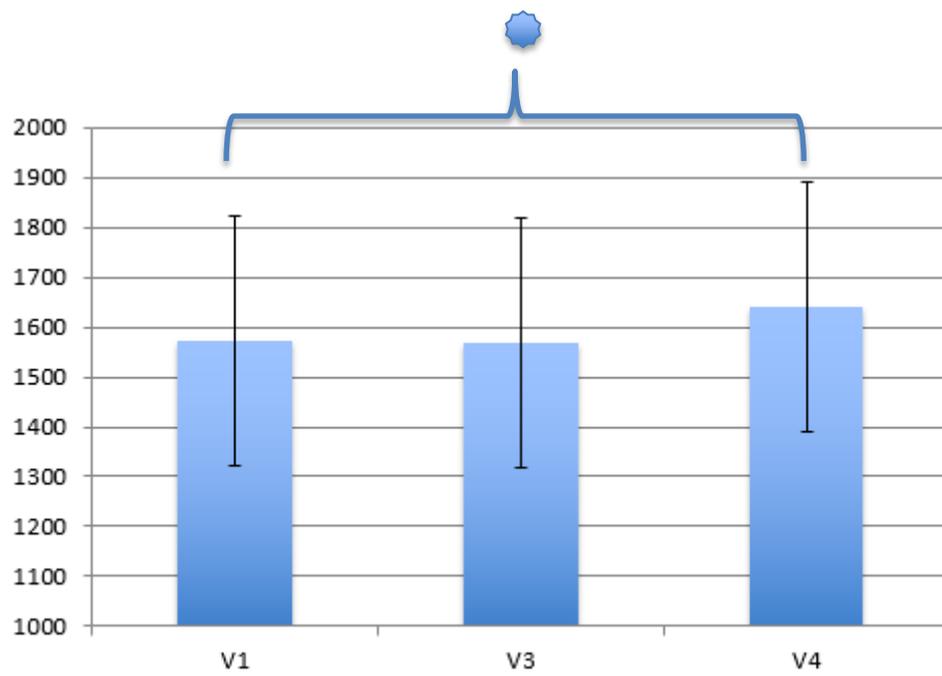


Figure 6. Moyennes des volumes amygdaliens droits aux visites 1, 3 et 4.

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe G V1	3466,3417	12	415,49153	119,94207
Hippocampe G V3	3469,6917	12	420,07217	121,26439
Hippocampe D V1	3683,2583	12	533,50932	154,01088
Hippocampe D V3	3667,7083	12	549,97379	158,76376
Caudé G V1	3534,2250	12	493,54566	142,47436
Caudé G V3	3557,3250	12	493,23458	142,38456
Caudé D V1	3601,8083	12	518,21188	149,59488
Caudé D V3	3622,8167	12	496,97184	143,46341
Putamen G V1	4895,5250	12	567,59179	163,84964
Putamen G V3	4904,6750	12	547,75145	158,12222
Putamen D V1	4876,1583	12	564,79255	163,04157
Putamen D V3	4868,6917	12	508,11779	146,68097
Thalamus G V1	6406,4750	12	380,28060	109,77755
Thalamus G V3	6402,8417	12	339,85869	98,10875
Thalamus D V1	6172,6583	12	338,25331	97,64532
Thalamus D V3	6169,8417	12	312,19525	90,12301
Amygdale G V1	1312,1750	12	227,37148	65,63649
Amygdale G V3	1296,1750	12	230,83449	66,63618
Amygdale D V1	1570,9000	12	263,26280	75,99742
Amygdale D V3	1569,0833	12	259,99927	75,05532

Tableau 3. Moyenne des volumes entre V1 et V3

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe G V1 – V3	-3,35000	63,63789	18,37068	-43,78359	37,08359	-,182	11	,859
Hippocampe D V1 – V3	15,55000	78,60188	22,69041	-34,39125	65,49125	,685	11	,507
Caudé G V1 – V3	-23,10000	49,40280	14,26136	-54,48904	8,28904	-1,620	11	,134
Caudé D V1 – V3	-21,00833	59,42112	17,15340	-58,76271	16,74605	-1,225	11	,246
Putamen G V1- V3	-9,15000	76,50800	22,08596	-57,76086	39,46086	-,414	11	,687
Putamen D V1- V3	7,46667	129,28078	37,32015	-74,67442	89,60776	,200	11	,845
Thalamus G V1-V3	3,63333	91,07472	26,29101	-54,23278	61,49945	,138	11	,893
Thalamus D V1-V3	2,81667	109,33043	31,56098	-66,64858	72,28191	,089	11	,930
Amygdale G V1-V3	16,00000	60,07232	17,34139	-22,16813	54,16813	,923	11	,376
Amygdale D V1-V3	1,81667	80,76251	23,31413	-49,49739	53,13072	,078	11	,939

Tableau 4. Comparaison des moyennes des volumes entre V1 et V3

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe G V1	3466,3417	12	415,49153	119,94207
Hippocampe G V4	3549,3333	12	426,70315	123,17859
Hippocampe D V1	3683,2583	12	533,50932	154,01088
Hippocampe D V4	3770,6917	12	561,97106	162,22707
Caudé G V1	3534,2250	12	493,54566	142,47436
Caudé G V4	3545,7500	12	497,80379	143,70358
Caudé D V1	3601,8083	12	518,21188	149,59488
Caudé D V4	3624,9500	12	514,03125	148,38804
Putamen G V1	4895,5250	12	567,59179	163,84964
Putamen G V4	4951,6500	12	579,95937	167,41985
Putamen D V1	4876,1583	12	564,79255	163,04157
Putamen D V4	4913,3417	12	611,96021	176,65770
Thalamus G V1	6406,4750	12	380,28060	109,77755
Thalamus G V4	6409,1167	12	420,43373	121,36876
Thalamus D V1	6172,6583	12	338,25331	97,64532
Thalamus D V4	6260,7250	12	340,41293	98,26875
Amygdale G V1	1312,1750	12	227,37148	65,63649
Amygdale G V4	1363,5500	12	236,57114	68,29221
Amygdale D V1	1570,9000	12	263,26280	75,99742
Amygdale D V4	1642,0333	12	282,06599	81,42544

Tableau 5. Moyenne des volumes entre V1 et V4

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe G V1 - V4	-82,99167	65,58924	18,93398	-124,66508	-41,31825	-4,383	11	,001
Hippocampe D V1 - V4	-87,43333	64,24523	18,54600	-128,25281	-46,61386	-4,714	11	,001
Caudé G V1 - V4	-11,52500	65,26592	18,84065	-52,99299	29,94299	-,612	11	,553
Caudé D V1 - V4	-23,14167	78,09505	22,54410	-72,76090	26,47756	-1,027	11	,327
Putamen G V1- V4	-56,12500	114,53699	33,06398	-128,89833	16,64833	-1,697	11	,118
Putamen D V1- V4	-37,18333	95,51501	27,57281	-97,87068	23,50401	-1,349	11	,205
Thalamus G V1-V4	-2,64167	140,91035	40,67732	-92,17183	86,88850	-,065	11	,949
Thalamus D V1-V4	-88,06667	133,08730	38,41899	-172,62630	-3,50703	-2,292	11	,043
Amygdale G V1-V4	-51,37500	48,99262	14,14295	-82,50342	-20,24658	-3,633	11	,004
Amygdale D V1-V4	-71,13333	79,35509	22,90784	-121,55315	-20,71352	-3,105	11	,010

Tableau 6. Comparaison des moyennes des volumes entre V1 et V4

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe G V1	3436,3500	8	451,16653	159,51146
Hippocampe G V2	3455,0500	8	447,78136	158,31462
Hippocampe D V1	3677,3750	8	646,21935	228,47304
Hippocampe D V2	3674,1625	8	645,24908	228,13000
Caudé G V1	3596,1125	8	524,48692	185,43413
Caudé G V2	3627,8750	8	511,52906	180,85283
Caudé D V1	3661,9250	8	509,01493	179,96395
Caudé D V2	3711,0875	8	516,17860	182,49670
Putamen G V1	4964,3125	8	465,74339	164,66516
Putamen G V2	4974,5625	8	519,51671	183,67690
Putamen D V1	4889,3000	8	520,02177	183,85546
Putamen D V2	4867,0625	8	520,44437	184,00487
Thalamus G V1	6445,5000	8	381,79305	134,98423

Tableau 7. Moyenne des volumes entre V1 et V2

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe G V1	3436,3500	8	451,16653	159,51146
Hippocampe G V2	3455,0500	8	447,78136	158,31462
Hippocampe D V1	3677,3750	8	646,21935	228,47304
Hippocampe D V2	3674,1625	8	645,24908	228,13000
Caudé G V1	3596,1125	8	524,48692	185,43413
Caudé G V2	3627,8750	8	511,52906	180,85283
Caudé D V1	3661,9250	8	509,01493	179,96395
Caudé D V2	3711,0875	8	516,17860	182,49670
Putamen G V1	4964,3125	8	465,74339	164,66516
Putamen G V2	4974,5625	8	519,51671	183,67690
Putamen D V1	4889,3000	8	520,02177	183,85546
Putamen D V2	4867,0625	8	520,44437	184,00487
Thalamus G V1	6445,5000	8	381,79305	134,98423
Thalamus G V2	6426,5125	8	377,10205	133,32571
Thalamus D V1	6213,6625	8	305,23254	107,91600
Thalamus D V2	6196,9875	8	270,54155	95,65088
Amygdale G V1	1298,3625	8	173,70581	61,41428
Amygdale G V2	1312,9625	8	188,81592	66,75651
Amygdale D V1	1527,3375	8	227,75578	80,52383
Amygdale D V2	1534,0750	8	246,16775	87,03344

Tableau 8. Comparaison des moyennes des volumes entre V1 et V2

Dû à la corrélation intrinsèque entre les mesures répétées entre sujets nous avons testé l'effet de la TEC sur le volume de l'hippocampe et l'amygdale en utilisant la méthode de moindres carrés généralisée. Nous avons construit un model linéaire comme il suit :

$$\begin{aligned}
\text{Volume} = & \\
& \alpha_0 + \beta_1 \text{hémisphère} + \beta_2 \text{visite} + \beta_3 \text{structure} + \beta_4 \text{hémisphère} \times \text{structure} + \\
& + \beta_4 \text{visite} \times \text{structure} + + \beta_4 \text{volume intra crânial total} + \varepsilon
\end{aligned}$$

La variable visite peut prendre trois valeurs, soit V1, V3 et V4. La variable structure et hémisphère ont deux valeurs, soit hippocampe et amygdale pour la première et droite et gauche pour la deuxième. Le volume intra crâniale (VIC) est la somme des volumes de la matière grise, de la matière blanche et de du LCR. Le VIC a été inclus dans le modèle pour corriger pour les possibles effets globaux de la TEC. La variable V2 comprenant des données manquantes n'a pas été prise en compte dans l'analyse longitudinale du fait du faible nombre de patient.

Pour prendre en compte la corrélation entre mesures répétées du même sujet nous avons utilisé un processus autorégressif qui modélise la valeur d'une variable à un instant t en fonction de la valeur de la même variable à l'instant $t-1$ et d'un processus stochastique.

Le modèle a été construit en R (3.4.2) (R Core Team, 2017) en utilisant la fonction *gls* du package «nlme» (Pinheiro et al., 2017) pour spécifier le modèle et la fonction *corAR1* du même package pour spécifier la structure de la corrélation entre mesures répétées.

Le modèle a révélé un effet significatif de la visite ($F(2,135) = 6.19, p = .003$), de l'hémisphère ($F(1,135) = 35.9, p < .001$) et de la structure ($F(2,135) = 843.17, p < .001$). L'effet du VIC n'était pas significatif ($F(1,135) = .82, p = .36$). Pour ce qui concerne les interactions, ni l'interaction entre hémisphère et structure ($F(1,135) = .27, p = .6$), ni l'interaction entre visite et structure ($F(2,135) = .09, p = .91$) étaient significatifs. Pour mieux décrire l'effet de la visite nous avons effectué une analyse post-hoc avec une correction de Tukey pour comparaisons multiples. Globalement, le volume de l'hippocampe et de l'amygdale à la première visite n'était pas différent du volume à la troisième visite ($t(135) =$

.329, $p = .94$). Au contraire, il y avait une différence significative entre le volume de deux structures entre la première et la quatrième visite ($t(135) = -2.47$, $p = .039$) et entre la troisième et la quatrième visite ($t(135) = -3.51$, $p = .002$). Cet effet est montré, séparément pour les deux structures et les deux hémisphères, en figure 3. Ces données ont été corrigées sur l'âge et le sexe (Figure 7).

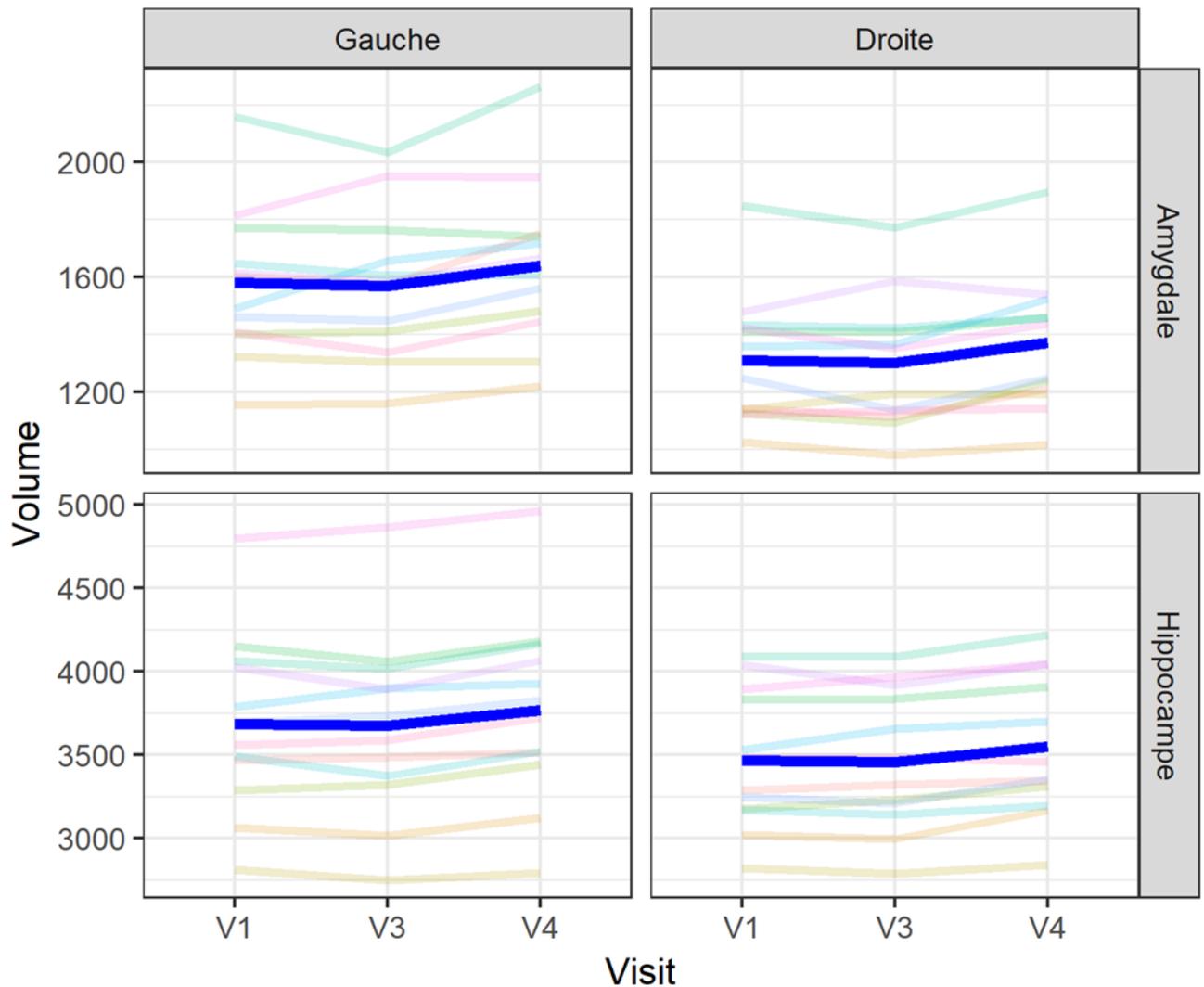


Figure 7. Effet de la visite sur le volume de l'amygdale et l'hippocampe pour les deux hémisphères. Les lignes colorées en transparence montrent la valeur de volume pour chaque sujet. La ligne bleue solide montre la moyenne marginale (i.e. ajustée par les autres variables dans le modèle) du volume.

4.4 ANALYSE PAR REGION D'INTERET DES PARAMETRES MICROSTRUCTURAUX

4.4.1 Fraction d'Anisotropie (FA)

Nous ne retrouvons pas de modification statistiquement significative de la FA entre (i) V1 et V3, (ii) entre V1 et V4 et (iii) V1 et V2, en ce qui concerne les différentes structures (tableaux 9-13)

Nous avons construit un modèle identique à celui utilisé pour l'analyse des variations de volumes, mais en utilisant la FA en tant que variable dépendante. L'effet des visites n'est pas significatif pour la FA ($F(2,136) = 1.13, p = .32$)

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe FA G V1	2502,4820	12	415,49046	119,94177
Hippocampe FA G V3	2553,5260	12	447,82935	129,27720
Hippocampe FA G V4	2536,4251	12	453,34472	130,86935
Hippocampe FA D V1	2673,6347	12	396,26953	114,39316
Hippocampe FA D V3	2686,3565	12	400,29141	115,55418
Hippocampe FA D V4	2636,2401	12	364,52856	105,23033
Caudé FA G V1	2493,3834	12	470,33937	135,77528
Caudé FA G V3	2437,1761	12	385,97340	111,42092
Caudé FA G V4	2400,7169	12	388,08245	112,02975
Caudé FA D V1	2542,5803	12	254,51135	73,47110
Caudé FA D V3	2448,6797	12	237,92513	68,68307
Caudé FA D V4	2440,4229	12	234,07495	67,57162
Putamen FA G V1	4007,0842	12	376,20807	108,60192
Putamen FA G V3	4020,5338	12	352,82793	101,85265
Putamen FA G V4	3890,2025	12	422,86122	122,06952
Putamen FA D V1	4142,3678	12	483,97196	139,71067

Putamen FA D V3	4051,1638	12	388,12169	112,04108
Putamen FA D V4	3963,2367	12	400,82373	115,70785
Thalamus FA G V1	3626,2597	12	254,46664	73,45819
Thalamus FA G V3	3658,1183	12	304,31206	87,84733
Thalamus FA G V4	3581,6454	12	262,31774	75,72461
Thalamus FA D V1	3775,0559	12	291,68406	84,20194
Thalamus FA D V3	3856,7840	12	269,27810	77,73389
Thalamus FA D V4	3743,9931	12	196,57882	56,74742
Amygdale FA G V1	3092,9647	12	331,32343	95,64483
Amygdale FA G V3	3082,1369	12	316,31155	91,31128
Amygdale FA G V4	3019,5625	12	265,55515	76,65917
Amygdale FA D V1	3240,1294	12	312,46548	90,20102
Amygdale FA D V3	3231,0203	12	425,30562	122,77516
Amygdale FA D V4	3136,9052	12	262,80595	75,86554

Tableau 9. Moyennes des fractions d'anisotropie aux visites V1, V3 et V4

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe FA G V1	2452,1872	8	410,90032	145,27520
Hippocampe FA G V2	2399,7625	8	395,20894	139,72746
Hippocampe FA D V1	2605,5636	8	271,24351	95,89906
Hippocampe FA D V2	2549,1715	8	331,80803	117,31185
Caudé FA G V1	2329,7139	8	426,14919	150,66649
Caudé FA G V2	2284,4387	8	491,69919	173,84192
Caudé FA D V1	2608,5060	8	262,56224	92,82977
Caudé FA D V2	2501,4449	8	319,39001	112,92142
Putamen FA G V1	3906,9871	8	416,06043	147,09957
Putamen FA G V2	3805,3171	8	424,93351	150,23668
Putamen FA D V1	4072,7924	8	517,19942	182,85761
Putamen FA D V2	4040,9188	8	524,25080	185,35065
Thalamus FA G V1	3602,5536	8	290,68757	102,77358
Thalamus FA G V2	3588,3559	8	282,84252	99,99993
Thalamus FA D V1	3838,7026	8	210,96236	74,58646
Thalamus FA D V2	3712,6085	8	224,33001	79,31263
Amygdale FA G V1	2998,4396	8	345,16810	122,03535
Amygdale FA G V2	2883,2754	8	309,50506	109,42656
Amygdale FA D V1	3257,4673	8	162,47943	57,44515
Amygdale FA D V2	3149,4137	8	263,84937	93,28484

Tableau 10. Moyennes des fractions d'anisotropie aux visites V1 et V2

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe FA G V4 – V1	33,94317	165,95137	47,90603	-71,49730	139,38364	,709	11	,493
Hippocampe FA D V4 – V1	-37,39462	220,49732	63,65209	-177,49194	102,70269	-,587	11	,569
Caudé FA G V4 – V1	-92,66652	326,67991	94,30437	-300,22903	114,89600	-,983	11	,347
Caudé FA D V4 – V1	-102,15743	250,94441	72,44141	-261,59990	57,28505	-1,410	11	,186
Putamen FA G V4 – V1	-116,88162	219,27347	63,29880	-256,20133	22,43810	-1,847	11	,092
Putamen FA D V4 – V1	-179,13111	297,96566	86,01528	-368,44946	10,18723	-2,083	11	,061
Thalamus FA G V4 – V1	-44,61429	209,95987	60,61019	-178,01642	88,78785	-,736	11	,477
Thalamus FA D V4 – V1	-31,06279	333,90672	96,39057	-243,21700	181,09141	-,322	11	,753
Amygdale FA G V4 – V1	-73,40225	128,58804	37,12017	-155,10320	8,29869	-1,977	11	,074
Amygdale FA D V4 – V1	-103,22425	255,19217	73,66763	-265,36562	58,91712	-1,401	11	,189

Tableau 11. Comparaison des moyennes des fractions d'anisotropie aux V1 et V4

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe FA G V3 – V1	51,04400	235,15994	67,88483	-98,36950	200,45750	,752	11	,468
Hippocampe FA D V3 – V1	12,72179	257,69523	74,39020	-151,00995	176,45352	,171	11	,867
Caudé FA G V3 – V1	-56,20732	284,08025	82,00690	-236,70330	124,28866	-,685	11	,507
Caudé FA D V3 – V1	-93,90066	213,58844	61,65767	-229,60828	41,80696	-1,523	11	,156
Putamen FA G V3 – V1	13,44964	204,31655	58,98111	-116,36690	143,26618	,228	11	,824
Putamen FA D V3 – V1	-91,20397	352,21606	101,67602	-314,99137	132,58344	-,897	11	,389
Thalamus FA G V3 – V1	31,85860	248,52032	71,74164	-126,04368	189,76087	,444	11	,666
Thalamus FA D V3 – V1	81,72816	328,35352	94,78750	-126,89771	290,35403	,862	11	,407
Amygdale FA G V3 – V1	-10,82784	244,70472	70,64017	-166,30580	144,65012	-,153	11	,881
Amygdale FA D V3 – V1	-9,10912	420,35138	121,34499	-276,18764	257,96941	-,075	11	,942

Tableau 12. Comparaison des moyennes des fractions d'anisotropie aux V1 et V3

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe FA G V2 – V1	-52,42472	187,96614	66,45607	-209,56835	104,71890	-,789	7	,456
Hippocampe FA D V2 – V1	-56,39212	128,50121	45,43204	-163,82182	51,03758	-1,241	7	,254
Caudé FA G V2 – V1	-45,27517	273,95217	96,85672	-274,30491	183,75457	-,467	7	,654
Caudé FA D V2 – V1	-107,06103	280,28399	99,09536	-341,38431	127,26225	-1,080	7	,316
Putamen FA G V2 – V1	-101,67004	308,31774	109,00678	-359,43012	156,09004	-,933	7	,382
Putamen FA D V2 – V1	-31,87358	312,21006	110,38293	-292,88772	229,14057	-,289	7	,781
Thalamus FA G V2 – V1	-14,19778	185,23992	65,49220	-169,06223	140,66667	-,217	7	,835
Thalamus FA D V2 – V1	-126,09415	149,12149	52,72241	-250,76283	-1,42547	-2,392	7	,048
Amygdale FA G V2 – V1	-115,16420	250,48022	88,55813	-324,57090	94,24250	-1,300	7	,235
Amygdale FA D V2 – V1	-108,05360	285,69857	101,00970	-346,90358	130,79638	-1,070	7	,320

Tableau 13. Comparaison des moyennes des fractions d'anisotropie aux V1 et V2

4.4.2 Diffusivité Moyenne (MD)

Il n'existe pas de modification de la MD des hippocampes entre V1 et V3 (tableaux 14-15).

Il existe, cependant, une diminution de la MD entre V1 et V4 concernant l'hippocampe Gauche (MD V1 : 116,6742 ; MD V4 : 113,1211 ; p : 0,046) et une tendance à la

significativité concernant l'hippocampe droit (MD V1 : 114,4186; DM V4 : 111,7536; p : 0,064) (Figures 8 et 9).

Il n'existe pas de modification de la MD des hippocampes entre V1 et V2 (tableaux 17-18).

De plus, nous ne retrouvons pas de modification statistiquement significative de la DM entre (i) V1 et V4, (ii) entre V1 et V3 et (iii) V1 et V2, en ce qui concerne les autres structures (tableaux 14 et 16)

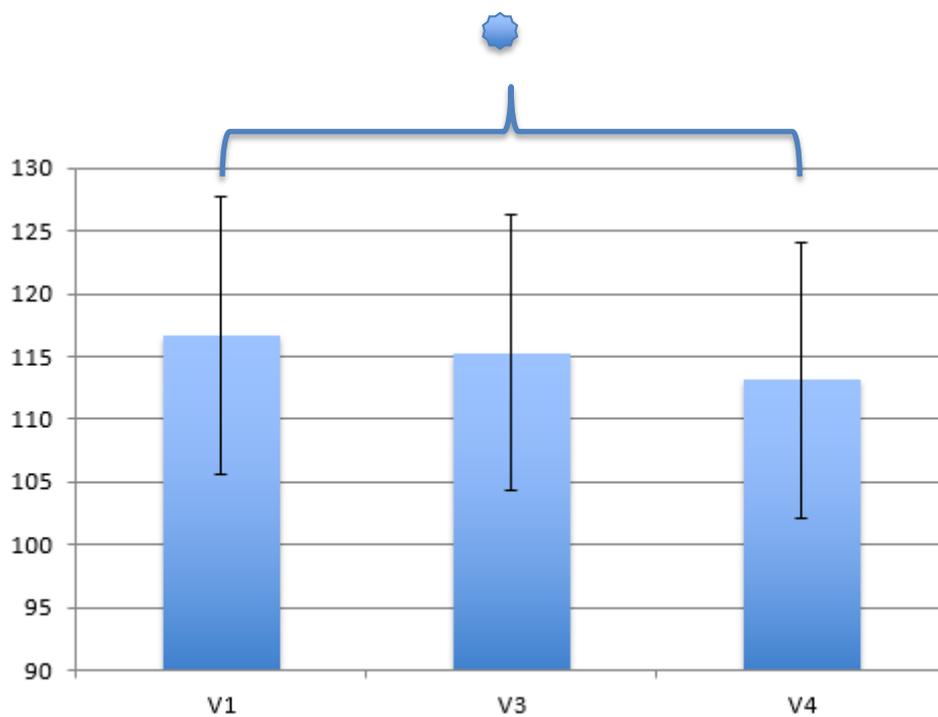


Figure 8. Moyennes des MD hippocamiques gauches aux visites 1, 3 et 4.

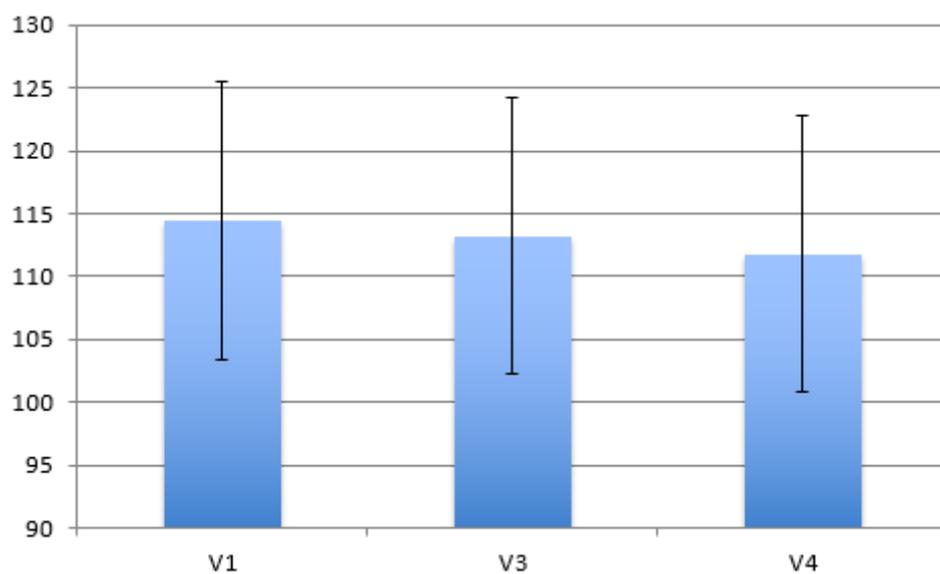


Figure 9. Moyennes des MD hippocamiques droits aux visites 1, 3 et 4.

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe MD G V1	116,6742	12	11,54381	3,33241
Hippocampe MD G V3	115,2554	12	12,33589	3,56107
Hippocampe MD G V4	113,1211	12	11,86319	3,42461
Hippocampe MD D V1	114,4186	12	12,29763	3,55002
Hippocampe MD D V3	113,1956	12	11,73390	3,38729
Hippocampe MD D V4	111,7536	12	11,97984	3,45828
Caudé MD G V1	128,8086	12	26,93618	7,77581
Caudé MD G V3	128,6862	12	27,32726	7,88870
Caudé MD G V4	129,5959	12	27,24230	7,86417
Caudé MD D V1	122,5279	12	14,32460	4,13516
Caudé MD D V3	125,7155	12	16,82966	4,85830
Caudé MD D V4	121,3670	12	15,66787	4,52292
Putamen MD G V1	69,4786	12	5,93341	1,71283

Putamen MD G V3	68,1163	12	6,65090	1,91995
Putamen MD G V4	69,0061	12	6,02931	1,74051
Putamen MD D V1	68,0254	12	6,35559	1,83470
Putamen MD D V3	68,7430	12	5,43538	1,56906
Putamen MD D V4	69,1185	12	4,11426	1,18769
Thalamus MD G V1	91,7511	12	6,41375	1,85149
Thalamus MD G V3	92,7741	12	8,46845	2,44463
Thalamus MD G V4	91,7779	12	4,75268	1,37198
Thalamus MD D V1	88,4792	12	4,09301	1,18155
Thalamus MD D V3	88,6168	12	5,71503	1,64979
Thalamus MD D V4	87,8888	12	3,88104	1,12036
Amygdale MD G V1	84,7103	12	8,09062	2,33556
Amygdale MD G V3	82,6549	12	7,18424	2,07391
Amygdale MD G V4	82,2532	12	5,94069	1,71493
Amygdale MD D V1	82,9809	12	6,11334	1,76477
Amygdale MD D V3	82,6403	12	7,53646	2,17559
Amygdale MD D V4	82,4423	12	5,76745	1,66492

Tableau 14. Moyennes des diffusivités moyennes aux visites V1, V3 et V4.

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe MD G V3 – V1	-1,41888	3,59391	1,03747	-3,70234	,86459	-1,368	11	,199
Hippocampe MD D V3 – V1	-1,22296	4,06117	1,17236	-3,80331	1,35738	-1,043	11	,319
Caudé MD G V3 – V1	-,12238	7,71937	2,22839	-5,02704	4,78228	-,055	11	,957
Caudé MD D V3 – V1	3,18754	7,26368	2,09684	-1,42759	7,80266	1,520	11	,157
Putamen MD G V3 – V1	-1,36228	2,95201	,85217	-3,23790	,51333	-1,599	11	,138
Putamen MD D V3 – V1	,71762	3,07957	,88899	-1,23904	2,67428	,807	11	,437
Thalamus MD G V3 – V1	,02676	4,83732	1,39641	-3,04673	3,10024	,019	11	,985
Thalamus MD D V3 – V1	-,59038	3,51194	1,01381	-2,82176	1,64100	-,582	11	,572
Amygdale MD G V3 – V1	-2,05543	3,50442	1,01164	-4,28203	,17117	-2,032	11	,067
Amygdale MD D V3 – V1	-,34063	5,75589	1,66158	-3,99775	3,31649	-,205	11	,841

Tableau 15. Comparaisons des moyennes des diffusivités moyennes aux visites V1 et V3

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe MD G V4 – V1	-3,55312	5,47377	1,58014	-7,03099	-,07525	-2,249	11	,046
Hippocampe MD D V4 – V1	-2,66496	4,48970	1,29606	-5,51757	,18766	-2,056	11	,064
Caudé MD G V4 – V1	,78728	8,28541	2,39179	-4,47702	6,05158	,329	11	,748
Caudé MD D V4 – V1	-1,16096	6,59878	1,90490	-5,35363	3,03170	-,609	11	,555
Putamen MD G V4 – V1	-,47248	4,29620	1,24021	-3,20216	2,25719	-,381	11	,710
Putamen MD D V4 – V1	1,09312	4,37964	1,26429	-1,68957	3,87581	,865	11	,406
Thalamus MD G V4 – V1	1,02303	4,23188	1,22164	-1,66578	3,71183	,837	11	,420
Thalamus MD D V4 – V1	,13759	4,11914	1,18909	-2,47959	2,75477	,116	11	,910
Amygdale MD G V4 – V1	-2,45715	4,55046	1,31361	-5,34838	,43407	-1,871	11	,088
Amygdale MD D V4 – V1	-,53865	5,31477	1,53424	-3,91549	2,83819	-,351	11	,732

Tableau 16. Comparaisons des moyennes des diffusivités moyennes aux visites V1 et V4

	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Hippocampe MD G V1	120,0371	8	11,84816	4,18896
Hippocampe MD G V2	121,4681	8	11,13076	3,93532
Hippocampe MD D V1	118,5470	8	11,80066	4,17217
Hippocampe MD D V2	117,7113	8	12,17662	4,30508
Caudé MD G V1	135,9660	8	28,50149	10,07680
Caudé MD G V2	134,8895	8	30,79392	10,88730
Caudé MD D V1	117,2661	8	7,80382	2,75907
Caudé MD D V2	124,2486	8	15,36450	5,43217
Putamen MD G V1	70,6421	8	6,25607	2,21186
Putamen MD G V2	70,4756	8	6,65545	2,35306
Putamen MD D V1	69,6999	8	6,91816	2,44594
Putamen MD D V2	70,1273	8	4,31440	1,52537
Thalamus MD G V1	92,6279	8	6,95715	2,45972
Thalamus MD G V2	93,6215	8	5,55212	1,96297
Thalamus MD D V1	87,3203	8	3,03059	1,07147
Thalamus MD D V2	89,2784	8	5,39665	1,90800
Amygdale MD G V1	88,0977	8	7,82165	2,76537
Amygdale MD G V2	86,6905	8	6,36837	2,25156
Amygdale MD D V1	84,2771	8	5,19458	1,83656
Amygdale MD D V2	84,2261	8	8,11612	2,86948

Tableau 17. Moyennes des diffusivités moyennes aux visites V1 et V2.

	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
Hippocampe MD G V2 – V1	1,43094	3,75758	1,32851	-1,71048	4,57235	1,077	7	,317
Hippocampe MD D V2 – V1	-,83571	2,57060	,90884	-2,98478	1,31336	-,920	7	,388
Caudé MD G V2 – V1	-1,07646	13,65134	4,82648	-12,48926	10,33635	-,223	7	,830
Caudé MD D V2 – V1	6,98249	10,84667	3,83488	-2,08555	16,05053	1,821	7	,111
Putamen MD G V2 – V1	-,16649	1,77984	,62927	-1,65448	1,32149	-,265	7	,799
Putamen MD D V2 – V1	,42747	3,39647	1,20083	-2,41206	3,26699	,356	7	,732
Thalamus MD G V2 – V1	,99359	4,31680	1,52622	-2,61534	4,60253	,651	7	,536
Thalamus MD D V2 – V1	1,95810	5,53393	1,95654	-2,66838	6,58457	1,001	7	,350
Amygdale MD G V2 – V1	-1,40728	3,10211	1,09676	-4,00071	1,18615	-1,283	7	,240
Amygdale MD D V2 – V1	-,05099	5,68817	2,01107	-4,80642	4,70444	-,025	7	,980

Tableau 18. Comparaisons des moyennes des diffusivités moyennes aux visites V1 et V2

Nous avons construit un modèle identique à celui utilisé pour l'analyse des variations de volumes, mais en utilisant la MD en tant que variables dépendantes. L'effet des visites a montré une tendance vers la significativité pour la MD ($F(2,136) = 2.67, p = .072$). Une analyse post-hoc a montré une tendance vers la significativité pour la différence en MD entre la première et la quatrième visite ($t(136) = 2.3, p = .058$ ($p = .022$ non-corrigé)), avec la MD plus élevée à la première visite que à la quatrième. La figure 10 montre cet effet.

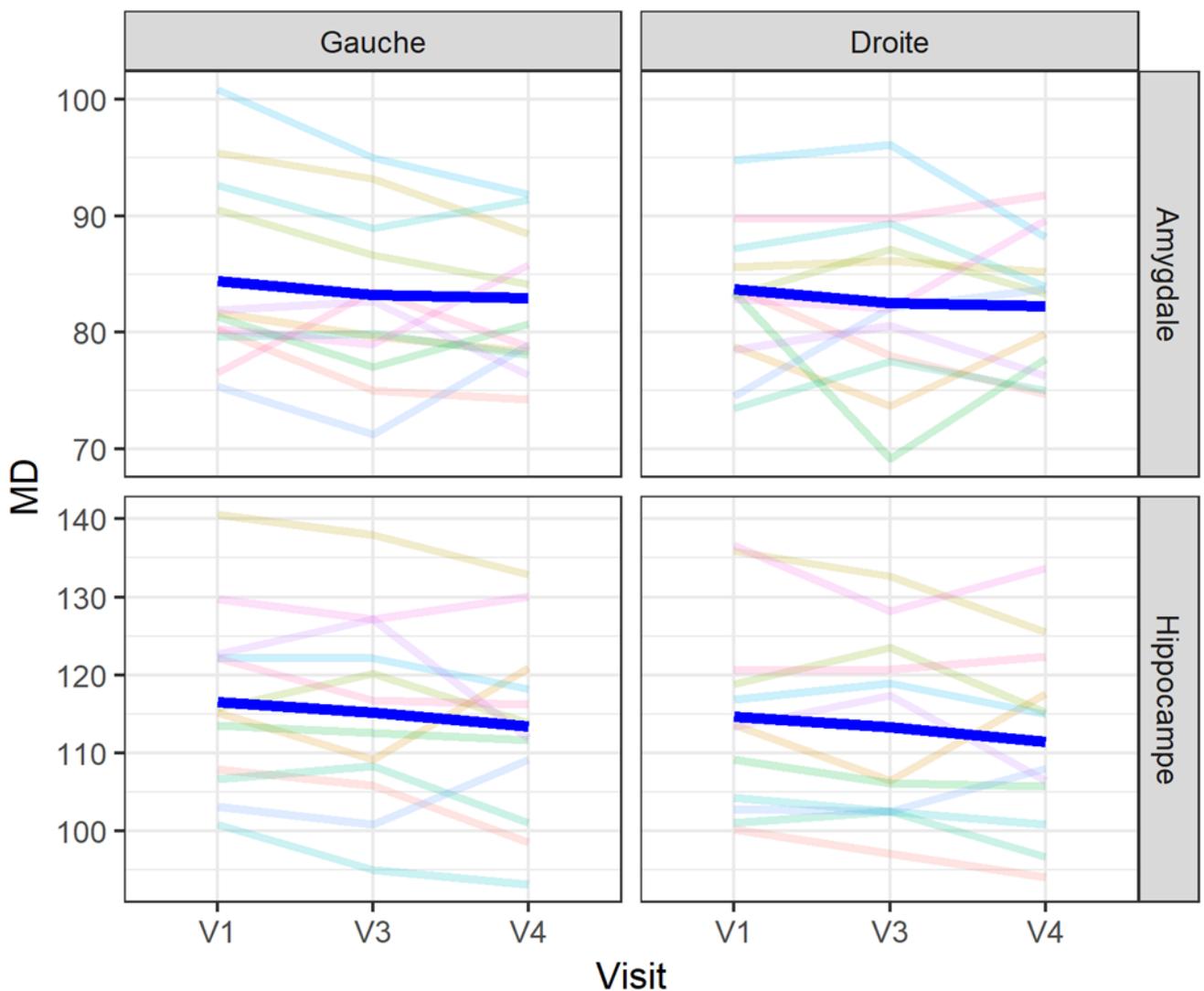


Figure 10 . Effet de la visite sur la diffusivité moyenne de l'amygdale et l'hippocampe pour les deux hémisphères. Les lignes colorées en transparence montrent la valeur de volume pour chaque sujet. La ligne bleue solide montre la moyenne marginale (i.e. ajustée par les autres variables dans le modèle) du volume.

4.5 ANALYSE DE LA FORME : EPAISSEUR CORTICALE

Hémisphère gauche

Nous retrouvons une augmentation statistiquement significative de l'épaisseur corticale du CCA dans sa portion caudale en V1 et V4 (V1 : 2,3375mm ; V4 : 2,3836mm, $p=0,42$) (Figure 11). De même, nous mettons en évidence une augmentation de l'épaisseur corticale temporale supérieure entre V1 et V4 (V1 : 2,5608mm ; V4 : 2,6152mm ; $p=0,028$) (Figure 12). Il existe, enfin, une augmentation de l'épaisseur corticale du pôle temporal (V1: 3,5695mm ; V4: 3,7412; $p=0,001$) (Figure 13). Nous ne retrouvons de différence statistiquement significative concernant les autres épaisseurs corticales (Tableaux 17 et 18 en Annexe 4)

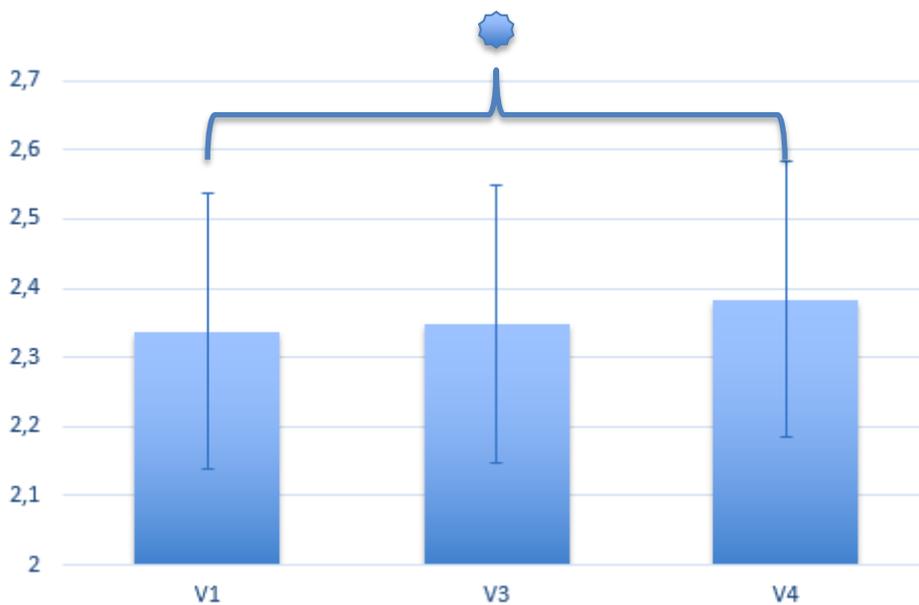


Figure 11. Modification de l'épaisseur corticale (mm) entre V1 et V4 concernant la partie caudale du CCA

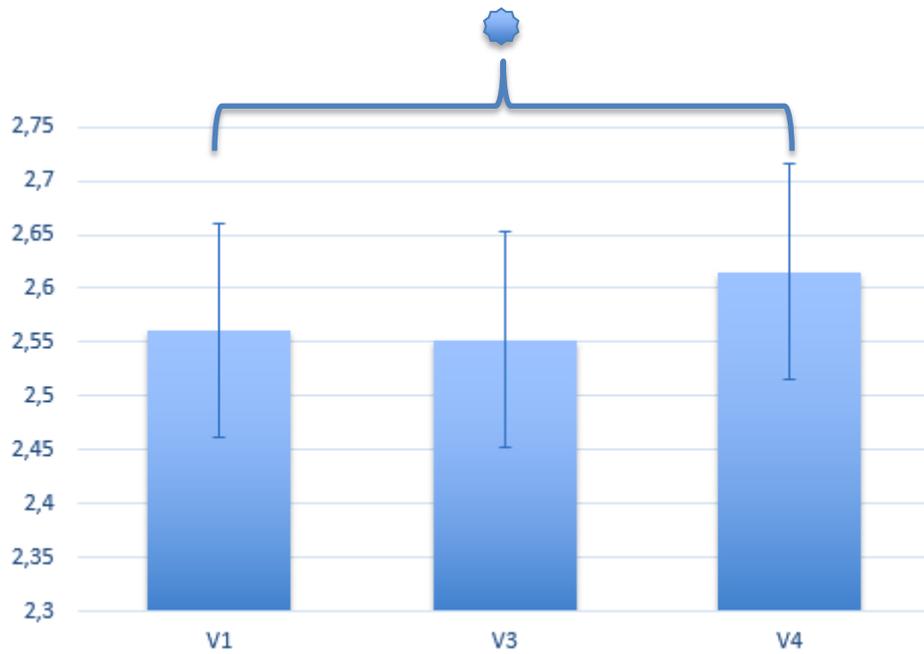


Figure 12. Modification de l'épaisseur corticale (mm) temporale supérieure entre V1 et V4

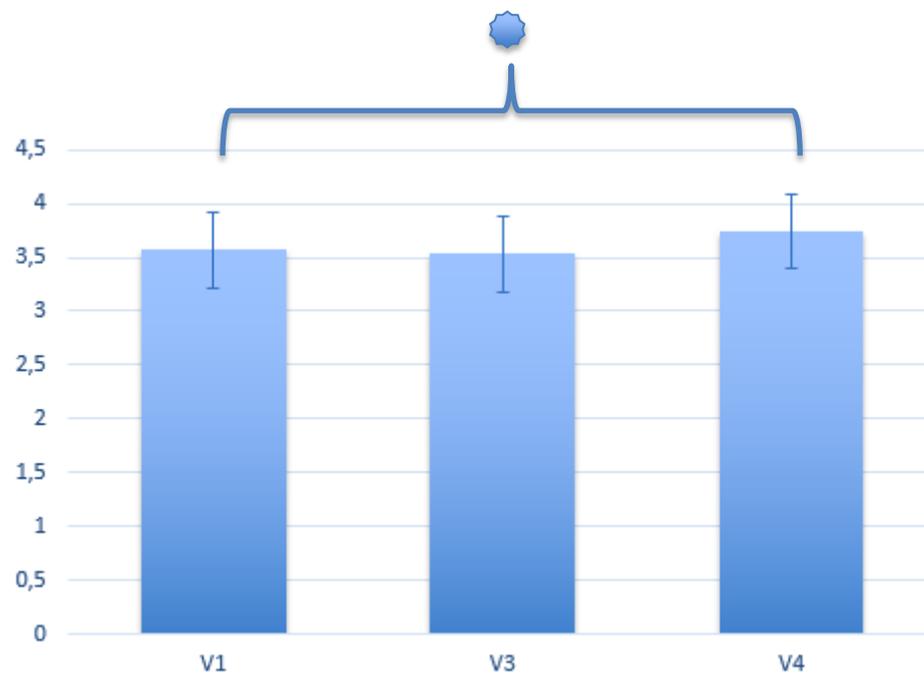


Figure 13. Modification de l'épaisseur corticale (mm) du pôle temporel entre V1 et V4

Hémisphère Droit

Nous retrouvons une augmentation statistiquement significative de l'épaisseur corticale du cortex frontal médian caudale entre V1 et V3 (V1 : 2,2838mm ; V3 : 2,3383 ; $p= 0,024$) (Figure 14)

Concernant le CCA dans sa portion caudale en V1 et V4, il existe une augmentation de l'épaisseur corticale (V1 : 2,2833mm ; V4 : 2,3327mm, $p=0,050$) (Figure 15). De même, nous mettons en évidence une augmentation de l'épaisseur corticale du cortex frontal médian rostrale entre V1 et V4 (V1 : 2,1402mm ; V4 : 2,1752mm ; $p=0,028$) (Figure 16). Il existe, enfin, une augmentation de l'épaisseur corticale du cortex frontal supérieur (V1: 2,4176mm ; V4: 2,4570; $p=0,042$) (Figure 11). Nous ne retrouvons de différence statistiquement significative concernant les autres épaisseurs corticales (Tableaux 19 et 20 en Annexe 4)

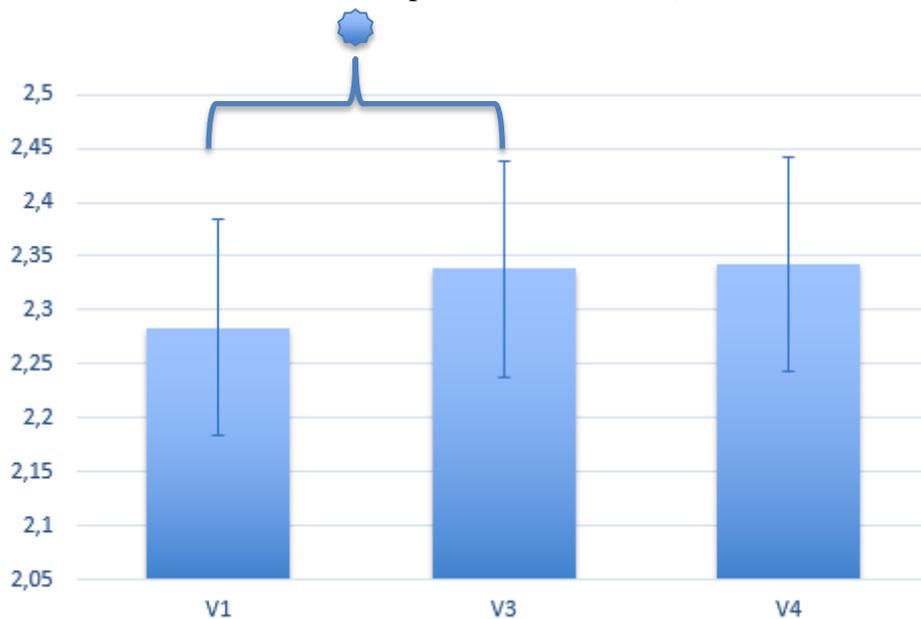


Figure 14. Modification de l'épaisseur corticale (mm) du cortex frontal médian caudale entre V1 et V3

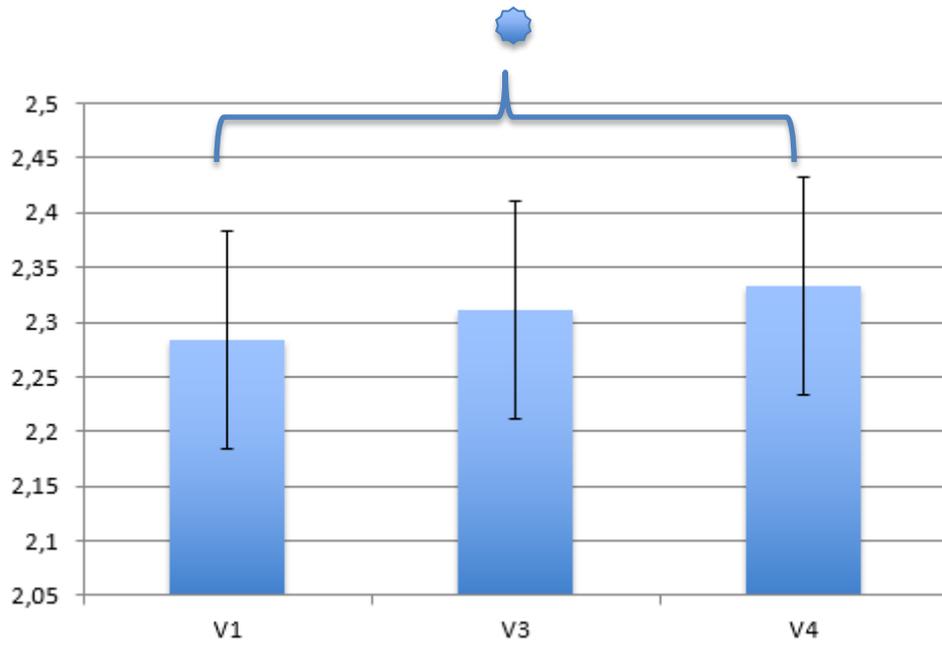


Figure 15. Modification de l'épaisseur corticale (mm) entre V1, V3 et V4 concernant la partie caudale du CCA

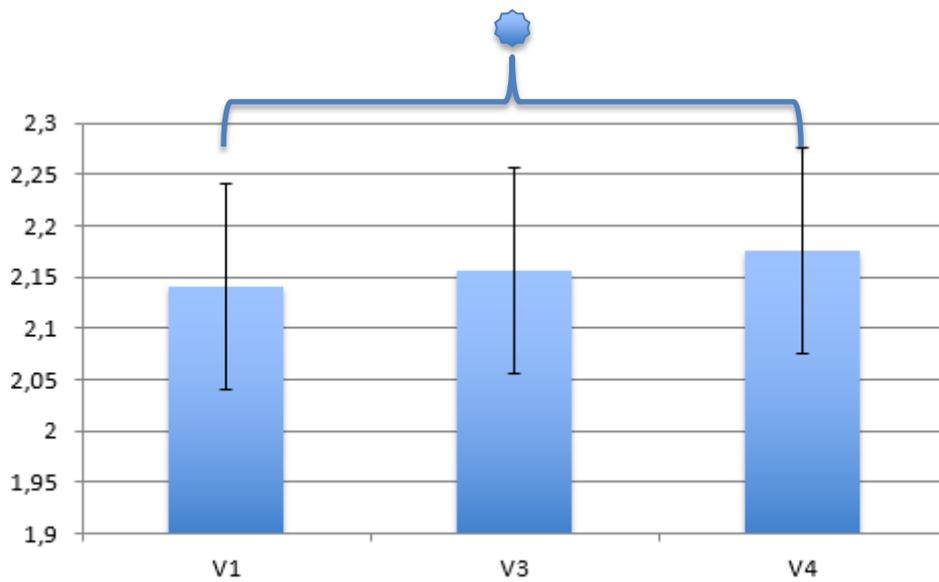


Figure 16. Modification de l'épaisseur corticale (mm) du cortex frontal médian rostrale entre V1, V3 et V4

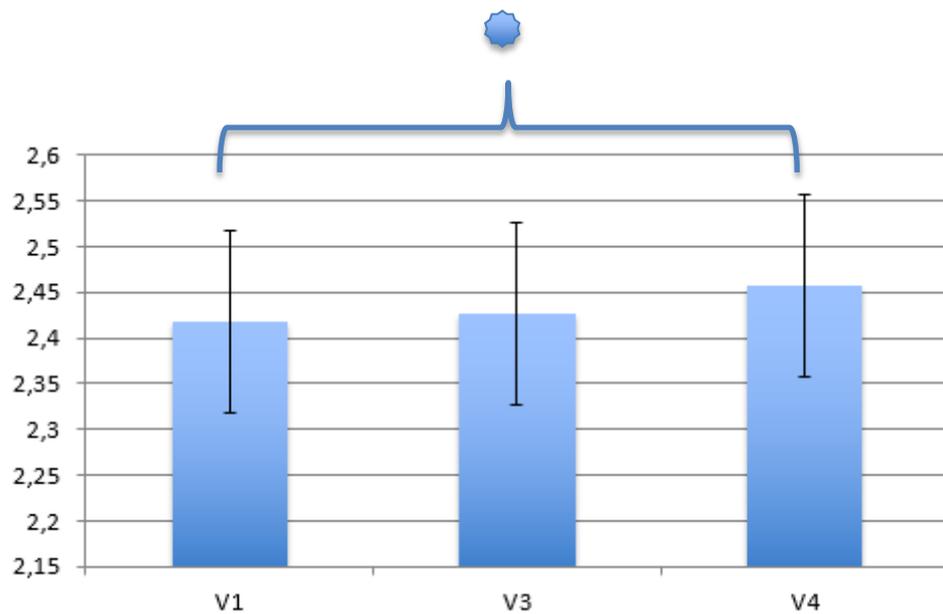


Figure 17. Modification de l'épaisseur corticale (mm) du cortex frontal supérieur entre V1, V3 et V4

4.6 ANALYSE EN VOXEL BASE MORPHOMETRY (TABLEAU 21-23 ANNEXE 4)

Nous mettons, principalement, en évidence une augmentation statistiquement significative (Figure 18, Tableau 24) (i) de 8.03425% de l'hippocampe gauche; (ii) de 7.53775% de l'hippocampe droit; (iii) de 2.15765% de l'amygdale gauche; (iv) de 3.84518% de l'amygdale gauche; et (v) de 4.57698 % du gyrus cingulaire antérieur. Par ailleurs, nous retrouvons des augmentation statistiquement significative concernant le cortex temporal fusiform; le noyaux caudé droit et des ventricules latéraux.

Nous retrouvons cette augmentation significative en V4 par rapport à V3 (Figure 19, Tableau 24)) (i) de l'hippocampe gauche de 4.34384%; (ii) de l'hippocampe droit de 6.27906%; et (iii) de l'amygdale droite de 2.63249% en plus des ventricules latéraux.

Nous retrouvons un volume du noyaux caudé droit augmenté en V3 par rapport à V4.

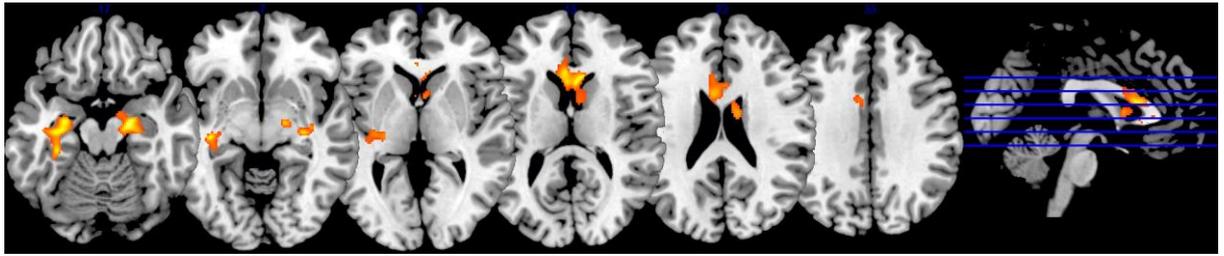


Figure 18 Résultats VBM V4 >V1

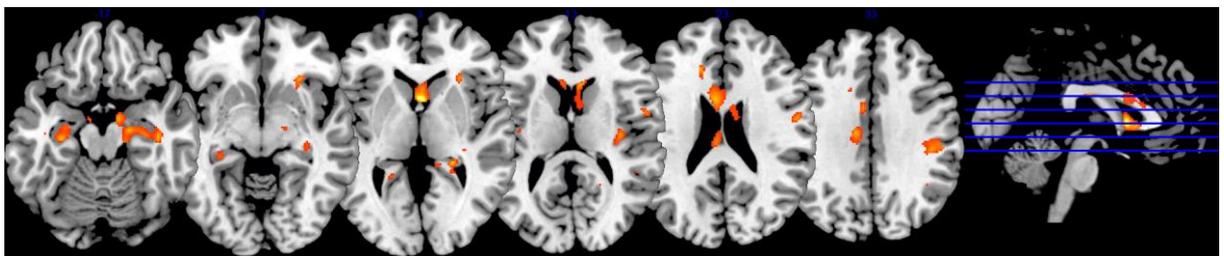


Figure 19 Résultats VBM V4 >V3

Région anatomique	% de la région présent dans les clusters
V4 supérieur V1	
Cingulate Gyrus, anterior division	4.57698
Temporal Fusiform Cortex, posterior division	1.23372
Left Lateral Ventrical	2.90922
Left Hippocampus	8.03425
Left Amygdala	2.15765
Right Lateral Ventricle	8.95234
Right Caudate	4.05782
Right Hippocampus	7.53775
Right Amygdala	3.84518
V4 supérieur V3	
Left Lateral Ventrical	2.85569
Left Hippocampus	4.34384
Right Lateral Ventricle	9.68134
Right Hippocampus	6.27906
Right Amygdala	2.63249
V3 supérieur V4	
Right Caudate	5.69253

Tableau 24. Résultats des analyses en VBM entre les différentes visites

4.7 IRM RS

4.7.1 Analyse par réseau

Avant de tester les contrastes entre visites, nous avons vérifié que les nœuds étaient connectés entre eux pour chaque réseau étudié (DMN, CEN, Salience). Nous présentons l'exemple du DMN (figures 20-23). Nous retrouvons une activité en réseau concernant le DMN aux trois temps étudiés.

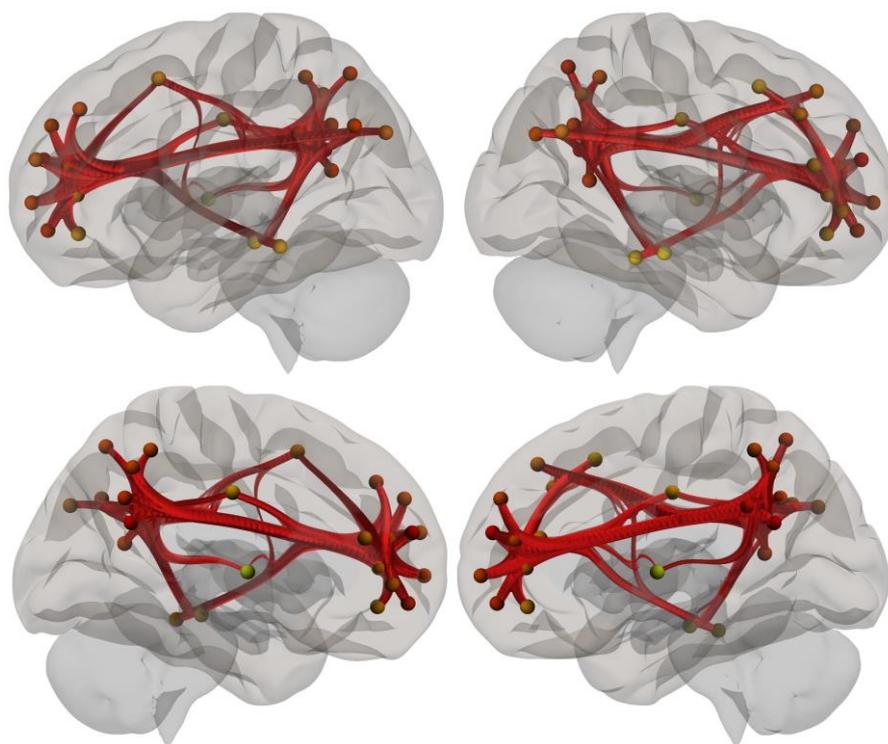


Figure 20. Réseau de Mode par Defaut (DMN)

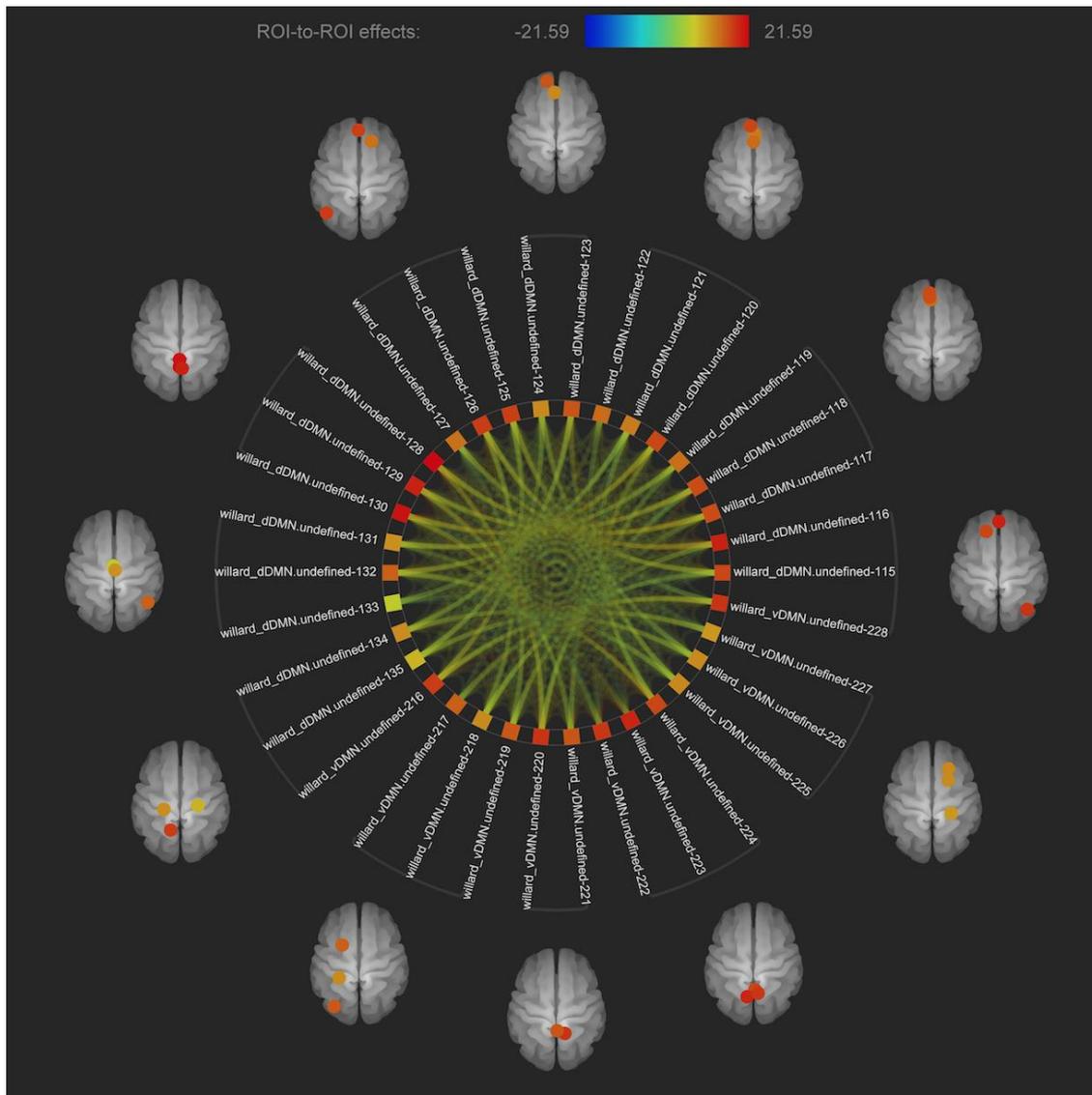


Figure 21. Réseau de Mode par Defaut à la visite 1.

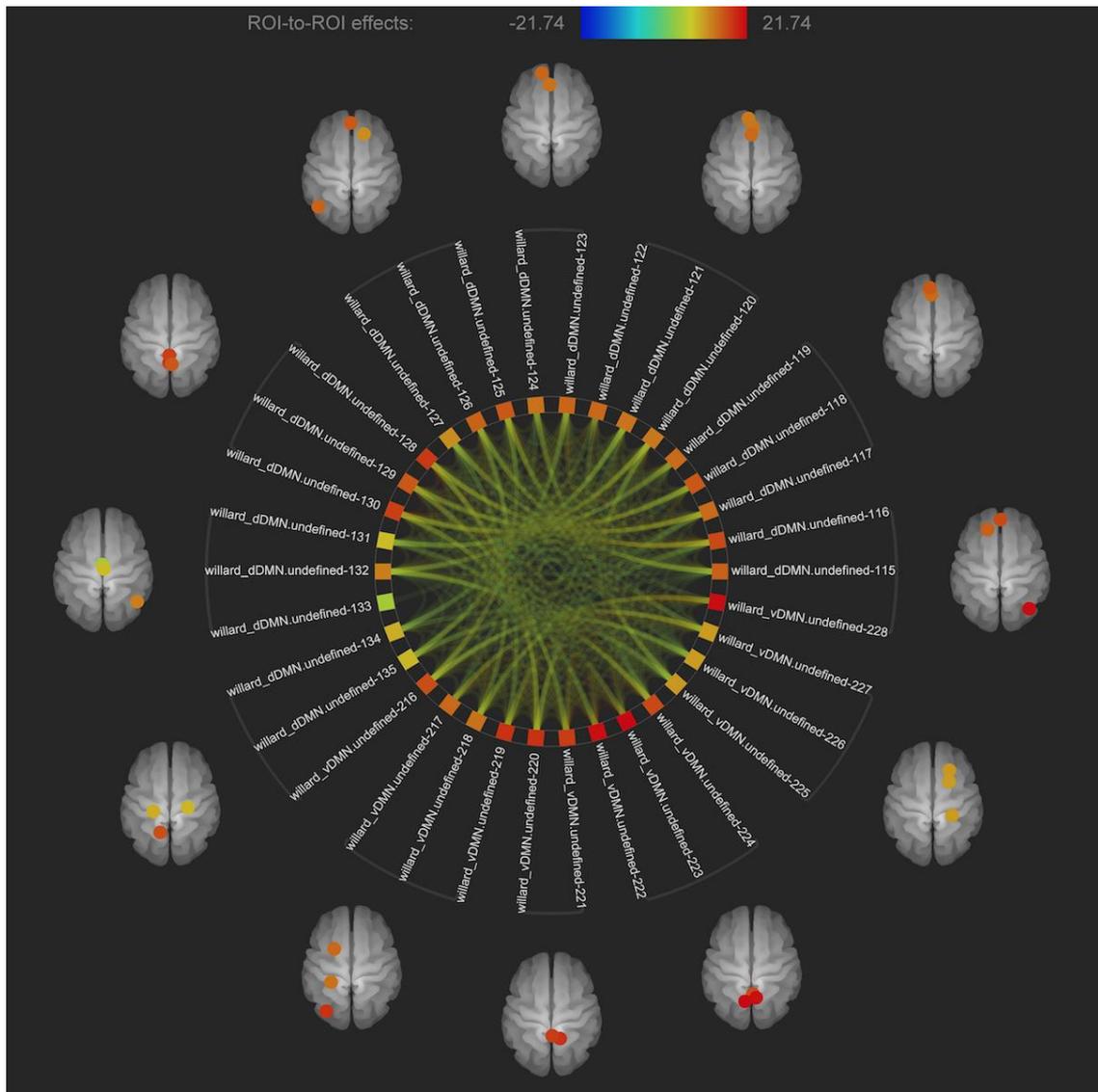


Figure 22. Réseau de Mode par Defaut à la visite 3.

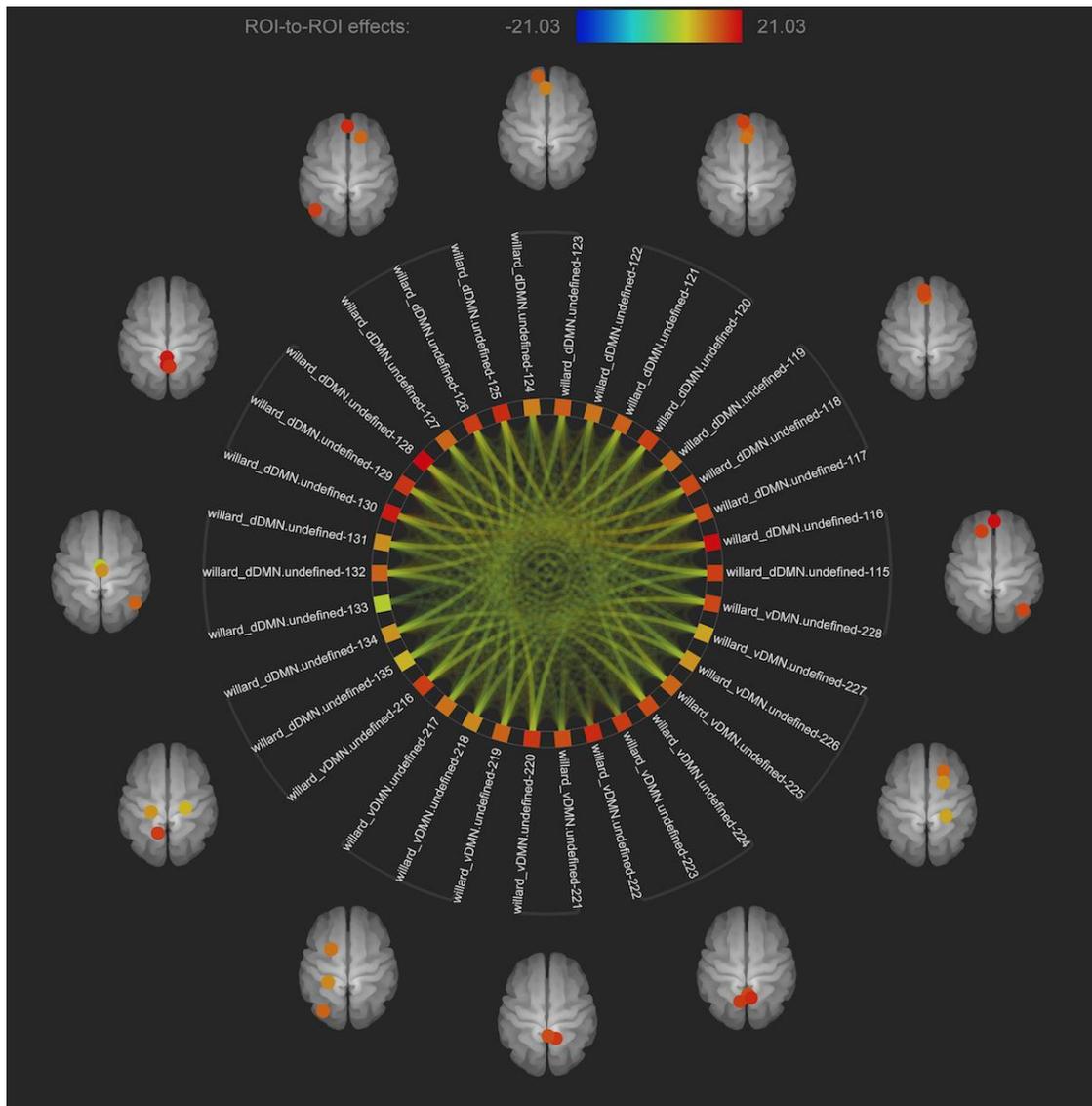


Figure 23. Réseau de Mode par Defaut à la visite 4.

4.7.1.1 Analyses intraréseaux

4.7.1.1.1 DMN

Il existe des modifications de la connectivité fonctionnelle entre V1 et V3 (tableau 25 Annexe 4). Il existe une connectivité fonctionnelle supérieure en V1 entre (i) le précuneus et le gyrus frontal supérieur médian ($T(11) = 4.06$; p unc: 0.0019 ; p FDR : 0.0413) et (ii) au sein du précuneus ($T(11) = 3.89$; p unc : 0.0025; p FDR :0.0413) (Figure 24 et25). Nous retrouvons une connectivité fonctionnelle supérieure en V3 entre le gyrus fusiform droit et (i) le précuneus droit ($T(11) = 3.86$; p unc : 0.0027 ; p FDR : 0.0292) ; (ii) le précuneus gauche

($T(11) = 4.47$, $p_{unc} : 0.0009$, $pFDR : 0.0284$) et (iii) le gyrus occipital médian gauche ($T(11) = 4.11$; $p_{unc} : 0.0017$; $pFDR : 0.0284$). (Figure 24 et 25).

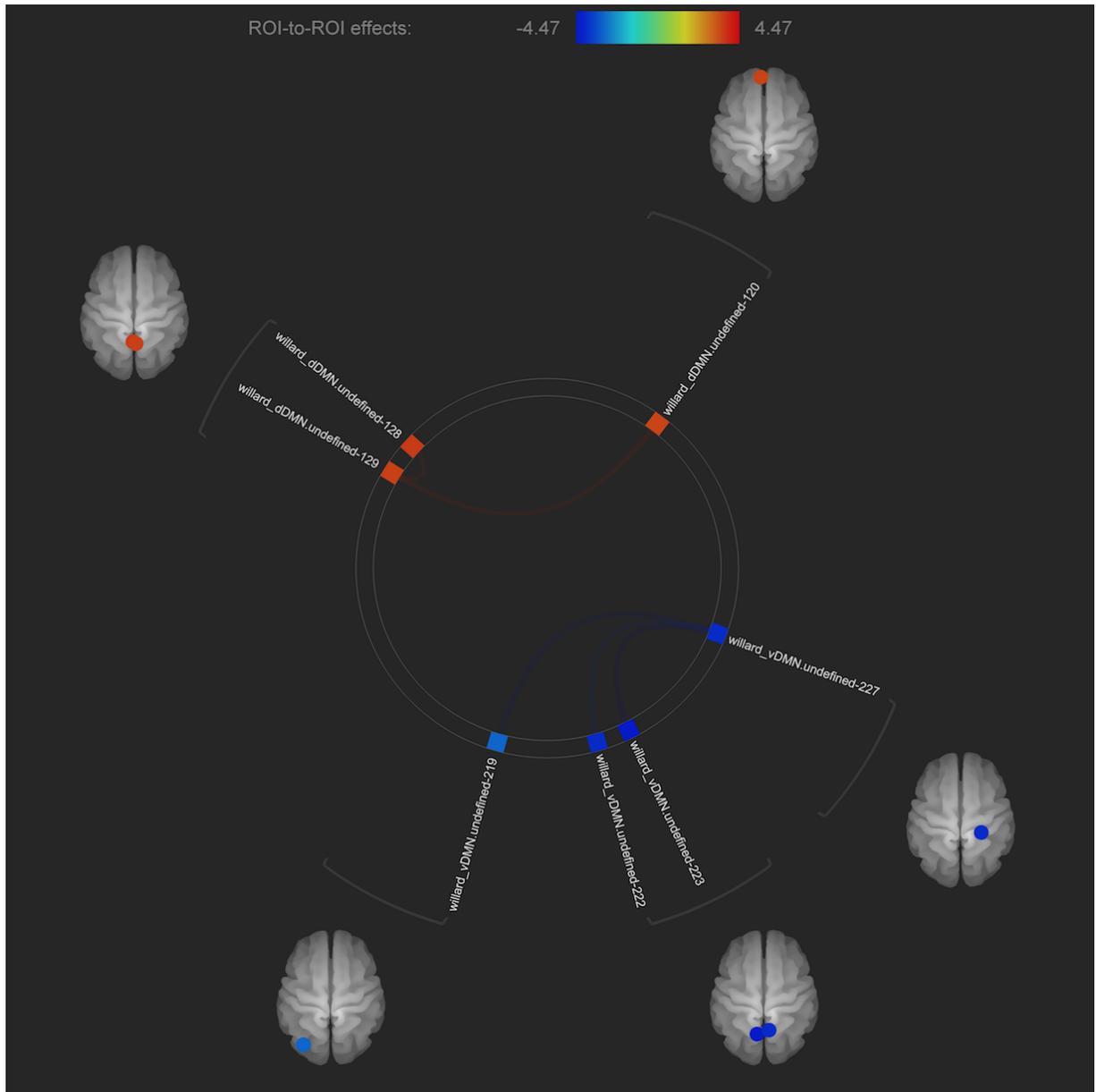


Figure 24. Connectivité fonctionnelle intra DMN V1-V3.

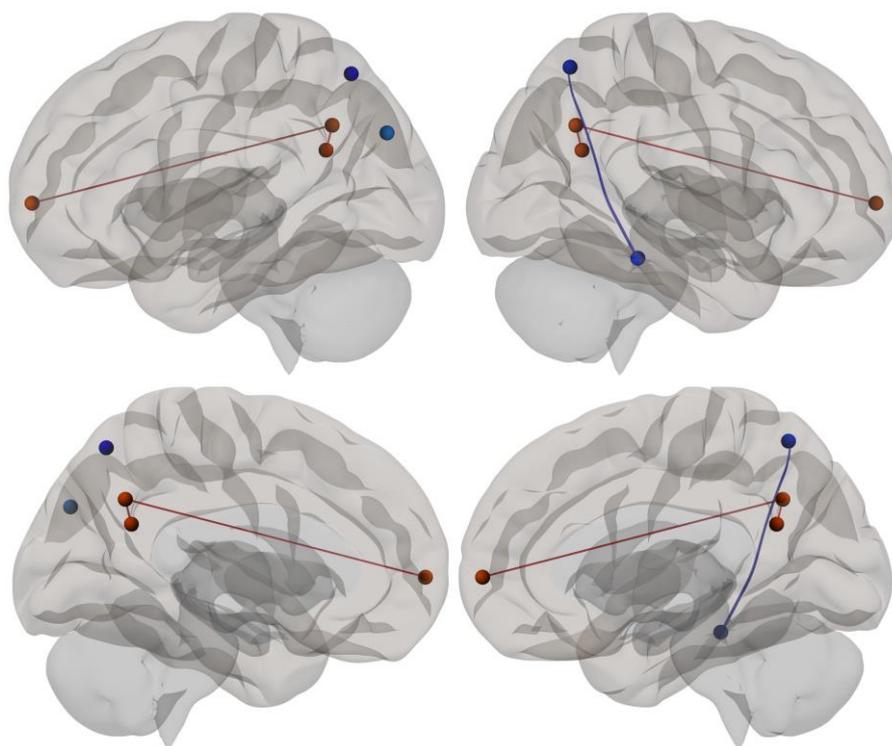


Figure 25. Nœuds présentant des différences significatives intraDMN (i) V1>V3 rouge (ii) V3>V1 bleu

Il existe des modifications de connectivité fonctionnelle entre V3 et V4 (tableau 26 Annexe 4). Il existe une connectivité fonctionnelle supérieure en V3 entre le gyrus occipital médian droit et (i) le précuneus droit ($T(11) = 4.24$; $p_{\text{unc}} : 0.0014$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$) ; (ii) le précuneus gauche ($T(11) = 3.25$; $p_{\text{unc}} : 0.0077$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$) et (iii) le précuneus dans sa globalité ($T(11) = 3.30$; $p_{\text{unc}} : 0.0071$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$). Il existe une connectivité fonctionnelle en V4 entre le gyrus occipital médian droit et (i) le gyrus frontal supérieur médian gauche ($T(11) = 3.72$; $p_{\text{unc}} : 0.0034$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$) ; (ii) le gyrus cingulaire antérieur gauche ($T(11) = 3.20$; $p_{\text{FDR}} : 0.0085$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$) ; (iii) le gyrus cingulaire antérieur dans son ensemble ($T(11) = -3.13$; $p_{\text{unc}} : 0.0095$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$) et (iv) le gyrus frontal supérieur droit ($T(11) = 3.22$; $p_{\text{FDR}} : 0.0082$; $p_{\text{FDR}} : 0.0448$) et (iv). Nous retrouvons une connectivité fonctionnelle supérieure en V3 entre le précuneus droit et (i) le précuneus gauche ($T(11) = 3.59$; $p_{\text{unc}} : 0.0042$; $p_{\text{FDR}} : 0.0464$) et (ii) le gyrus angulaire

droit ($T(11) = 3.84$; $p_{unc} = 0.0027$; $p_{FDR} = 0.0451$). Nous retrouvons, également, une connectivité supérieure en V4 entre le gyrus frontal médian droit et le gyrus parahippocampique gauche ($T(11) = 4.63$; $p_{unc} = 0.0007$; $p_{FDR} = 0.0240$). Enfin, nous mettons en évidence une connectivité fonctionnelle supérieure en V4 entre le gyrus fusiforme droit et (i) le précuneus dans son ensemble ($T(11) = 4.01$; $p_{unc} = 0.0021$; $p_{FDR} = 0.0358$) et (ii) le précuneus gauche ($T(11) = 3.98$; $p_{unc} = 0.0022$; $p_{FDR} = 0.0358$). (Figures 26 et 27)

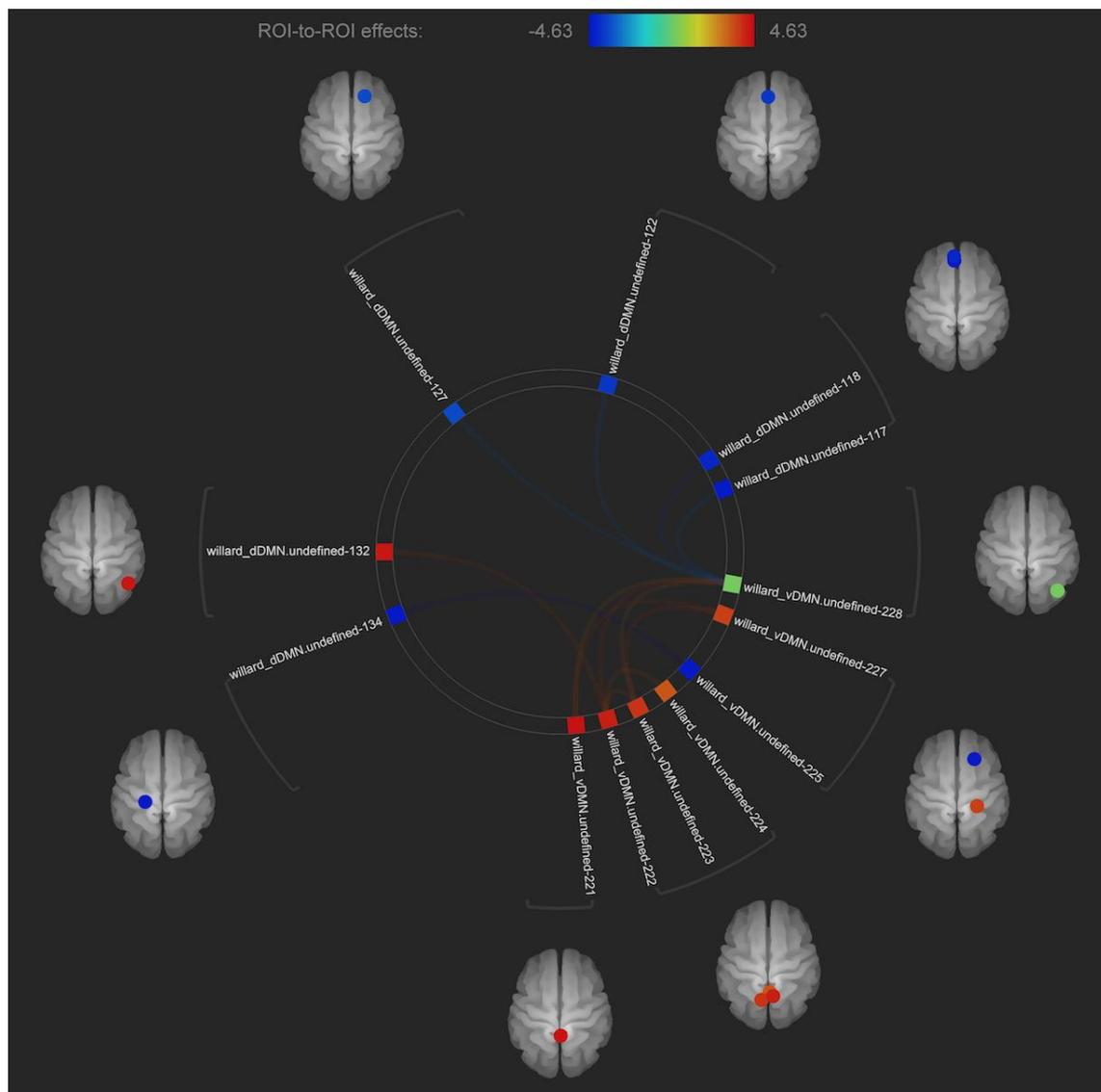


Figure 26 . Connectivité fonctionnelle intra DMN V3-V4.

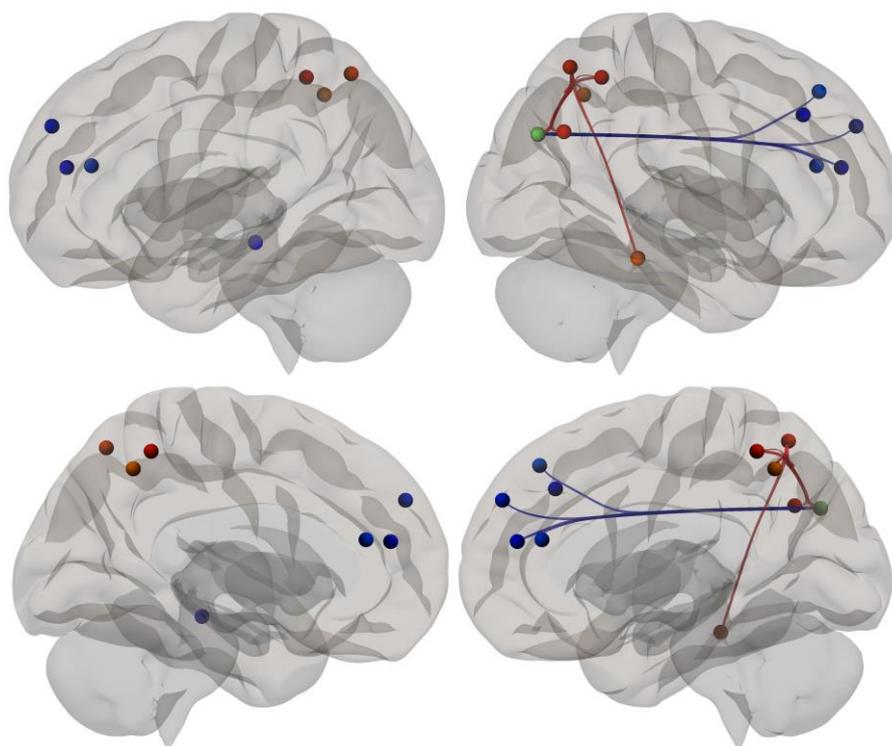


Figure 27 . Nœuds présentant des différences significatives intraDMN (i) V3>V4 rouge
(ii) V4>V3 bleu

Enfin, nous retrouvons des modifications de la connectivité fonctionnelle entre V1 et V4 (Tableau 27. Annexe 4). La connectivité est supérieure en V4 entre le gyrus frontal médian droit et (i) le gyrus frontal supérieur droit ($T(11) = 4.70$; $p_{\text{unc}} : 0.0006$; $p_{\text{FDR}} : 0.0107$) et (ii) le précuneus dans son ensemble ($T(11) = -4.91$; $p_{\text{unc}} : 0.0005$; $p_{\text{FDR}} : 0.0107$) (figures 28 et 29).

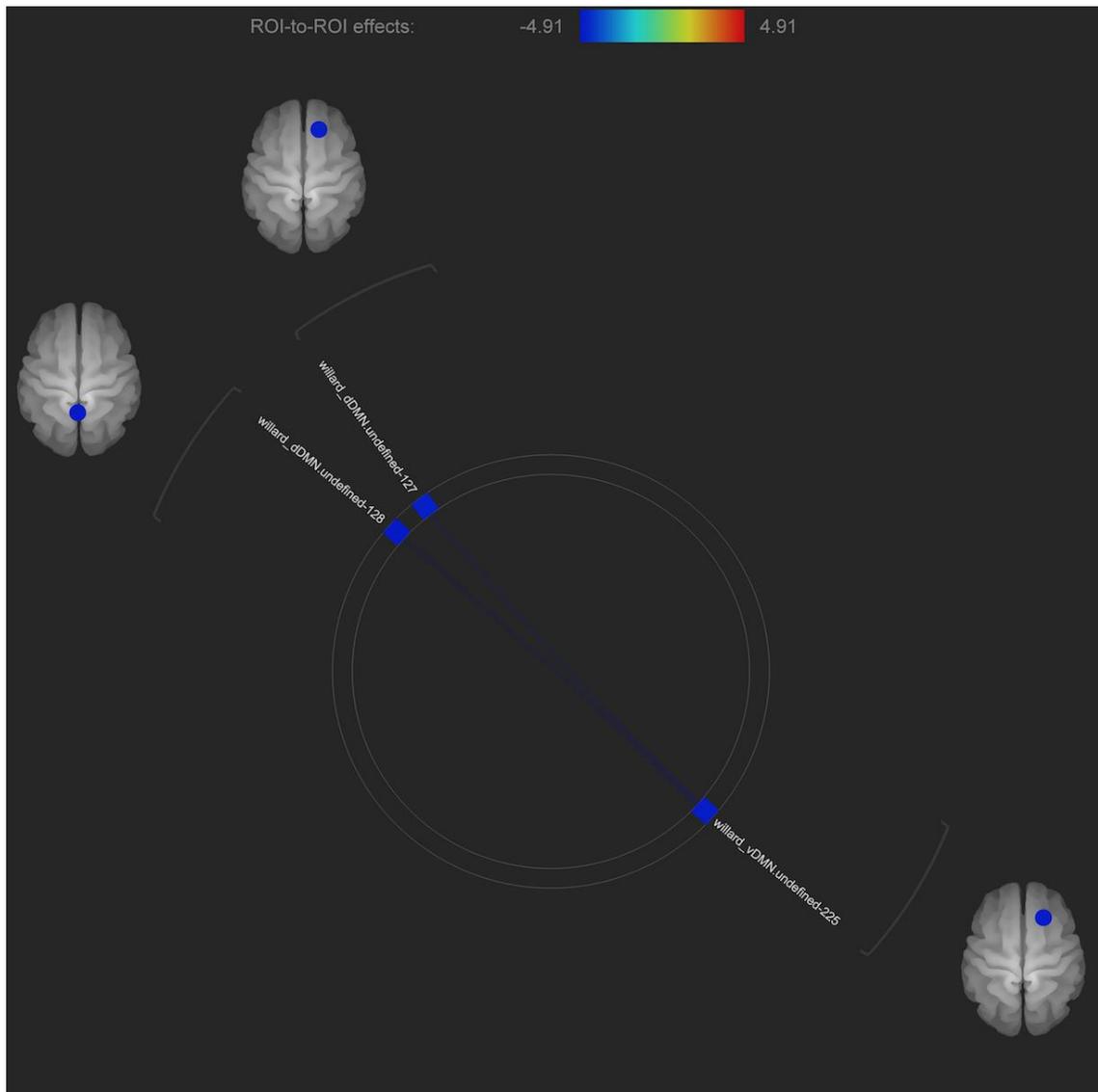


Figure 28. Connectivité fonctionnelle intra DMN V1-V4.

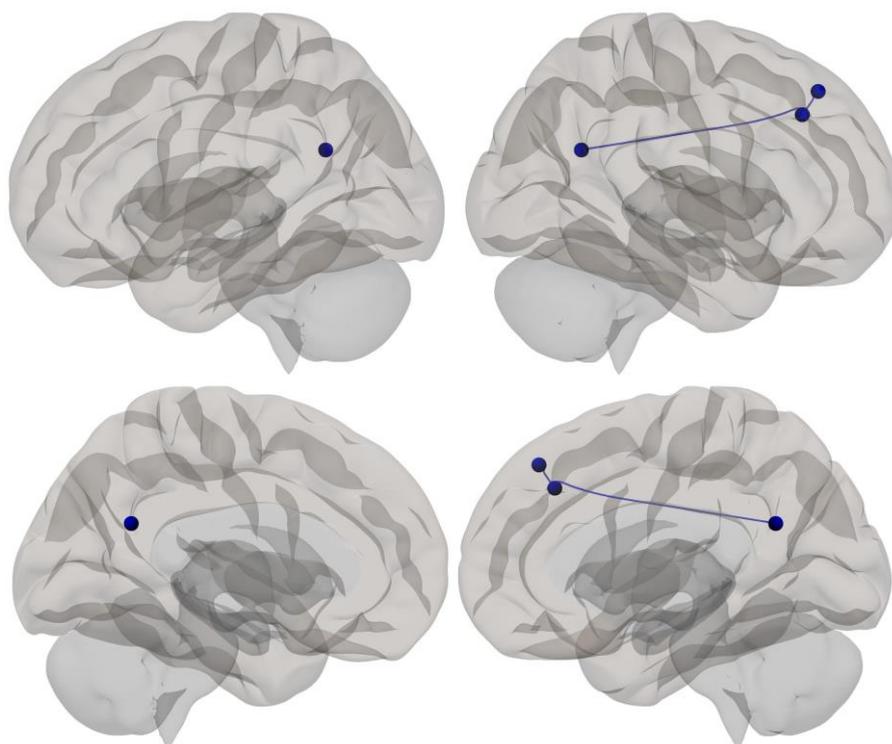


Figure 29. Nœuds présentant des différences significatives intraDMN V4>V1

4.7.1.1.2 CEN

Nous ne retrouvons pas de modifications de la connectivité fonctionnelle entre V1 et V3.

Cependant, Il existe des modifications de la connectivité fonctionnelle entre V1 et V4.

Il existe une connectivité fonctionnelle en V1 supérieure à V4 entre le cervelet gauche (cerebellum crus 2) ($T(11) = 3.73$; $p_{unc} : 0.0033$; $pFDR : 0.0245$). Par ailleurs, il existe une augmentation de la connectivité fonctionnelle (figure 30.) entre V4 et V1 au sein du CEN concernant le gyrus frontal median gauche et (i) le gyrus frontal inférieur droit (Pars triangularis) et ($T(11) = 6.83$; $p_{unc} : 0.0000$ $pFDR : 0.0006$) ; et (ii) le gyrus frontal median droit ($T(11) = 4.21$; $p_{unc} : 0.0014$; $pFDR : 0.0159$). Nous retrouvons une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le gyrus frontal supérieur droit et gyrus frontal median gauche ($T(11) = 3.62$; $p_{unc} : 0.0041$; $pFDR : 0.0446$). Enfin, la connectivité est supérieur

en V4 par rapport à V1 entre le gyrus frontal median droit et le gyrus pariétal inférieur gauche
($T(11) = -3.60$; $p_{unc} : 0.0042$; $p_{FDR} : 0.0459$)

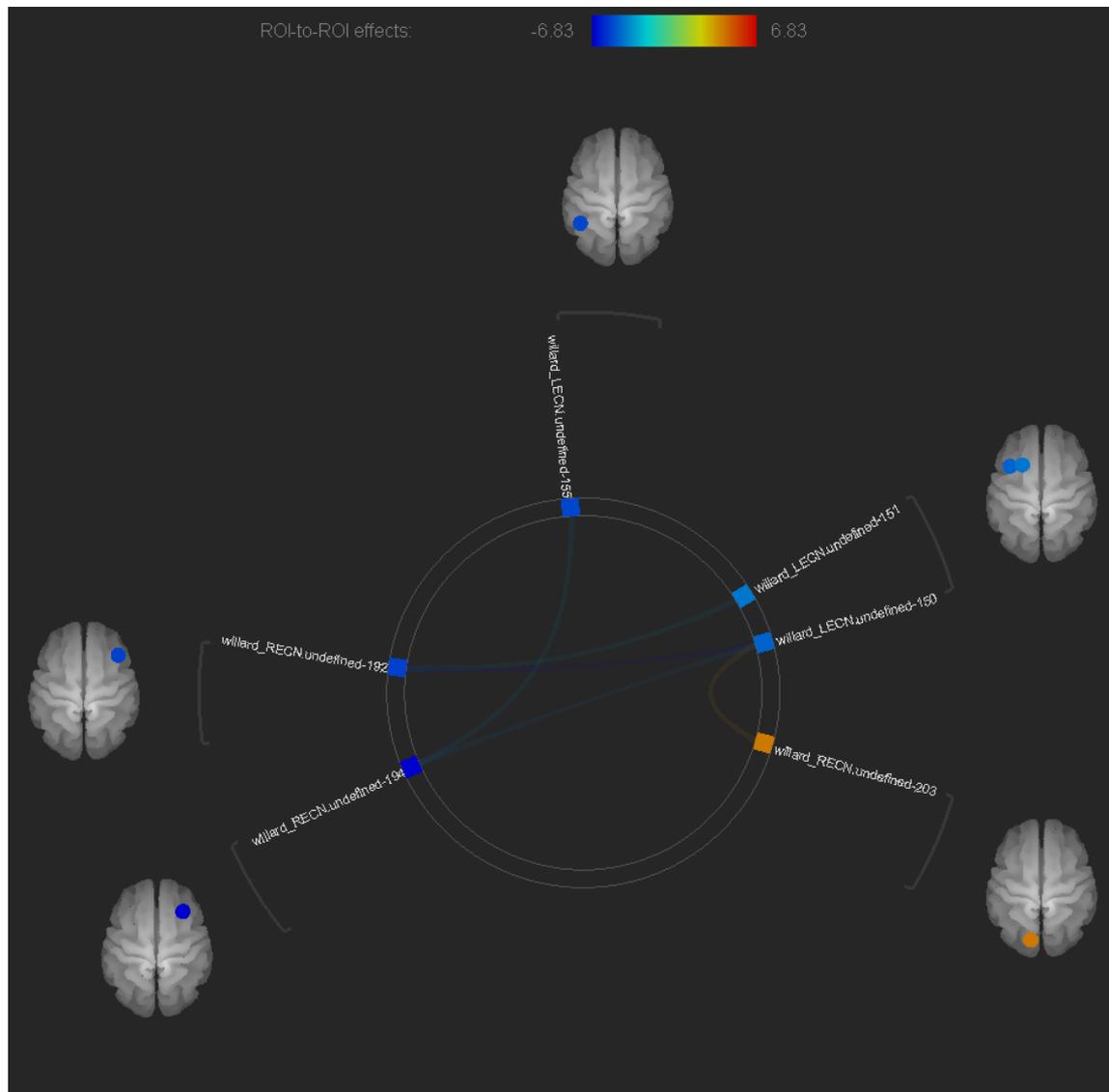


Figure 30. Connectivité fonctionnelle intra CEN V1-V4.

4.7.1.1.3 *Saliency Network*

Nous ne retrouvons pas de modification de la connectivité fonctionnelle intra réseau de Saliency que cela soit entre (i) V1 et V3 et (ii) V1 et V4.

4.7.1.2 Analyses inter réseaux

Lors d'une analyse en inter réseaux, il existe une diminution de la connectivité fonctionnelle entre V3 et V1 concernant : (i) l'hippocampe Droit (DMN) et le cortex cingulaire antérieur dorsal (Salience Network) ($T(11) = -6.20$; $p_{unc} : 0.0001$ $pFDR : 0.0123$) (figures 31 et 32); (ii) l'hippocampe Droit (DMN) et le noyau caudé gauche ($T(11) = -7.69$; $p_{unc} : 0.0000$ $pFDR : 0.0035$) (figure 33) et (iii) le vermis cerebelle et le précuneus (dDMN) ($T(11) = -5.93$ $p_{unc} : 0.0001$ $pFDR : 0.0363$) (figure 34). Nous retrouvons une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le précuneus (DMN) et le gyrus temporal supérieur gauche (auditory network) (figure 35). Il existe, également, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le gyrus frontal supérieur médian (DMN) et le gyrus occipital gauche (Visual network). Cependant, il existe une hétérogénéité entre les sujets (Figure 36).

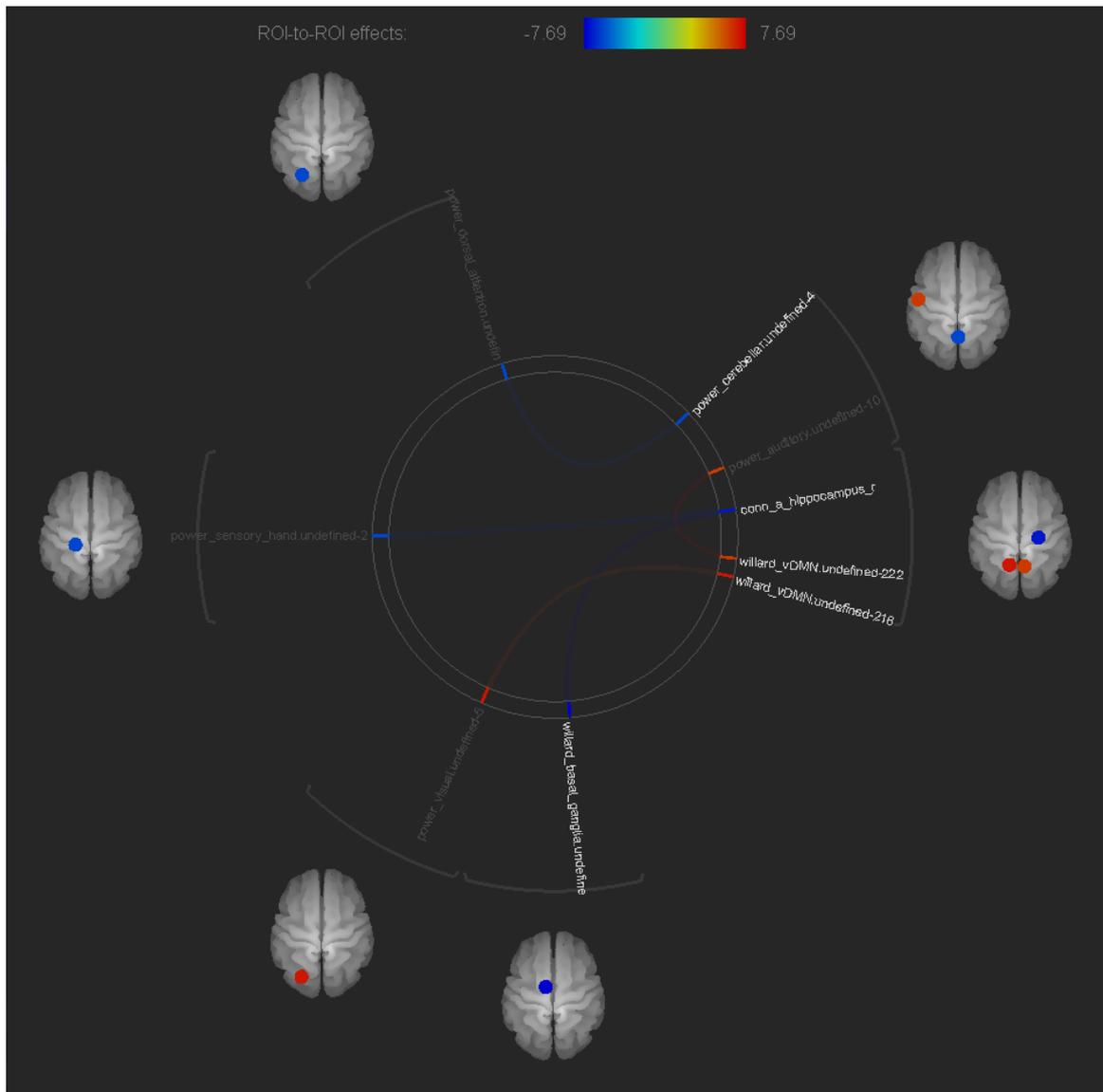


Figure 31. Connectivité fonctionnelle entre V3 et V1

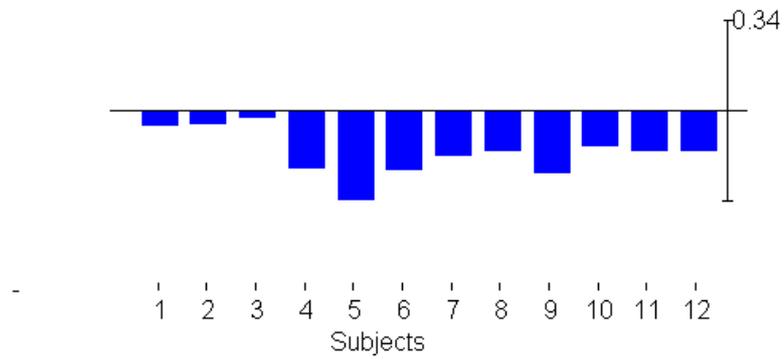


Figure 32. Connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe Droit et le cortex cingulaire antérieur dorsal (V3-V1)

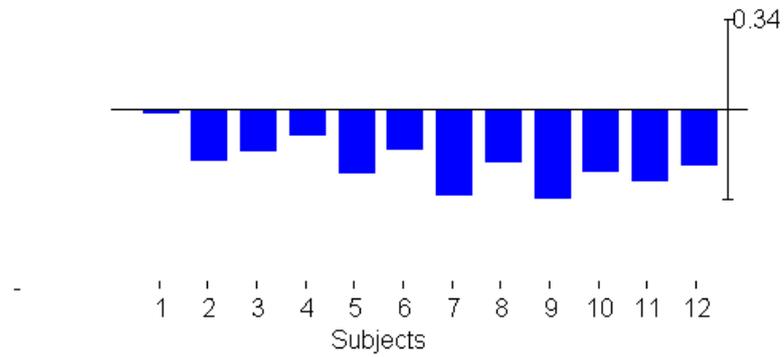


Figure 33. Connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe Droit et le noyau caudé gauche (V3-V1)

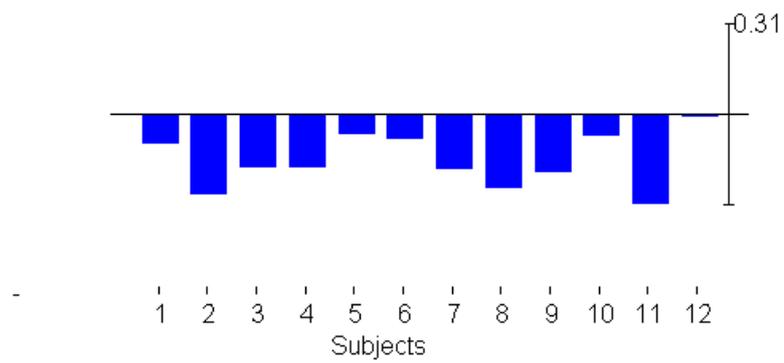


Figure 34. Connectivité fonctionnelle entre le vermis cervelet et le precuneus (V3-V1)

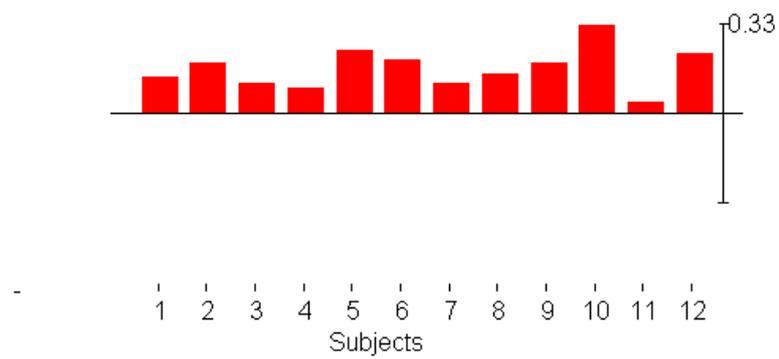


Figure 35. Connectivité fonctionnelle entre le précuneus (DMN) et le gyrus temporal supérieur gauche (auditory network) (V3-V1)

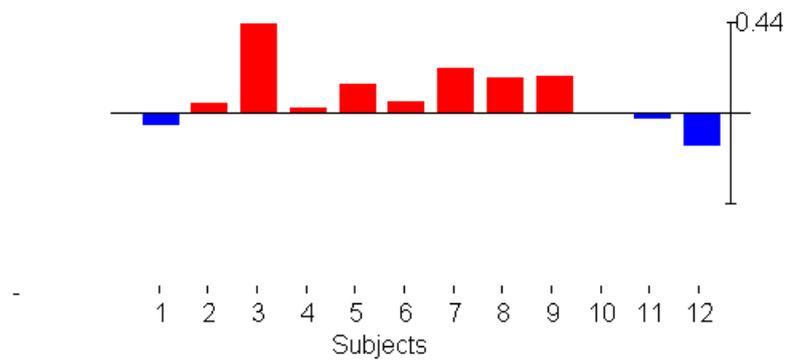


Figure 36. Connectivité fonctionnelle entre le gyrus frontal supérieur médian (DMN) et le gyrus occipital gauche (Visual network) (V3-V1)

Lors de l'analyse inter réseaux, entre V4 et V1, nous retrouvons une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cortex orbito frontal médian droit(DMN) et le gyrus occipital médian(Visual) ($T(11) = 6.58$; $p_{unc} : 0.0000$; $p_{FDR} : 0.0146$) (figure 37 et 38)

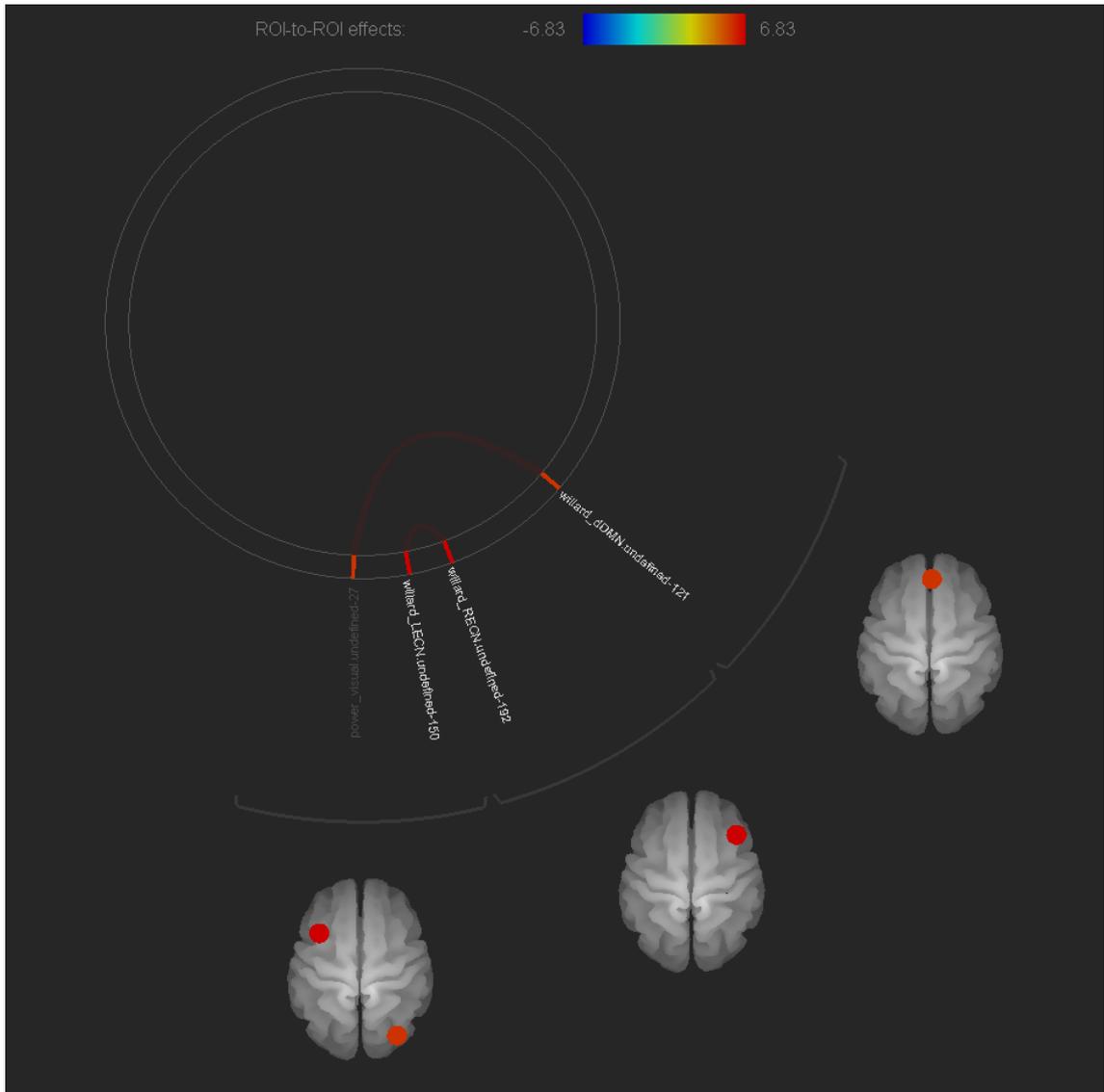


Figure 37. Connectivité fonctionnelle entre V4 et V1

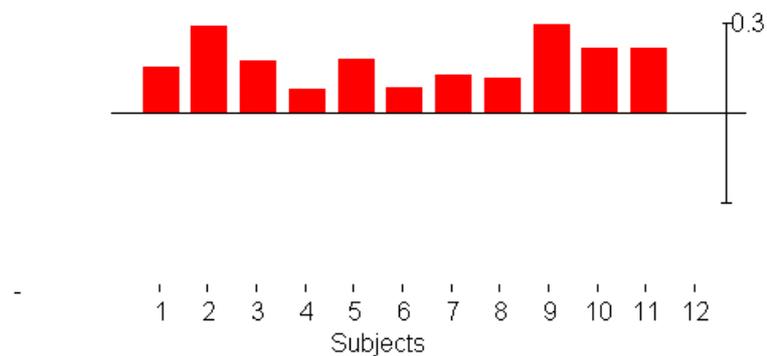


Figure 38. Connectivité fonctionnelle entre le cortex orbito frontal médian droit et le gyrus occipital médian (V4-V1)

4.7.2 Analyse en seed to voxels

Nous ne retrouvons pas de différences statistiquement significatives concernant les cartes de connectivités fonctionnelles entre (i) V1 et V3 et (ii) V1 et V4 lorsque le p est corrigé. Cependant, il existe une augmentation de l'activité fonctionnelle avec significativité non corrigé entre les cartes de connectivité fonctionnelle entre V1 et V3 (figure 39) pour (i) le gyrus post central gauche (taille : 52 ; p non corrigé : 0,0018), (ii) le pole occipital gauche (taille : 26 ; p non corrigé : 0,0191) ; (iii) le lobe supérieur gauche (taille :23 ; p non corrigé : 0,0261) ; (iv) le lobe supérieur droit (taille :23 ; p non corrigé : 0,0261) et le pole occipital droit (taille 18 ; p non corrigé : 0,0452). De même, il existe une augmentation de l'activité fonctionnelle avec significativité non corrigé entre les cartes de connectivité fonctionnelle entre V1 et V4 (figure 40) pour (i) le gyrus lingual gauche (taille 59 ; p non corrigé : 0,0015) et (ii) le gyrus post central gauche (taille : 25 ; p non corrigé : 0,025).

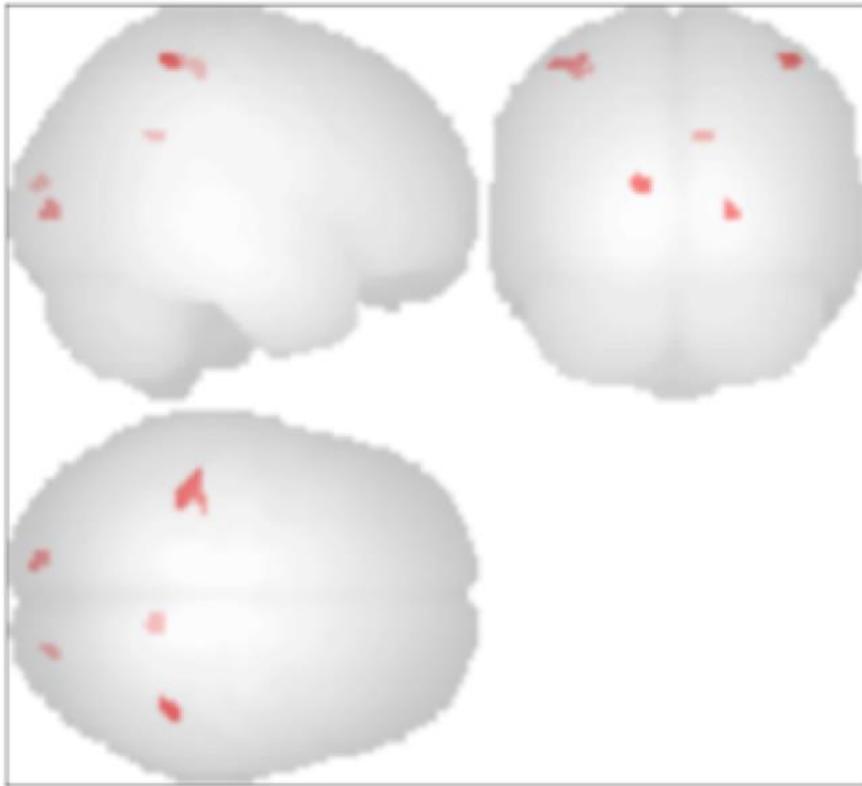


Figure 39. Analyse en seed to voxel entre V1 et V3 (seuil de significativité p non corrigé <math><0.001</math>)

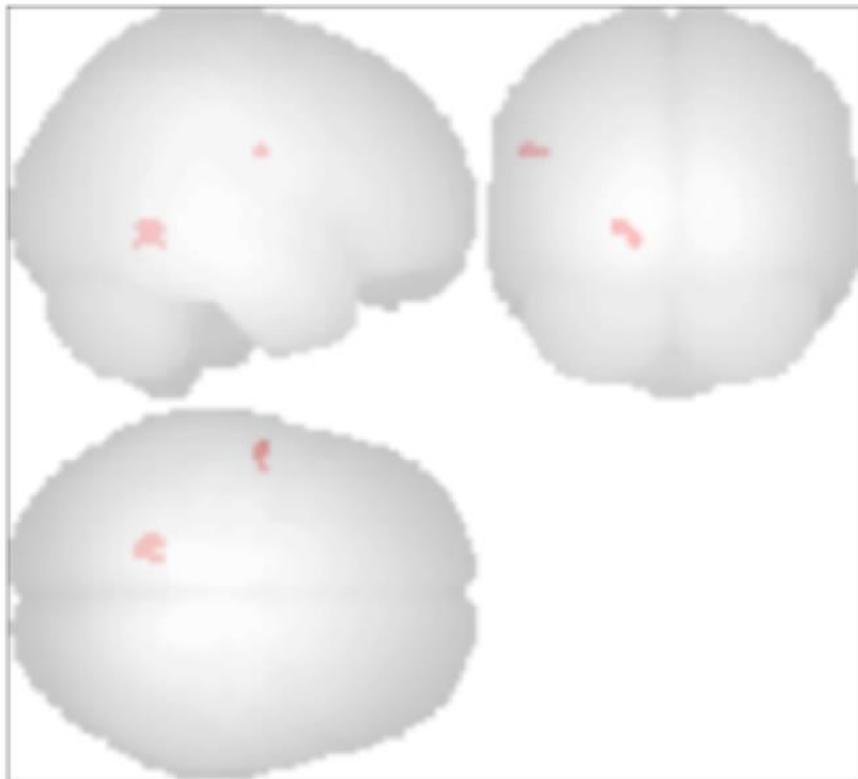


Figure 40. Analyse en seed to voxel entre V1 et V4 (seuil de significativité p non corrigé <0.001)

4.8 BILAN NEURO COGNITIVE

Il existe 5 données manquantes concernant le CFQ et 4 concernant les autres tests. Il existe une augmentation statistiquement significative (i) du Rappel Total (RTtot) du RLRI-16 (RTtotV1:59,7778; RTtotV4: 61,1111; p=0.029); (ii) des Empans Endroit (EmpEnd) (EmpEndV1: 5,8750; EmpEndV4:15,7500; p=0.006) et des Empans Envers(EmpEnv) (EmpEnvV1:4,0000; EmpEndV4: 20,3750 ; p=0.002) et (iii) des fluences littérales (fluli) (fluli V1 : 18,0000 ; fluliV4 :37,4444 ; p=0.008) et des fluences catégorielles(fluca) (flucaV1 :17,8550 ; fluca :38,5000 ; p=0.003). Il existe une diminution statistiquement significative du CUAMI-SF (V1 : 53,7778 ; V4 : 9,5556 ; p=0.008) et de ses sous scores : (i) : de mémoire sémantique (V1 : 42,6667 ; V4 : 32,4444 ; p=0.003) et (ii) de mémoire épisodiques (V1 : 11,1111 ; V4 :6,1111 ; p=0.008). Il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant (i) le CFQ ; (ii) la dénomination à 40 items et (iii) le BMVT-R

4.9 CORRELATIONS CONCERNANT LES DONNEES CLINIQUES ET DE NEUROIMAGERIE (TABLEAU 28 ANNEXE 4)

4.9.1 Symptômes dépressifs

Il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre la diminution des scores à l'HDRS entre V1 et V4 et les augmentations de volume (i) de l'hippocampe gauche, (ii) de l'hippocampe droit, (iii) de l'amygdale gauche et (iv) de l'amygdale droite ;

4.9.2 Symptômes cognitifs

Il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre les données cliniques concernant la cognition et les variations de volume hippocampique.

4.10 CORRELATIONS CONCERNANT LES DONNEES NEUROIMAGERIE ENTRE ELLES

Il existe une corrélation entre l'augmentation de volume de l'amygdale droite entre V1 et V4 et l'augmentation de volume de l'hippocampe (i) gauche ($r : 0.643 ; p : 0.024$) et (ii) droit ($r : 0.593 ; p : 0.042$).

Enfin nous retrouvons une corrélation positive entre la variation du volume de l'hippocampe gauche et la variation de la MD du même hippocampe entre V1 et V4 ($r : 0.631 ; p : 0.028$) (, figure 22).

Il existe une corrélation négative entre la variation du volume de l'amygdale gauche et la variation de la MD de la même amygdale entre V1 et V4 ($r : -0.731 ; p : 0.007$) (figure 23).

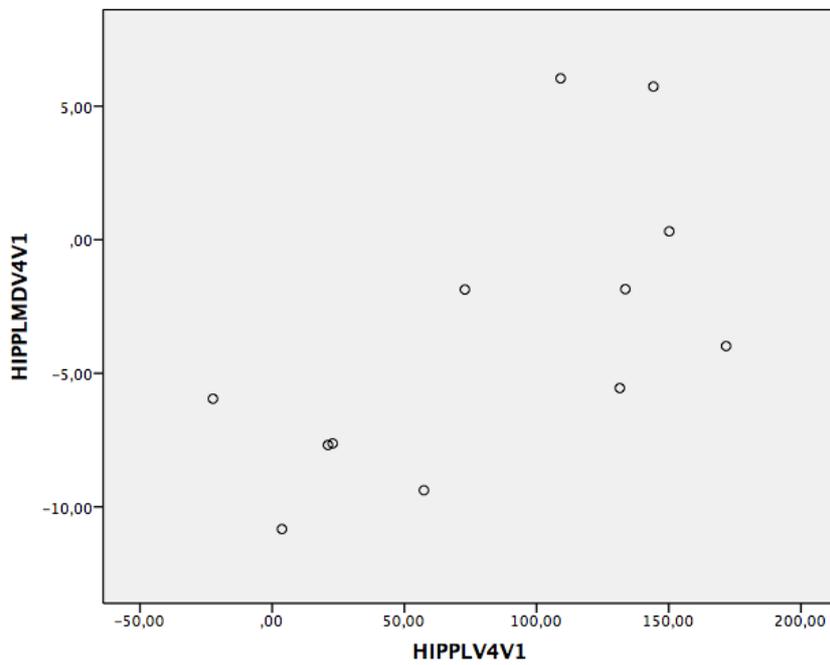


Figure 22. Corrélation entre la variation du volume et la variation de la MD : Hippocampe gauche (V1-V4)

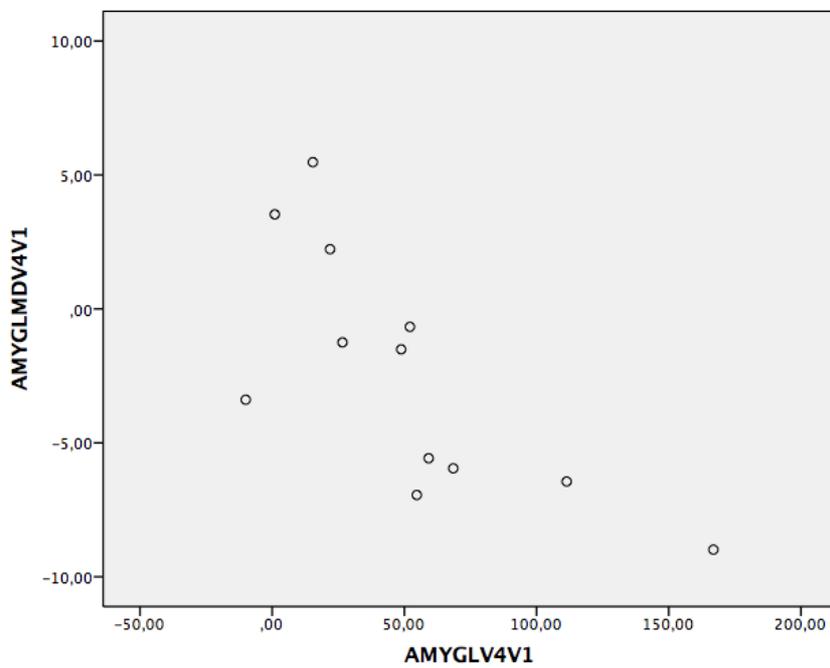


Figure 23. Corrélation entre la variation du volume et la variation de la MD : Amygdale gauche (V1-V4)

5 Discussion

5.1 MODIFICATIONS STRUCTURO-FONCTIONNELLES CÉRÉBRALE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR ECT

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant les modifications structuro-fonctionnelles cérébrales au cours d'une cure d'ECT à 4 temps différents chez des patients présentant un TDR unipolaire sévère. Cependant, vu notre petit effectif associé au fait que 2 patients ont eu une crise efficace dès la 1^{ère} ECT et que deux patients n'aient pas pu bénéficier de l'IRM V2 (panne d'IRM et attaque de panique), la visite V2 n'a pas pu être incluse dans l'ensemble des analyses.

Nous retrouvons une augmentation statistiquement significative des volumes des hippocampes et des amygdales entre l'inclusion et la fin de la cure. Ces résultats sont obtenus grâce à une analyse en ROI to ROI et se confirment lors de l'analyse en VBM. Il n'existe pas de modification statistiquement significative concernant les autres structures cérébrales. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre l'évaluation initiale et l'évaluation à la 1^{ère} ECT ainsi qu'à la 1^{ère} ECT efficace pour l'ensemble des structures. En DTI, Nous retrouvons une diminution statistiquement significative de la diffusivité moyenne entre la visite initiale et l'évaluation post cure concernant l'hippocampe gauche et une tendance statistique concernant le droit. Nous ne retrouvons pas de différence concernant la FA pour cette structure aux différents temps. Nous ne retrouvons pas, non plus, de différence statistiquement significative, concernant la FA et la MD, aux différents temps pour les autres structures. En ce qui concerne l'épaisseur corticale, nous retrouvons une augmentation entre V1 et V4 dans l'hémisphère gauche pour le cortex cingulaire antérieur (partie caudale), le cortex temporelle supérieure et le pôle temporelle. Dans l'hémisphère droit, il existe une augmentation statistiquement significative de l'épaisseur corticale du cortex frontal médian caudale entre V1 et V3, du CCA dans sa portion caudale, du cortex frontal médian rostrale, du cortex frontal supérieur entre V1 et V4. En rsMRI, il existe des modifications de la connectivité fonctionnelle en intra et inter réseaux. En intra réseau, elle semble modifiée au

sein du DMN et du CEN. En inter réseau, nous retrouvons une diminution de la connectivité après la 1^{ère} ECT efficace par rapport à l'évaluation pré ECT, entre (i) l'hippocampe droit et la partie dorsale du CCA ; (ii) l'hippocampe droit et le noyau caudé gauche et (iii) le vermis du cervelet et le précuneus. Nous retrouvons une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre (i) le précuneus (DMN) et le gyrus temporal supérieur gauche (auditory network) et (ii) le gyrus frontal supérieur médian (DMN) et le gyrus occipital gauche (Visual network) entre V1 et V3. Cette dernière augmentation est hétérogène entre les sujets avec une diminution pour 2 d'entre eux et une absence de modification pour un. Il existe une augmentation de la connectivité à l'issue de la cure par rapport à l'inclusion entre le cortex orbito frontal médian droit et le gyrus occipital médian. En analyse en seed to voxels, il n'existe aucune modification statistiquement significative de la connectivité fonctionnelle.

Par ailleurs, Il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre la diminution des scores à l'HDRS entre V1 et V4 et les augmentations de volume (i) de l'hippocampe gauche, (ii) de l'hippocampe droit, (iii) de l'amygdale gauche et (iv) de l'amygdale droite.

5.1.1 Symptômes dépressifs

Dans notre étude, l'ensemble des patients inclus était en rémission à l'issue de la cure d'ECT. Ces données sont supérieures aux données de la littérature qui retrouvent une efficacité d'environ 80% chez des patients avec un trouble dépressif traité par ECT et de 60 % lorsqu'il existe une pharmacorésistance (Haq et al., 2015; Loo, 2010).

5.1.2 Volumétrie

Plusieurs équipes (Oltedal et al., 2017) (qui ont abouti à une collaboration de 15 équipes travaillant sur ECT et IRM) ont montré une augmentation des volumes hippocampiques et amygdaliens entre l'inclusion et la fin de la cure. Il existe un délai hétérogène entre la dernière ECT et l'IRM post ECT. De plus, seules deux études, dans la littérature, ne montrent

pas de modifications morphologique post ECT (Girish et al., 2001; Kunigiri et al., 2007). Les populations de l'ensemble de ces études restent très hétérogènes en nombre. Cependant, Nordanskog et al. avec un effectif identique au notre mettent en avant des résultats similaires aux nôtres (Pia Nordanskog et al., 2010). De même, Joshi et al. avec un design d'étude proche de notre étude (3 temps d'évaluation dont un au début de la cure) mais avec des effectifs plus conséquents (43 sujets) retrouvent des résultats concordants (Joshi et al., 2015a). Les données des études du consortium sont assez hétérogènes. En effet, ces études ont recrutées, pour certaines d'entre elles, à la fois des patients présentant des dépressions uni et bi polaires. De plus, les prises en charge thérapeutiques par ECT peuvent se faire avec des stimulations avec des placements des électrodes à la fois en Unilatérale et en Bitemporale (parfois au cours d'une même étude). De plus, la fréquence des séances varient de 2 à 3 par semaines en fonction des équipes (Oltedal et al., 2017). Au regard de notre petit échantillon nous avons souhaité recruter une population la plus homogène possible avec une tranche d'âge comprise entre 50 et 70 ans, des diagnostics de dépressions unipolaires pharmacorésistantes et des stimulations avec un placement des électrodes en bilatemporal à une fréquence de 2 fois par semaines. Malgré ces différences, les résultats combinés montrent une augmentation du volume des hippocampes. Nos résultats sont concordants avec les résultats du consortium. Cette augmentation de volume semble se vérifier quelque soit la population (uni ou bipolaire), la technique de stimulation (uni ou bitemporale) et la fréquence de stimulation (2 ou 3 fois par semaine). De plus, quelque soit l'analyse utilisée ROI to ROI ou en VBM nous retrouvons des résultats qui sont concordants. Cependant, il ne semble pas y avoir d'effet précoce d'une seule ECT au niveau volumétrique. Nos résultats ne montrent pas d'effet sur le volume des hippocampes et des amygdales après une seule ECT considéré comme efficace. Joshi et al. (Joshi et al., 2015) montrent un effet précoce mais après trois ECTs. Notre faible effectif et l'absence d'étude répliquée ne nous permet pas conclure mais il semblerait que les

modifications volumétriques surviennent après plusieurs ECTs . Ces données seraient concordantes avec la réponse clinique.

Par ailleurs, Nordanskog et al. (Pia Nordanskog et al., 2010) ne montrent aucune corrélation entre le type de stimulation (unilatéral ou bilatéral) et la modification structurelle. Mais, l'augmentation du volume de l'hippocampe gauche (T1 (avant ECT) par rapport à T2 (<7 jours après ECT)) a été corrélée positivement au nombre de traitements ECT ($r = 0,67$, $p < 0,05$). Nous n'avons pas pu répliquer ce résultat. Ceci peut être dû à notre petite taille d'échantillon.

Enfin, Wade et al. (Wade et al., 2016) ont, également, mis en évidence une augmentation du volume du putamen gauche après une cure d'ECT ce que nous ne retrouvons pas dans notre étude.

En ce qui concerne l'épaisseur corticale, nous retrouvons une augmentation entre V1 et V4 dans l'hémisphère gauche pour le cortex cingulaire antérieur (partie caudale), le cortex temporel supérieur et le pôle temporel. Dans l'hémisphère droit, il existe une augmentation de l'épaisseur corticale du cortex frontal médian caudale entre V1 et V3, du CCA dans sa portion caudale, du cortex frontal médian rostrale, du cortex frontal supérieur entre V1 et V4. Van Eijndhoven et al. (van Eijndhoven et al., 2016) mettent en évidence une augmentation de l'épaisseur corticale du pôle temporel et du cortex temporal inférieur et médian dans les deux hémisphères et non du cortex temporal supérieur comme dans notre étude. De plus, Pirmia et al. retrouvent également une augmentation de l'épaisseur corticale du CCA entre baseline et rémission (Pirmia et al., 2016). Il s'agit dans leur étude d'un marqueur discriminant entre les répondeurs et les non répondeurs. Dans notre étude, les 12 patients ayant répondu, nous n'avons pas pu répliquer ce résultat. De même, ils retrouvent une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du cortex temporel supérieur dans les deux hémisphères.

Nous ne le retrouvons que pour l'hémisphère gauche avec une tendance pour l'hémisphère droit ($p=0,062$) qui pourrait être expliqué par un manque de puissance. Contrairement, à Pirmia et al., nous mettons en évidence, dans l'hémisphère droit, une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du lobe frontal en particulier le cortex fronto médian (Pirmia et al., 2016). Au regard de ces deux études, en plus de la notre, il semble qu'il existe de manière répétée une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du cortex temporal à l'issue d'une cure d'ECT.

5.1.3 Index microstructuraux des régions d'intérêt

Concernant le DTI, Jorgensen et al (Jorgensen et al., 2015) mettent en évidence, comme dans nos données, une réduction de la diffusivité moyenne statistiquement significative concernant les hippocampes entre l'évaluation initiale et une semaine après la fin de la cure d'ECT. Ils retrouvent, également, une diminution significative de la fraction d'anisotropie concernant les hippocampes, ce qui n'est pas le cas de nos données. Par ailleurs, il existe une augmentation statistiquement significative de la fraction d'anisotropie concernant l'hypothalamus au cours du temps mais une diminution de la diffusivité moyenne durant cette même période. Lyden et al (Lyden et al., 2014) retrouvent une augmentation statistiquement significative de la fraction d'anisotropie et une diminution de la diffusivité moyenne et radiale entre l'évaluation pré ECT et celle à la fin de la cure, concernant les circuits fronto limbique postérieurs (CCA, Forceps Mineurs et faisceau longitudinal supérieur). Nous ne répliquons pas ces résultats dans notre étude.

5.1.4 Connectivité fonctionnelle

En rsMRI, Leavar et al., (Leaver et al., 2016) utilisant une analyse en composant indépendant contrairement à nous, mettent en évidence de modification de la connectivité fonctionnelle à l'issue de la cure d'ECT concernant la partie dorsal du cortex cingulaire antérieur, le cingulaire postérieur, le thalamus médio dorsal, l'hippocampe et le cervelet. De plus, Abbott et al. ont montré que la réponse ECT entraîne une augmentation de l'activité fonctionnelle entre le mode par défaut postérieur et le cortex préfrontal dorso médial et entre le mode par défaut postérieur et le Cortex préfrontal dorso latéral (DLPFC)(Christopher C. Abbott et al., 2013). Dans une autre étude, Abbot et al. (C. C. Abbott et al., 2014) ont mis en évidence que la réponse à l'ECT était associée à une augmentation de l'activité fonctionnelle des hippocampes. De plus, Wei et al., (Wei et al., 2014), ont montré que les ECT modulaient la coordination fonctionnelle inter hémisphérique. Enfin, Perrin et al.(Perrin et al., 2012), ont retrouvé une diminution de la connectivité fonctionnelle à l'issue de la cure d'ECT au niveau du cortex prefrontal dorsolateral gauche. Bien que les structures mises en jeu en connectivité fonctionnelle dans ces études sont similaires aux structures soumises aux modifications fonctionnelles dans notre étude, il paraît difficile de comparer les données car les méthodes utilisées divergent. Cependant nous retrouvons des modifications de la connectivité fonctionnelle intra réseau. Concernant le DMN, il semble exister une diminution de la connectivité au sein du précuneus entre (i) V1 et V3 ; et (ii) V3 et V4. Du fait de la segmentation du précuneus, cette diminution n'est pas retrouvée de manière significative entre V1 et V4. Nos résultats semblent, cependant, concordant avec les données de Mulders et al. (P. C. R. Mulders et al., 2016) qui montrent une décroissance de la connectivité fonctionnelle au sein du précuneus chez les patients répondeurs aux ECT. Parallèlement, il semble exister une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le gyrus fusiforme droit et (i) le précuneus droit entre V1 et V3 ; et (ii) le précuneus global entre V3 et V4. Là encore, nous pensons que du fait de la segmentation du précuneus les résultats ne sont pas

statistiquement significatifs entre V1 et V4. D'autres part, Wang et al. (J. Wang et al., 2018) met en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle intra réseau (CEN) entre l'évaluation pré ECT et la fin de la cure. Nous retrouvons des données similaires avec une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du CEN (entre le gyrus frontal inférieur droit et le cortex frontal median gauche). Ces éléments sont cohérents avec certaines données de la littérature qui mettent en évidence une activité fonctionnelle anormale dans le CEN chez des patients présentant un trouble dépressif (Elderkin-Thompson, Mintz, Haroon, Lavretsky, & Kumar, 2007; Yvette I. Sheline et al., 2006). Au total, nous retrouvons, dans notre étude comme dans la littérature, des modifications de la connectivité fonctionnelle en intra réseau pour le DMN et le CEN. Ces modifications pourraient s'expliquer par une normalisation de l'activité de ces réseaux lors de la réponse aux traitements. Ces modifications pour certaines structures, dans notre étude, semblent débiter précocement. Cependant, n'ayant pas de groupe contrôle nous ne pouvons confirmer cette conclusion.

Wang et al. (J. Wang et al., 2018) retrouvent, également, une augmentation de la connectivité fonctionnelle inter réseaux entre le DMN et le Salience Network entre l'évaluation initiale et la rémission. Or, nous retrouvons une diminution de la connectivité fonctionnelle entre des ROI (hippocampes et CCA dorsal) de ces deux réseaux entre l'évaluation pré traitement et la première ECT efficace sans que cet effet perdure ni ne s'inverse à rémission. Wang et al. (J. Wang et al., 2018), retrouvent également une augmentation entre l'évaluation pré et post ECT de la connectivité fonctionnelle entre (i) le CEN et le dorsal attention network ; (ii) le CEN et le DMN ; et (iii) le Salience Network et le CEN. Nous ne retrouvons pas cette augmentation dans notre échantillon. Cela pourrait s'expliquer par le manque d'effectifs et donc de puissance de notre étude.

Par ailleurs, nous retrouvons une diminution de connectivité fonctionnelle précoce entre l'hippocampe et le noyau caudé. Or, une interaction compétitive entre ces deux structures est

retrouvée lors de processus mnésiques optimum, l'un essayant de prendre le relais de l'autre en cas de défaillance (ex : atteinte du noyau caudé dans la maladie de Huntington) (Müller et al., 2018; Voermans et al., 2004). D'autre part, les interactions entre le cortex cingulaire (partie rostrale de l'aire de Brodman 24) et les gyri para hippocampiques semblent être impliqué pour partie dans les processus mnésiques (Vogt, Finch, & Olson, 1992). Ces données pourraient être une voie explicative des effets secondaires cognitifs. Cependant, vu le peu de données et l'absence d'études répliquées, ces conclusions doivent être prudentes.

Enfin, il existe une diminution de la connectivité fonctionnelle impliquant les hippocampes à V3 et une augmentation de volume et une diminution de MD à V4 de ces structures sans corrélations avec la clinique. Les modifications fonctionnelles n'étant pas maintenues en V4, nous n'avons pas pu faire de corrélation entre les modifications fonctionnelles et volumétriques concernant les hippocampes

5.1.5 Symptômes cognitifs

Enfin, sur le plan cognitif, nos données semblent mettre en évidence une amélioration de la mémoire antérograde mais une altération de la mémoire rétrograde en particulier autobiographique. Les données concernant la mémoire autobiographiques sont cohérentes avec les données de l'équipe de Sackeim (Lisanby et al., 2000; Harold A. Sackeim et al., 2007b). Cependant, nos données concernant la mémoire antérograde sont contradictoire avec la plus part des données de la littératures(Boere, Kamperman, van 't Hoog, van den Broek, & Birkenhäger, 2016; Harold A. Sackeim et al., 2007b; Steif et al., 1986). Cependant, O'Connor et al. met en évidence une dissociation possible entre l'absence d'une atteinte de la mémoire antérograde et l'existence de l'atteinte de la mémoire rétrograde (O'Connor et al., 2003, 2008). De plus, ces résultats peuvent s'expliquer par une altération de la mémoire antérograde

lors d'un trouble dépressif qui tend à s'améliorer à l'issue d'une prise en charge (Fossati, 2018).

5.1.6 Corrélation entre les données cliniques et de neuroimagerie

En accord avec les résultats des études de Tendolkar et al., (Tendolkar et al., 2013), d'Abbot et al. (C. C. Abbott et al., 2014), de Jorgensen et al. (Jorgensen et al., 2015) et de Nordanskog (P. Nordanskog et al., 2014) mais en contraste avec les résultats de Dukart et al. (Dukart et al., 2014) nous ne retrouvons pas de lien entre l'augmentation des volumes hippocampiques à l'issue de la cure et la réponse clinique.

De plus, au regard du nombre de données manquantes dans l'évaluation des symptômes cognitifs nous n'avons pas pu corrélérer ces modifications cliniques avec les modifications structuro fonctionnelles en neuroimagerie.

5.1.7 Synthèse

Nous retrouvons dans notre échantillon une amélioration de l'état clinique des patients après un traitement par ECT avec 100% des patients en rémission. Cette amélioration semble corrélée à la charge totale mais pas au nombre d'ECT. Cette amélioration clinique est associée à une amélioration de la mémoire antérograde mais une altération de la mémoire autobiographique. Les données concernant la mémoire antérograde sont en contradiction avec les données actuelles de la littérature. Par ailleurs, il existe une augmentation des volumes hippocampiques et amygdaliens à rémission. De manière conjointe, il existe une diminution à rémission de la MD concernant l'hippocampe gauche et une tendance concernant le droit sans modification de la FA. Ces données semblent réfuter la thèse d'un œdème à l'origine de l'augmentation des volumes. Cependant, cela soulève la question d'un effet de sclérose sur ces structures. Ceci pourrait être une piste concernant les effets indésirables de la sphère cognitive. Cela d'autant plus, que la question de la neurogénèse chez l'adulte semble sujet à

débat (Sorrells et al., 2018). De plus, la diminution de la MD au niveau des hippocampes ne semble pas corrélée à l'augmentation de volume. Enfin, les modifications précoces de la connectivité fonctionnelle dans le DMN pourraient sous tendre les mécanismes d'action de l'ECT comme nous en faisons l'hypothèse. Cependant, ces données devront être répliquées dans un plus grand échantillon pour espérer augmenter la puissance et maintenir l'effet entre V1 et V4. En cas de modifications de la connectivité fonctionnelle persistant entre V1 et V4, elles devront être corrélées à l'amélioration clinique et à la modification volumétrique, pour conclure de manière robuste que les modifications fonctionnelles précèdent les modifications volumétriques, structurales et surtout cliniques.

5.2 LIMITES

La première limite de notre étude est le faible nombre de patients (12). De plus, du fait de ce faible nombre de patient nous ne pouvons pas prendre en considération les différents clusters d'EDC qui peuvent être identifiés afin de constituer des groupes plus homogènes. Par exemple, Drysdale et al. ont mis en évidence 4 clusters prenant en considération les données à la fois clinique et d'IRM fonctionnelle (Drysdale et al., 2017).

Cette hétérogénéité de l'EDC peut en partie expliquer les résultats hétérogènes de notre étude.

De plus, nous avons pris le parti d'évaluer les patients tel qu'ils se trouvent en situation clinique. En effet, dans notre unité nous maintenons l'association antidépresseur et traitement par ECT. De ce fait, il peut y avoir un biais de l'effet des antidépresseurs concernant les modifications structuro fonctionnelles observées. Pour limiter ce biais, nous n'avons pas modifié la prescription d'antidépresseur au cours de la cure.

5.3 PERSPECTIVES

Dans une revue de la littérature que nous avons réalisé, (Yroni et al., 2017) nous retrouvons une augmentation de la réaction immuno-inflammatoire en aigu au décours immédiat d'une séance d'ECT. Mais à long terme (à l'issue de la cure) les résultats semblent s'inverser. L'ECT semble être à l'origine d'une régulation des déséquilibres immuno-inflammatoires retrouvés dans l'EDC et l'EDC résistant. L'ECT semble avoir un effet neuro protecteur comme le montre l'augmentation des taux de KYNA et des rapports KYNA/KYN et KYNA/3-HK (Guloksuz et al., 2015) et les diminutions des rapports QUIN/KYNA (Schwieler et al., 2016). En effet, en réponse à un stress externe, il existe une réponse inflammatoire qui active IDO et dégrade le TRP en KYN lequel est métabolisé en KYNA et 3-HK lui-même métabolisé en QUIN. Le TRP étant le précurseur de la sérotonine, les taux de sérotonine diminuent. Le 3-HK et QUIN ont une action neuro-toxique sur le système nerveux central alors que le KYNA a une action neuro protectrice (A. H. Miller & Raison, 2016) .

Ces données vont dans le sens des études qui montrent une augmentation du BDNF en post ECT (Bouckaert et al., 2016; Rocha et al., 2016). Cette diminution de l'inflammation et plus généralement, de la normalisation de la réponse immuno-inflammatoire présente dans l'EDC, aboutit à une augmentation du BDNF et à des modifications structuro-fonctionnelles secondaires à l'ECT (Bouckaert et al., 2016; Yroni et al., 2016). En effet, il semble exister un lien entre les modifications cérébrales structuro-fonctionnelles au cours d'EDC et les dysrégulations immuno-inflammatoires. Il existerait une corrélation négative entre les taux de CRPus (Protéine C-réactive, protéine de la phase aiguë de la réaction inflammatoire, synthétisée par le foie sous l'action des cytokines, en particulier la TNF-alpha et les IL-1b et 6) et la réduction de l'épaisseur du cortex préfrontal médial droit dans l'EDC. Cette association négative serait partiellement secondaire à l'augmentation de production de métabolites tel que l'acide Kynurénique (Meier et al., 2016). Il est décrit également une

diminution de la connectivité fonctionnelle corticostriatale (entre le striatum ventral et cortex préfrontal ventromédial) corrélée à une augmentation des taux plasmatiques d'IL-6 et de la CRP (Felger et al., 2015). Parallèlement, Liu et al. retrouvent qu'une élévation des taux de cortisol matinaux chez les patients avec un EDC est corrélée à une altération de l'intégrité de la substance blanche dans les circuits frontaux sous corticaux et frontaux limbiques. Les valeurs de fractions d'anisotropies des faisceaux fronto-occipitaux inférieurs, unciné et la radiation thalamique antérieure sont corrélées négativement aux taux plasmatiques de cortisol matinaux dans le groupe EDC ($p < 0.05$, FWE-corrected) (Liu et al., 2016).

Il semble y avoir un lien entre réponse à l'ECT, les modifications cérébrales structurales fonctionnelles et les modifications immuno-inflammatoires (Meier et al., 2016).

De ce fait, l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP), pourrait nous permettre de mieux comprendre la physiopathologie de l'EDC et par conséquent le ou les mécanismes d'action de l'ECT impliquant les phénomènes d'inflammation cérébrale au niveau du SNC. Aujourd'hui, le développement de nouveaux radiotraceurs permet leur utilisation en TEP et peuvent aider à explorer et quantifier la neuroinflammation chez les patients déprimés. La protéine de translocation (TSPO) est une protéine de 18 kDa qui se situe dans la membrane mitochondriale externe des cellules de la microglie. Sa densité est mesurée par son volume de distribution qui est augmenté lorsque la microglie est activée. La TSPO peut alors être considérée comme un biomarqueur de la neuroinflammation.

Une première étude réalisée par Hannestad et al. en 2013 (Hannestad et al., 2013) utilisant un radiotracer carboné de la TSPO (11-N-(2-méthoxybenzyl)-N-(4-phénoxy-pyridin-3-yl)acétamide - [11C]PBR28) n'a montré aucune augmentation significative de la TSPO chez dix patients en phase aiguë d'un EDC. Cependant, les résultats de cette étude réalisée avec un

faible nombre de patients, hétérogènes sur le plan clinique (scores MADRS compris entre 5 et 30) ne sont pas suffisamment robustes.

Setiawan et al. ont récemment mis en évidence une augmentation significative du volume de distribution de la TSPO dans le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur et au niveau de l'insula dans le cadre d'un EDC (Setiawan et al., 2015) en utilisant un marqueur fluoré ([¹⁸F]FEPPA), chez 20 patients présentant un EDC (vs 20 sujets contrôles)

Ces résultats sont les premiers, à notre connaissance, à suggérer que la neuroinflammation retrouvée dans des régions cérébrales spécifiques serait associée à l'EDC (Setiawan et al., 2015).

Une équipe du Labex IRON, auquel nous appartenons, a récemment démontré la pertinence du [¹⁸F]DPA-714 comme biomarqueur de la neuroinflammation chez l'homme dans plusieurs maladies neurologiques (Arlicot et al., 2012a). Le [¹⁸F]DPA-714 et le [¹⁸F]FEPPA sont deux radiotraceurs de nouvelle génération ciblant TSPO (récepteur microglial surexprimé en cas d'inflammation).

Le [¹⁸F]DPA-714 présente l'avantage d'avoir très étudié chez l'homme mais aussi dans des modèles précliniques, ce qui permet d'avoir un recul sur son utilisation (51 références dans pubmed avec de nombreuses études précliniques mais aussi cliniques dans le cadre de l'étude des maladies neurodégénératives (Arlicot et al., 2012b; Hamelin et al., 2016; Lavisse et al., 2015; Lyoo et al., 2015)). Ce traceur a par ailleurs été choisi par le consortium européen "InMind" (Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases - 7th Framework Programme of the EU - www.uni-muenster.de/InMind) comme le "gold standard" pour l'imagerie de la neuroinflammation en TEP via la TSPO. Le [¹⁸F]DPA-714 nous semble être à l'heure actuelle le traceur à privilégier pour étudier la neuroinflammation en TEP. Nous avons débuté une étude pour quantifier la neuro inflammation dans l'EDC avec ce radio traceur

(étude INFLADEP NCT03314155). Dans cette étude, nous évaluons en plus de la neuroinflammation en TEP ($[^{18}\text{F}]\text{DPA-714}$), les modifications cérébrales structurales et fonctionnelles en IRM multimodale et les modifications des marqueurs biologiques (i.e. inflammation et protéique) chez des patients présentant un EDC non répondeurs au traitement, en comparaison à des patients répondeurs et des sujets sains. L'objectif à terme est de pouvoir évaluer l'évolution de la neuro inflammation à l'issue d'une cure d'ECT chez des patients présentant un trouble dépressif résistant. Une étude longitudinale proche de l'étude ECTIM aurait pour objectif de mettre en évidence les modifications cérébrales structurales et fonctionnelles, les modifications neuro-inflammatoires en TEP et les modifications des marqueurs biologiques (i.e. inflammation et protéique) (étudiées dans le protocole INFLADEP) associées à l'évolution de la symptomatologie dépressive au décours d'un traitement par ECT. Nous évaluerions, en IRMm, les modifications cérébrales au cours de cette thérapie : (i) après la première séance d'ECT (effet à court terme), (ii) après la première séance d'ECT efficace (effet à court terme) et (iii) après rémission (effet à long terme). A rémission, les protéines plasmatiques chez les patients DSR seront également analysées et comparées grâce à des approches de protéomique quantitative afin de caractériser des biomarqueurs protéiques plasmatiques de l'efficacité de l'ECT (Bot et al., 2015; Fabbri et al., 2016; Lamers et al., 2016; Ruland et al., 2016; Shi et al., 2016).

6 Conclusion

Notre recherche met évidence à l'issue d'une cure d'ECT lors d'une DSR (i) une augmentation des volumes hippocampiques et amygdaliens; (ii) une tendance à la diminution de la MD au niveau des hippocampes et (iii) une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre (i) le cortex orbito frontal médian droit (DMN) et le gyrus occipital médian(Visual) et (ii) le gyrus frontal inférieur droit (Pars triangularis(Brodmann 45)) et le cortex frontal median gauche (Executive Control Network R and L). Elle met également en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle à l'issue de la 1^{ère} ECT efficace entre (i) l'hippocampe droit et le cortex cingulaire antérieur dorsal (Broadmann 24) ; (ii) l'hippocampe droit et le noyau caudé gauche et (iii) le vermis cervelet et le precuneus (dDMN). Notre étude confirme les atteintes mnésiques autobiographiques secondaires à une cure d'ECT malgré l'amélioration de la symptomatologie dépressive. Mais, nous mettons en évidence une amélioration de la mémoire antérograde.

Les données issues de cette étude confirment les modifications structurelles et micro structurelles à l'issue d'une cure d'ECT. Cependant, ces données de neuro-imageries issues devront être interprétée au regard des atteintes immuno-inflammatoires présentes dans le trouble dépressif et le trouble dépressif résistant afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de cette technique thérapeutique ainsi que les causes des effets secondaires principaux que sont les troubles mnésiques.

7 Références

Abbott, C. C., Gallegos, P., Rediske, N., Lemke, N. T., & Quinn, D. K. (2014). A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(1), 33–46. <https://doi.org/10.1177/0891988713516542>

Abbott, C. C., Jones, T., Lemke, N. T., Gallegos, P., McClintock, S. M., Mayer, A. R., ... Calhoun, V. D. (2014). Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Translational Psychiatry*, 4, e483. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.124>

Abbott, C. C., Lemke, N. T., Gopal, S., Thoma, R. J., Bustillo, J., Calhoun, V. D., & Turner, J. A. (2013). Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00010>

Albala, A. A., Greden, J. F., Tarika, J., & Carroll, B. J. (1981). Changes in serial dexamethasone suppression tests among unipolar depressive receiving electroconvulsive treatment. *Biological Psychiatry*, 16(6), 551–560.

Alexopoulos, G. S., Murphy, C. F., Gunning-Dixon, F. M., Glatt, C. E., Latoussakis, V., Kelly, R. E., ... Hoptman, M. J. (2009). Serotonin transporter polymorphisms, microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Journal of Affective Disorders*, 119(1-3), 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.004>

ANAES. (1998, January). Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Fédération Française de Psychiatrie , Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

Apéria, B. (1986). Hormone pattern and post-treatment attitudes in patients with major depressive disorder given electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73(3), 271–274.

Apéria, B., Bergman, H., Engelbrektson, K., Thorén, M., & Wetterberg, L. (1985). Effects of electroconvulsive therapy on neuropsychological function and circulating levels of ACTH, cortisol, prolactin, and TSH in patients with major depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72(6), 536–541.

Apéria, B., Thorén, M., Zettergren, M., & Wetterberg, L. (1984). Plasma pattern of adrenocorticotropin and cortisol during electroconvulsive therapy in patients with major depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 70(4), 361–369.

Arlicot, N., Vercouillie, J., Ribeiro, M.-J., Tauber, C., Venel, Y., Baulieu, J.-L., ... Guilloteau, D. (2012a). Initial evaluation in healthy humans of [18F]DPA-714, a potential PET biomarker for neuroinflammation. *Nuclear Medicine and Biology*, 39(4), 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.10.012>

Arlicot, N., Vercouillie, J., Ribeiro, M.-J., Tauber, C., Venel, Y., Baulieu, J.-L., ... Guilloteau, D. (2012b). Initial evaluation in healthy humans of [18F]DPA-714, a potential PET biomarker for neuroinflammation. *Nuclear Medicine and Biology*, 39(4), 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.10.012>

Arlington, V., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.

Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*,

38(1), 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>

Baghai, T. C., & Möller, H.-J. (2008). Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(1), 105–117.

Beall, E. B., Malone, D. A., Dale, R. M., Muzina, D. J., Koenig, K. A., Bhattacharrya, P. K., ... Lowe, M. J. (2012). Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *The Journal of ECT*, *28*(4), 234–241. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31825ebcc7>

Belliard, Merck, Charnallet, Auriacombe, S., Hahn-Barma, Kremin, ... Siegwart. (2008). La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO) : validation et données normatives., 235–255.

Berman, R. M., Prudic, J., Brakemeier, E.-L., Olfson, M., & Sackeim, H. A. (2008). Subjective evaluation of the therapeutic and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimulation*, *1*(1), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.08.005>

Bermingham, R., Carballedo, A., Lisiecka, D., Fagan, A., Morris, D., Fahey, C., ... Frodl, T. (2012). Effect of genetic variant in BICC1 on functional and structural brain changes in depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *37*(13), 2855–2862. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.158>

Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V., ... Scarabino, T. (2005). Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style. *Biological Psychiatry*, *57*(12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.031>

Bluhm, R., Williamson, P., Lanius, R., Théberge, J., Densmore, M., Bartha, R., ... Osuch,

E. (2009). Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(6), 754–761. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02030.x>

Blumberg, H. P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J. H., Gore, J. C., ... Peterson, B. S. (2003). Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1201–1208. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1201>

Boere, E., Kamperman, A. M., van 't Hoog, A. E., van den Broek, W. W., & Birkenhäger, T. K. (2016). Anterograde Amnesia during Electroconvulsive Therapy: A Prospective Pilot-Study in Patients with Major Depressive Disorder. *PloS One*, 11(10), e0165392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165392>

Bolwig, T. G. (2014). Neuroimaging and electroconvulsive therapy: a review. *The Journal of ECT*, 30(2), 138–142. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000140>

Bonicatto, S. C., Dew, M. A., Zaratiegui, R., Lorenzo, L., & Pecina, P. (2001). Adult outpatients with depression: worse quality of life than in other chronic medical diseases in Argentina. *Social Science & Medicine* (1982), 52(6), 911–919.

Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138(1-2), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049>

Bot, M., Chan, M. K., Jansen, R., Lamers, F., Vogelzangs, N., Steiner, J., ... Penninx, B. W. J. H. (2015). Serum proteomic profiling of major depressive disorder. *Translational*

Psychiatry, 5, e599. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.88>

Bouckaert, F., De Winter, F.-L., Emsell, L., Dols, A., Rhebergen, D., Wampers, M., ... Vandembulcke, M. (2015a). Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 40(5), 140322.

Bouckaert, F., De Winter, F.-L., Emsell, L., Dols, A., Rhebergen, D., Wampers, M., ... Vandembulcke, M. (2015b). Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 40(5), 140322.

Bouckaert, F., Dols, A., Emsell, L., De Winter, F.-L., Vansteelandt, K., Claes, L., ... Vandembulcke, M. (2016). Relationship Between Hippocampal Volume, Serum BDNF, and Depression Severity Following Electroconvulsive Therapy in Late-Life Depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2741–2748. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.86>

Brakowski, J., Spinelli, S., Dörig, N., Bosch, O. G., Manoliu, A., Holtforth, M. G., & Seifritz, E. (2017). Resting state brain network function in major depression - Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.04.007>

Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>

Brown, E. C., Clark, D. L., Hassel, S., MacQueen, G., & Ramasubbu, R. (2017).

Thalamocortical connectivity in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 217, 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.004>

Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>

Burgese, D. F., & Bassitt, D. P. (2015). Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 37(1), 27–36. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2014-0031>

Calev, A., Nigal, D., Shapira, B., Tubi, N., Chazan, S., Ben-Yehuda, Y., ... Lerer, B. (1991). Early and long-term effects of electroconvulsive therapy and depression on memory and other cognitive functions. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(9), 526–533.

Carballedo, A., Amico, F., Ugwu, I., Fagan, A. J., Fahey, C., Morris, D., ... Frodl, T. (2012). Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(5), 537–548. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32060>

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurologica Belgica*, 90(4), 207–

217.

Cerletti, U. (1950). Old and new information about electroshock. *The American Journal of Psychiatry*, *107*(2), 87–94.

Chen, F., Madsen, T. M., Wegener, G., & Nyengaard, J. R. (2009a). Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *19*(5), 329–338.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.12.007>

Chen, F., Madsen, T. M., Wegener, G., & Nyengaard, J. R. (2009b). Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *19*(5), 329–338.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.12.007>

Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., Kuang, W., Bi, F., Ai, H., ... Gong, Q. (2017). Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naive major depressive disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *76*, 179–187.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.011>

Christ, M., Michael, N., Hihn, H., Schüttke, A., Konrad, C., Baune, B. T., ... Pfliederer, B. (2008). Auditory processing of sine tones before, during and after ECT in depressed patients by fMRI. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *115*(8), 1199–1211. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0036-5>

Coffey, C. E., Figiel, G. S., Djang, W. T., Cress, M., Saunders, W. B., & Weiner, R. D. (1988). Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biological Psychiatry*, *24*(2), 143–161.

Colchester, A., Kingsley, D., Lasserson, D., Kendall, B., Bello, F., Rush, C., ... Kopelman, M. D. (2001). Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 1: methods and comparative findings across diagnostic groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*(1), 13–22.

Consoli, S. M., & Depression and Organic Diseases Study. (2003). [Depression and associated organic pathologies, a still under-estimated comorbidity. Results of the DIALOGUE study]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*, *32*(1), 10–21.

Cooper, M. A. (1995). Emergent care of lightning and electrical injuries. *Seminars in Neurology*, *15*(3), 268–278. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041032>

Cosgriff, J. P., Abbott, R. M., Oakley-Browne, M. A., & Joyce, P. R. (1990). Cortisol hypersecretion predicts early depressive relapse after recovery with electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, *28*(11), 1007–1010.

Dahnke, R., Ziegler, G., & Gaser, C. (2012). Local Adaptive Segmentation. HBM.

Dannlowski, U., Kugel, H., Grotegerd, D., Redlich, R., Suchy, J., Opel, N., ... Witt, S. H. (2015). NCAN Cross-Disorder Risk Variant Is Associated With Limbic Gray Matter Deficits in Healthy Subjects and Major Depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *40*(11), 2510–2516. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.86>

Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Arolt, V., Heindel, W., ... Suslow, T.

(2007). Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 32(6), 423–429.

Deakin, J. F., Ferrier, I. N., Crow, T. J., Johnstone, E. C., & Lawler, P. (1983). Effects of ECT on pituitary hormone release: relationship to seizure, clinical variables and outcome. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 143, 618–624.

Delgado, P. L. (2006). Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 4, 22–26.

Diehl, D. J., Keshavan, M. S., Kanal, E., Nebes, R. D., Nichols, T. E., & Gillen, J. S. (1994). Post-ECT increases in MRI regional T2 relaxation times and their relationship to cognitive side effects: a pilot study. *Psychiatry Research*, 54(2), 177–184.

Donahue, A. B. (2000). Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *The Journal of ECT*, 16(2), 133–143.

Dored, G., Stefansson, S., d'Elia, G., Kågedal, B., Karlberg, E., & Ekman, R. (1990). Corticotropin, cortisol and beta-endorphin responses to the human corticotropin-releasing hormone during melancholia and after unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82(3), 204–209.

Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., ... Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, 23(1), 28–38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>

Dukart, J., Regen, F., Kherif, F., Colla, M., Bajbouj, M., Heuser, I., ... Draganski, B. (2014a). Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic

outcome in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(3), 1156–1161.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1321399111>

Dukart, J., Regen, F., Kherif, F., Colla, M., Bajbouj, M., Heuser, I., ... Draganski, B. (2014b). Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(3), 1156–1161.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1321399111>

Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, H. B., Lee, B. H., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 513–520.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.513>

Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2007). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22(2), 261–270.

Fabbri, C., Hosak, L., Mössner, R., Giegling, I., Mandelli, L., Bellivier, F., ... Serretti, A. (2016). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1–24.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1208843>

Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Cohen, J. D., ...

Sheline, Y. I. (2008). Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biological Psychiatry*, 63(4), 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.012>

Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649–659.

Felger, J. C., Li, Z., Haroon, E., Woolwine, B. J., Jung, M. Y., Hu, X., & Miller, A. H. (2015). Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.168>

Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., ... Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355.

Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S69–S84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>

Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683–695. <https://doi.org/10.1002/hbm.20426>

Florkowski, C. M., Crozier, I. G., Nightingale, S., Evans, M. J., Ellis, M. J., Joyce, P., & Donald, R. A. (1996). Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clinical Endocrinology*, 44(2), 163–168.

Fluitman, S. B. A. H. A., Heijnen, C. J., Denys, D. A. J. P., Nolen, W. A., Balk, F. J., & Westenberg, H. G. M. (2011). Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *131*(1-3), 388–392. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.035>

Fossati, P. (2018). Is major depression a cognitive disorder? *Revue Neurologique*, *174*(4), 212–215. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.365>

Fraser, L. M., O'Carroll, R. E., & Ebmeier, K. P. (2008). The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review. *The Journal of ECT*, *24*(1), 10–17. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181616c26>

Frodl, T. S., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Scupin, I., ... Meisenzahl, E. M. (2008). Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Archives of General Psychiatry*, *65*(10), 1156–1165. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1156>

Fu, C. H. Y., Mourao-Miranda, J., Costafreda, S. G., Khanna, A., Marquand, A. F., Williams, S. C. R., & Brammer, M. J. (2008). Pattern classification of sad facial processing: toward the development of neurobiological markers in depression. *Biological Psychiatry*, *63*(7), 656–662. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.020>

Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N., Subbakrishna, D. K., Praveen, J., & Reddy, A. K. (1993). Twice versus thrice weekly ECT in melancholia: a double-blind prospective comparison. *Journal of Affective Disorders*, *27*(4), 273–278.

Gaser, C., & Dahnke, R. (2016). *CAT- A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data*. HBM.

Gilboa, A., Winocur, G., Rosenbaum, R. S., Poreh, A., Gao, F., Black, S. E., ... Moscovitch, M. (2006). Hippocampal contributions to recollection in retrograde and anterograde amnesia. *Hippocampus*, *16*(11), 966–980. <https://doi.org/10.1002/hipo.20226>

Girish, K., Jayakumar, P. N., Murali, N., Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N., & Subbakrishna, D. K. (2001). Ect and t(2) relaxometry: a static walter proton magnetic resonance imaging study. *Indian Journal of Psychiatry*, *43*(1), 22–24.

Guloksuz, S., Arts, B., Walter, S., Drukker, M., Rodriguez, L., Myint, A.-M., ... Rutten, B. P. F. (2015). The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, *48*, 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.029>

Hamelin, L., Lagarde, J., Dorothée, G., Leroy, C., Labit, M., Comley, R. A., ... Clinical IMABio3 team. (2016). Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(Pt 4), 1252–1264. <https://doi.org/10.1093/brain/aww017>

Han, K.-M., Won, E., Kang, J., Choi, S., Kim, A., Lee, M.-S., ... Ham, B.-J. (2017). TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) affects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *93*, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.05.010>

Hannestad, J., DellaGioia, N., Gallezot, J.-D., Lim, K., Nabulsi, N., Esterlis, I., ... Carson, R. E. (2013). The neuroinflammation marker translocator protein is not elevated in individuals with mild-to-moderate depression: a [¹¹C]PBR28 PET study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *33*, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.06.010>

Haq, A. U., Sitzmann, A. F., Goldman, M. L., Maixner, D. F., & Mickey, B. J. (2015). Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(10), 1374–1384. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09528>

Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62(2), 146–152. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.146>

Heinz, A., Smolka, M. N., Braus, D. F., Wrase, J., Beck, A., Flor, H., ... Weinberger, D. R. (2007). Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation. *Biological Psychiatry*, 61(8), 1011–1014. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.019>

Hestad, K. A., Tønseth, S., Støen, C. D., Ueland, T., & Aukrust, P. (2003). Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 19(4), 183–188.

Hodges, J. R., Jones, M., Elithorn, A., & Bridges, P. (1964). EFFECT OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY ON PLASMA CORTISOL-LEVELS. *Nature*, 204, 754–756.

Holma, K. M., Holma, I. A. K., Melartin, T. K., Rytsälä, H. J., & Isometsä, E. T. (2008). Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 196–205.

Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression.

Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 23(5), 477–501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)

Holtzmann, J., Richieri, R., Saba, G., Allaïli, N., Bation, R., Moliere, F., ... Haffen, E. (2016). [How to define treatment-resistant depression?]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*, 45(3), 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.002>

Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2010). Brain stimulation in psychiatry and its effects on cognition. *Nature Reviews. Neurology*, 6(5), 267–275. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.30>

Husain, S. S., Kevan, I. M., Linnell, R., & Scott, A. I. F. (2004). Electroconvulsive therapy in depressive illness that has not responded to drug treatment. *Journal of Affective Disorders*, 83(2-3), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.05.006>

Inkster, B., Nichols, T. E., Saemann, P. G., Auer, D. P., Holsboer, F., Muglia, P., & Matthews, P. M. (2009). Association of GSK3beta polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), 721–728. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.70>

IsHak, W. W., Greenberg, J. M., Balayan, K., Kapitanski, N., Jeffrey, J., Fathy, H., ... Rapaport, M. H. (2011). Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 19(5), 229–239. <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.614099>

IsHak, W. W., Mirocha, J., James, D., Tobia, G., Vilhauer, J., Fakhry, H., ... Cohen, R. M. (2015). Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of

treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(1), 51–60.
<https://doi.org/10.1111/acps.12301>

Janakiramaiah, N., Motreja, S., Gangadhar, B. N., Subbakrishna, D. K., & Parameshwara, G. (1998). Once vs. three times weekly ECT in melancholia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(4), 316–320.

Järventausta, K., Sorri, A., Kampman, O., Björkqvist, M., Tuohimaa, K., Hämäläinen, M., ... Lehtimäki, K. (2017). Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 87–92. <https://doi.org/10.1111/acps.12665>

Jiang, J., Zhao, Y.-J., Hu, X.-Y., Du, M.-Y., Chen, Z.-Q., Wu, M., ... Gong, Q.-Y. (2017). Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 42(3), 150–163.

Jiang, R., Abbott, C. C., Jiang, T., Du, Y., Espinoza, R., Narr, K. L., ... Calhoun, V. D. (2017). SMRI Biomarkers Predict Electroconvulsive Treatment Outcomes: Accuracy with Independent Data Sets. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.165>

Jorgensen, A., Magnusson, P., Hanson, L. G., Kirkegaard, T., Benveniste, H., Lee, H., ... Jorgensen, M. B. (2015). Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.12462>

Joshi, S. H., Espinoza, R. T., Pirnia, T., Shi, J., Wang, Y., Ayers, B., ... Narr, K. L. (2015a).

Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biological Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.029>

Joshi, S. H., Espinoza, R. T., Pirnia, T., Shi, J., Wang, Y., Ayers, B., ... Narr, K. L. (2015b). Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biological Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.029>

Joshi, S. H., Espinoza, R. T., Pirnia, T., Shi, J., Wang, Y., Ayers, B., ... Narr, K. L. (2016). Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 79(4), 282–292.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.029>

Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603–611.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>

Kargar, M., Yousefi, A., Mojtahedzadeh, M., Akhondzadeh, S., Artounian, V., Abdollahi, A., ... Ghaeli, P. (2014). Effects of celecoxib on inflammatory markers in bipolar patients undergoing electroconvulsive therapy: a placebo-controlled, double-blind, randomised study. *Swiss Medical Weekly*, 144, w13880. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13880>

Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological Psychiatry*, 58(6), 495–503.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.035>

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>

Kessler, R. C., Zhao, S., Blazer, D. G., & Swartz, M. (1997). Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *Journal of Affective Disorders*, *45*(1-2), 19–30.

Kim, D. H., Payne, M. E., Levy, R. M., MacFall, J. R., & Steffens, D. C. (2002). APOE genotype and hippocampal volume change in geriatric depression. *Biological Psychiatry*, *51*(5), 426–429.

Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *201*(2), 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>

Koolschijn, P. C. M. P., van Haren, N. E. M., Lensvelt-Mulders, G. J. L. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, *30*(11), 3719–3735. <https://doi.org/10.1002/hbm.20801>

Kopelman, M. D., Lasserson, D., Kingsley, D., Bello, F., Rush, C., Stanhope, N., ... Colchester, A. (2001). Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 2: correlations with anterograde memory and executive tests in 40 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*(1), 23–28.

Kopelman, M. D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1997). Temporal and spatial context

memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, 35(12), 1533–1545.

Korgaonkar, M. S., Williams, L. M., Song, Y. J., Usherwood, T., & Grieve, S. M. (2014). Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(4), 321–328. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.140376>

Kronfol, Z., Hamdan-Allen, G., Goel, K., & Hill, E. M. (1991). Effects of single and repeated electroconvulsive therapy sessions on plasma ACTH, prolactin, growth hormone and cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 16(4), 345–352.

Kronfol, Z., Lemay, L., Nair, M., & Kluger, M. (1990). Electroconvulsive Therapy Increases Plasma Levels of Interleukin-6a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 594(1), 463–465. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb40529.x>

Kunigiri, G., Jayakumar, P. N., Janakiramaiah, N., & Gangadhar, B. N. (2007). MRI T(2) relaxometry of brain regions and cognitive dysfunction following electroconvulsive therapy. *Indian Journal of Psychiatry*, 49(3), 195–199. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.37321>

Kunugi, H., Ida, I., Owashi, T., Kimura, M., Inoue, Y., Nakagawa, S., ... Mikuni, M. (2006). Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(1), 212–220. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300868>

Lamers, F., Bot, M., Jansen, R., Chan, M. K., Cooper, J. D., Bahn, S., & Penninx, B. W. J. H. (2016). Serum proteomic profiles of depressive subtypes. *Translational Psychiatry*, 6(7), e851. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.115>

Lanzenberger, R., Baldinger, P., Hahn, A., Ungersboeck, J., Mitterhauser, M., Winkler, D., ... Frey, R. (2013). Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Molecular Psychiatry*, 18(1), 93–100. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.93>

Lavisse, S., García-Lorenzo, D., Peyronneau, M.-A., Bodini, B., Thiriez, C., Kuhnast, B., ... Bottlaender, M. (2015). Optimized Quantification of Translocator Protein Radioligand ¹⁸F-DPA-714 Uptake in the Brain of Genotyped Healthy Volunteers. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 56(7), 1048–1054. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156083>

Leaver, A. M., Espinoza, R., Pirnia, T., Joshi, S. H., Woods, R. P., & Narr, K. L. (2016). Modulation of intrinsic brain activity by electroconvulsive therapy in major depression. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(1), 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.09.001>

Legendre, S. A., Stern, R. A., Solomon, D. A., Furman, M. J., & Smith, K. E. (2003). The influence of cognitive reserve on memory following electroconvulsive therapy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 333–339.

Lehtimäki, K., Keränen, T., Huuhka, M., Palmio, J., Hurme, M., Leinonen, E., & Peltola, J. (2008). Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *The Journal of ECT*, 24(1), 88–91. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181571abb>

Lekwauwa, R. E., McQuoid, D. R., & Steffens, D. C. (2005a). Hippocampal volume as a predictor of short-term ECT outcomes in older patients with depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(10), 910–913. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.10.910>

Lekwauwa, R. E., McQuoid, D. R., & Steffens, D. C. (2005b). Hippocampal volume as a predictor of short-term ECT outcomes in older patients with depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(10), 910–913. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.10.910>

Lekwauwa, R., McQuoid, D., & Steffens, D. C. (2006). Hippocampal volume is associated with physician-reported acute cognitive deficits after electroconvulsive therapy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19(1), 21–25. <https://doi.org/10.1177/0891988705284724>

Lépine, J.-P., Gasquet, I., Kovess, V., Arbabzadeh-Bouchez, S., Nègre-Pagès, L., Nachbaur, G., & Gaudin, A.-F. (2005). Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*, 31(2), 182–194. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82385-1](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82385-1)

Lerer, B., Shapira, B., Calev, A., Tubi, N., Drexler, H., Kindler, S., ... Schwartz, J. E. (1995). Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three-times-weekly ECT. *The American Journal of Psychiatry*, 152(4), 564–570.

Lisanby, S. H., Maddox, J. H., Prudic, J., Devanand, D. P., & Sackeim, H. A. (2000). The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry*, 57(6), 581–590.

Little, A. (2009). Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*, *80*(2), 167–172.

Liu, X., Watanabe, K., Kakeda, S., Yoshimura, R., Abe, O., Ide, S., ... Korogi, Y. (2016). Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *208*(6), 585–590. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.155689>

Loo, C. (2010). ECT in the 21st century: optimizing treatment: state of the art in the 21st century. *The Journal of ECT*, *26*(3), 157. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181efa1c4>

Lui, S., Wu, Q., Qiu, L., Yang, X., Kuang, W., Chan, R. C. K., ... Gong, Q. (2011). Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(6), 642–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10101419>

Lyden, H., Espinoza, R. T., Pirnia, T., Clark, K., Joshi, S. H., Leaver, A. M., ... Narr, K. L. (2014). Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Translational Psychiatry*, *4*, e380. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.21>

Lyyo, C. H., Ikawa, M., Liow, J.-S., Zoghbi, S. S., Morse, C. L., Pike, V. W., ... Kreisl, W. C. (2015). Cerebellum Can Serve As a Pseudo-Reference Region in Alzheimer Disease to Detect Neuroinflammation Measured with PET Radioligand Binding to Translocator Protein. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *56*(5), 701–706. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.146027>

MacQueen, G., Parkin, C., Marriott, M., Bégin, H., & Hasey, G. (2007). The long-term

impact of treatment with electroconvulsive therapy on discrete memory systems in patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 32(4), 241–249.

Madsen, T. M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T. G., Lindvall, O., & Tingström, A. (2000). Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 47(12), 1043–1049.

Markianos, M., Hatzimanolis, J., & Lykouras, L. (2002). Relationship between prolactin responses to ECT and dopaminergic and serotonergic responsivity in depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(4), 166–171. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0377-2>

Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65(1), 193–207. <https://doi.org/10.1093/bmb/65.1.193>

McElhiney, MC.; Moody, BJ.; Sackeim, HA. (2001). *Manual for Administration and Scoring the Columbia University Autobiographical Memory Interview—Short Form, Version 3*. New York: New York State Psychiatric Institute.

McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(1), 41–54.

Meeter, M., Murre, J. M. J., Janssen, S. M. J., Birkenhager, T., & van den Broek, W. W. (2011). Retrograde amnesia after electroconvulsive therapy: a temporary effect? *Journal*

of Affective Disorders, 132(1-2), 216–222. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.026>

Meier, T. B., Drevets, W. C., Wurfel, B. E., Ford, B. N., Morris, H. M., Victor, T. A., ... Savitz, J. (2016). Relationship between neurotoxic kynurenine metabolites and reductions in right medial prefrontal cortical thickness in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.11.003>

Miller, A. H. (2009). Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(2), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.08.006>

Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>

Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81–97.

Mulders, P. C. R., van Eijndhoven, P. F. P., Pluijmen, J., Schene, A. H., Tendolkar, I., & Beckmann, C. F. (2016). Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, 205, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.059>

Mulders, P. C., van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., Beckmann, C. F., & Tendolkar, I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 56, 330–344.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>

Müller, N. C. J., Konrad, B. N., Kohn, N., Muñoz-López, M., Czisch, M., Fernández, G., & Dresler, M. (2018). Hippocampal-caudate nucleus interactions support exceptional memory performance. *Brain Structure & Function*, 223(3), 1379–1389. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1556-2>

Nordanskog, P., Dahlstrand, U., Larsson, M. R., Larsson, E.-M., Knutsson, L., & Johanson, A. (2010). Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *The Journal of ECT*, 26(1), 62–67. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181a95da8>

Nordanskog, P., Larsson, M. R., Larsson, E.-M., & Johanson, A. (2014). Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(4), 303–311. <https://doi.org/10.1111/acps.12150>

O'Connor, M., Brenninkmeyer, C., Morgan, A., Bloomingdale, K., Thall, M., Vasile, R., & Leone, A. P. (2003). Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 16(2), 118–127.

O'Connor, M., Lebowitz, B. K., Ly, J., Panizzon, M. S., Elkin-Frankston, S., Dey, S., ... Pearlman, C. (2008). A dissociation between anterograde and retrograde amnesia after treatment with electroconvulsive therapy: a naturalistic investigation. *The Journal of ECT*, 24(2), 146–151. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318158792f>

Oltedal, L., Bartsch, H., Sørhaug, O. J. E., Kessler, U., Abbott, C., Dols, A., ... Oedegaard, K. J. (2017). The Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC): Establishing a multi-site investigation of the neural mechanisms underlying response to electroconvulsive therapy. *NeuroImage. Clinical*, *14*, 422–432. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.009>

Ota, M., Noda, T., Sato, N., Okazaki, M., Ishikawa, M., Hattori, K., ... Kunugi, H. (2015). Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *186*, 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.051>

Oudega, M. L., Dols, A., Adelerhof, I., Rozing, M., Wattjes, M. P., Comijs, H. C., ... van Exel, E. (2015). Contribution of white matter hyperintensities, medial temporal lobe atrophy and cortical atrophy on outcome, seven to twelve years after ECT in severely depressed geriatric patients. *Journal of Affective Disorders*, *185*, 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.011>

Oudega, M. L., van Exel, E., Stek, M. L., Wattjes, M. P., van der Flier, W. M., Comijs, H. C., ... van den Heuvel, O. A. (2014). The structure of the geriatric depressed brain and response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, *222*(1-2), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.03.002>

Oudega, M. L., van Exel, E., Wattjes, M. P., Comijs, H. C., Scheltens, P., Barkhof, F., ... Stek, M. L. (2014). White matter hyperintensities and cognitive impairment during electroconvulsive therapy in severely depressed elderly patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *22*(2), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.08.002>

Papakostas, G. I., Petersen, T., Mahal, Y., Mischoulon, D., Nierenberg, A. A., & Fava, M. (2004). Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the

literature. *General Hospital Psychiatry*, 26(1), 13–17.

Papakostas, Y., Fink, M., Lee, J., Irwin, P., & Johnson, L. (1981). Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome with ECT. *Psychiatry Research*, 4(1), 55–64.

Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., & Gong, Q. (2016). Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients. *Journal of Affective Disorders*, 199, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.001>

Péran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., ... Sabatini, U. (2010). Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(11), 3423–3433. <https://doi.org/10.1093/brain/awq212>

Perrin, J. S., Merz, S., Bennett, D. M., Currie, J., Steele, D. J., Reid, I. C., & Schwarzbauer, C. (2012). Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(14), 5464–5468. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117206109>

Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 829, 833–857. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.65>

Pinheiro, J., Bates, D., DebRoy, S., Sarkar, D., & R Core Team. (2017). nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models.

Pirnia, T., Joshi, S. H., Leaver, A. M., Vasavada, M., Njau, S., Woods, R. P., ... Narr, K. L. (2016). Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Translational Psychiatry*, 6(6), e832. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.102>

Poulet, E., & Szekely, D. (2012a). *L'électroconvulsivothérapie: de l'historique à la pratique clinique: principes et applications*. Groupe de Boeck. Retrieved from [http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=4cWPau_DsicC&oi=fnd&pg=PR2&dq=Szekely+et+Poulet+\(2012\)+L%27%C3%A9lectroconvulsivoth%C3%A9rapie++De+l%27historique+%C3%A0+la+pratique+clinique++principes+et+applications.+Solal+Editeurs&ots=yVGDdS7SKC&sig=fQ43ucO3PcV7RMZ67rSpqGjRq7c](http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=4cWPau_DsicC&oi=fnd&pg=PR2&dq=Szekely+et+Poulet+(2012)+L%27%C3%A9lectroconvulsivoth%C3%A9rapie++De+l%27historique+%C3%A0+la+pratique+clinique++principes+et+applications.+Solal+Editeurs&ots=yVGDdS7SKC&sig=fQ43ucO3PcV7RMZ67rSpqGjRq7c)

Poulet, E., & Szekely, D. (2012b). *L'électroconvulsivothérapie: de l'historique à la pratique clinique: principes et applications*. Groupe de Boeck. Retrieved from [http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=4cWPau_DsicC&oi=fnd&pg=PR2&dq=Szekely+et+Poulet+\(2012\)+L%27%C3%A9lectroconvulsivoth%C3%A9rapie++De+l%27historique+%C3%A0+la+pratique+clinique++principes+et+applications.+Solal+Editeurs&ots=yVGDdS7SKC&sig=fQ43ucO3PcV7RMZ67rSpqGjRq7c](http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=4cWPau_DsicC&oi=fnd&pg=PR2&dq=Szekely+et+Poulet+(2012)+L%27%C3%A9lectroconvulsivoth%C3%A9rapie++De+l%27historique+%C3%A0+la+pratique+clinique++principes+et+applications.+Solal+Editeurs&ots=yVGDdS7SKC&sig=fQ43ucO3PcV7RMZ67rSpqGjRq7c)

Qiu, A., Taylor, W. D., Zhao, Z., MacFall, J. R., Miller, M. I., Key, C. R., ... Krishnan, K. R. R. (2009). APOE related hippocampal shape alteration in geriatric depression. *NeuroImage*, 44(3), 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.010>

Rabheru, K., & Persad, E. (1997). A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 42(5), 476–484.

Raison, C. L., Borisov, A. S., Majer, M., Drake, D. F., Pagnoni, G., Woolwine, B. J., ...

Miller, A. H. (2009). Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological Psychiatry*, 65(4), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.010>

R Core Team. (2017). R: A Language and Environment for Statistical Computing.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276.

Reuter, M., & Fischl, B. (2011). Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *NeuroImage*, 57(1), 19–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.076>

Reuter, M., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. *NeuroImage*, 53(4), 1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>

Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), 1402–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>

Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A.-C., Chang, C., Chakravarty, M. M., Banaschewski, T., ... IMAGEN consortium. (2015). BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6240), 1241–1244. <https://doi.org/10.1126/science.1255905>

Rocha, R. B., Dondossola, E. R., Grande, A. J., Colonetti, T., Ceretta, L. B., Passos, I. C., ... da Rosa, M. I. (2016). Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *Journal of Psychiatric Research*,

83, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.004>

Rotter, A., Biermann, T., Stark, C., Decker, A., Demling, J., Zimmermann, R., ... Henkel, A. (2013). Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *The Journal of ECT*, 29(3), 162–169. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182843942>

Rudorfer, M., Henry, M., & Sackeim, H. (2003). *Electroconvulsive therapy*. In: *Psychiatry Therapeutics*, (John Wiley & Sons.). A. Tasman, J. Kay, and J.A. Lieberman.

Rudorfer, M. V., Risby, E. D., Osman, O. T., Gold, P. W., & Potter, W. Z. (1991). Hypothalamic--pituitary--adrenal axis and monoamine transmitter activity in depression: a pilot study of central and peripheral effects of electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 29(3), 253–264.

Ruland, T., Chan, M. K., Stocki, P., Grosse, L., Rothermundt, M., Cooper, J. D., ... Bahn, S. (2016). Molecular serum signature of treatment resistant depression. *Psychopharmacology*, 233(15-16), 3051–3059. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4348-0>

Rush, A. J., Thase, M. E., & Dubé, S. (2003). Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 743–753.

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

Rush, G., O'Donovan, A., Nagle, L., Conway, C., McCrohan, A., O'Farrelly, C., ... Malone,

K. M. (2016). Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, 205, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.035>

Sackeim, H. A. (1999). The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *The Journal of ECT*, 15(1), 5–26.

Sackeim, H. A., Dillingham, E. M., Prudic, J., Cooper, T., McCall, W. V., Rosenquist, P., ... 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. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.75>

Sackeim, H. A., Long, J., Lubner, B., Moeller, J. R., Prohovnik, I., Devanand, D. P., & Nobler, M. S. (1994). Physical properties and quantification of the ECT stimulus: I. Basic principles. *Convulsive Therapy*, 10(2), 93–123.

Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W., & Olfson, M. (2007a). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(1), 244–254. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301180>

Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W., & Olfson, M. (2007b). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(1), 244–254. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301180>

Saijo, T., Takano, A., Suhara, T., Arakawa, R., Okumura, M., Ichimiya, T., ... Okubo, Y. (2010a). Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT_{1A} receptor binding in patients

with depression: a PET study with [11C]WAY 100635. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 13(6), 785–791.
<https://doi.org/10.1017/S1461145709991209>

Saijo, T., Takano, A., Suhara, T., Arakawa, R., Okumura, M., Ichimiya, T., ... Okubo, Y. (2010b). Electroconvulsive therapy decreases dopamine D₂receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [11C]FLB 457. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(6), 793–799. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04746blu>

Sartorius, N. (2001). The economic and social burden of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 15, 8–11.

Schildkraut, J. J. (1967). The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *International Journal of Psychiatry*, 4(3), 203–217.

Schildkraut, J. J., Schanberg, S. M., Breese, G. R., & Kopin, I. J. (1967). Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: a possible mechanism of action. *The American Journal of Psychiatry*, 124(5), 600–608.
<https://doi.org/10.1176/ajp.124.5.600>

Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.007>

Schwieler, L., Samuelsson, M., Frye, M. A., Bhat, M., Schuppe-Koistinen, I., Jungholm, O., ... Erhardt, S. (2016). Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *Journal of*

Neuroinflammation, 13(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0517-7>

Scott, A. I., Douglas, R. H., Whitfield, A., & Kendell, R. E. (1990). Time course of cerebra; magnetic resonance changes after electroconvulsive therapy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 156, 551–553.

Scott, B. W., Wojtowicz, J. M., & Burnham, W. M. (2000). Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Experimental Neurology*, 165(2), 231–236. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7458>

Servais, S., Anseau, M., Mikolajczak, G., & Desseilles, M. (2008). [The electroconvulsive therapy in 2008]. *Revue Médicale De Liège*, 63(5-6), 404–410.

Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., ... Meyer, J. H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 268–275. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427>

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., ... Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*, 60(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.019>

Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(9), 3908–3913.

Shimamura, A. P., Janowsky, J. S., & Squire, L. R. (1990). Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients.

Neuropsychologia, 28(8), 803–813.

Shi, T., Song, E., Nie, S., Rodland, K. D., Liu, T., Qian, W.-J., & Smith, R. D. (2016). Advances in targeted proteomics and applications to biomedical research. *Proteomics*, 16(15-16), 2160–2182. <https://doi.org/10.1002/pmic.201500449>

Shoqeirat, M. A., & Mayes, A. R. (1991). Disproportionate incidental spatial-memory and recall deficits in amnesia. *Neuropsychologia*, 29(8), 749–769.

Shu, H., Yuan, Y., Xie, C., Bai, F., You, J., Li, L., ... Zhang, Z. (2014). Imbalanced hippocampal functional networks associated with remitted geriatric depression and apolipoprotein E ϵ 4 allele in nondemented elderly: a preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 164, 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.048>

Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., ... Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 555(7696), 377–381. <https://doi.org/10.1038/nature25975>

Srivastava, S., Bhatia, M. S., Bhargava, S. K., Kumari, R., & Chandra, S. (2016). A Diffusion Tensor Imaging Study Using a Voxel-Based Analysis, Region-of-Interest Method to Analyze White Matter Abnormalities in First-Episode, Treatment-Naïve Major Depressive Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(2), 131–137. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15050120>

Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press.

Steif, B. L., Sackeim, H. A., Portnoy, S., Decina, P., & Malitz, S. (1986). Effects of

depression and ECT on anterograde memory. *Biological Psychiatry*, 21(10), 921–930.

Stone, V. E., Baron-Cohen, S., Calder, A., Keane, J., & Young, A. (2003). Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia*, 41(2), 209–220.

Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A. W., Travis, M. J., ... Phillips, M. L. (2005). A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 57(3), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.028>

Szabo, K., Hirsch, J. G., Krause, M., Ende, G., Henn, F. A., Sartorius, A., & Gass, A. (2007). Diffusion weighted MRI in the early phase after electroconvulsive therapy. *Neurological Research*, 29(3), 256–259. <https://doi.org/10.1179/174313206X153842>

Taylor, S. (2007). Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *Southern Medical Journal*, 100(5), 494–498. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318038fce0>

Taylor, W. D., Benjamin, S., McQuoid, D. R., Payne, M. E., Krishnan, R. R., MacFall, J. R., & Ashley-Koch, A. (2012). AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Research*, 202(2), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.03.007>

Ten Doerschate, F., van Eijndhoven, P., Tendolkar, I., van Wingen, G. A., & van Waarde, J. A. (2014). Pre-treatment amygdala volume predicts electroconvulsive therapy response. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 169. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00169>

Tendolkar, I., van Beek, M., van Oostrom, I., Mulder, M., Janzing, J., Voshaar, R. O., & van Eijndhoven, P. (2013). Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Research, 214*(3), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.09.004>

Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry, 58 Suppl 13*, 23–29.

Tirmizi, O., Raza, A., Trevino, K., & Husain, M. M. (2012). Electroconvulsive therapy: How modern techniques improve patient outcomes: Refinements have decreased memory loss, other adverse effects while retaining efficacy: Refinements have decreased memory loss, other adverse effects while retaining efficacy. *Current Psychiatry, 11*(10), 24–46.

Trivedi, M. H. (2009). Tools and strategies for ongoing assessment of depression: a measurement-based approach to remission. *The Journal of Clinical Psychiatry, 70 Suppl 6*, 26–31. <https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.04>

Uher, R. (2009). The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework. *Molecular Psychiatry, 14*(12), 1072–1082. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.85>

UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet, 361*(9360), 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam,

S. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Solal. Retrieved from <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/26018>

van Diermen, L., van den Aemele, S., Kamperman, A. M., Sabbe, B. C. G., Vermeulen, T., Schrijvers, D., & Birkenhäger, T. K. (2018). Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 212(2), 71–80. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.28>

van Eijndhoven, P., Mulders, P., Kwekkeboom, L., van Oostrom, I., van Beek, M., Janzing, J., ... Tendolkar, I. (2016). Bilateral ECT induces bilateral increases in regional cortical thickness. *Translational Psychiatry*, 6(8), e874. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.139>

van Waarde, J. A., Scholte, H. S., van Oudheusden, L. J. B., Verwey, B., Denys, D., & van Wingen, G. A. (2015). A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Molecular Psychiatry*, 20(5), 609–614. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.78>

Varma, S. L., Trivedi, J. K., Anand, M., Gulam, R., & Lal, N. (1989). Post dexamethasone plasma cortisol levels in depressives treated with imipramine and electroconvulsive therapy. *Indian Journal of Psychiatry*, 31(1), 78–82.

Voermans, N. C., Petersson, K. M., Daudey, L., Weber, B., Van Spaendonck, K. P., Kremer, H. P. H., & Fernández, G. (2004). Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron*, 43(3), 427–435. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.009>

Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 2(6), 435–443.

Wade, B. S. C., Joshi, S. H., Njau, S., Leaver, A. M., Vasavada, M., Woods, R. P., ... Narr, K. L. (2016). Effect of Electroconvulsive Therapy on Striatal Morphometry in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(10), 2481–2491. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.48>

Wang, J., Wei, Q., Wang, L., Zhang, H., Bai, T., Cheng, L., ... Wang, K. (2018). Functional reorganization of intra- and internetwork connectivity in major depressive disorder after electroconvulsive therapy. *Human Brain Mapping*, 39(3), 1403–1411. <https://doi.org/10.1002/hbm.23928>

Wang, L., Hermens, D. F., Hickie, I. B., & Lagopoulos, J. (2012). A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 142(1-3), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.013>

Wang, P. S., Simon, G., & Kessler, R. C. (2003). The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12(1), 22–33.

Wang, W., Zhao, Y., Hu, X., Huang, X., Kuang, W., Lui, S., ... Gong, Q. (2017). Conjoint and dissociated structural and functional abnormalities in first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: a multimodal meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 10401. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08944-5>

Wang, Z., Yuan, Y., Bai, F., You, J., Li, L., & Zhang, Z. (2012). Abnormal default-mode network in angiotensin converting enzyme D allele carriers with remitted geriatric depression. *Behavioural Brain Research*, *230*(2), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.011>

Wei, Q., Tian, Y., Yu, Y., Zhang, F., Hu, X., Dong, Y., ... Wang, K. (2014). Modulation of interhemispheric functional coordination in electroconvulsive therapy for depression. *Translational Psychiatry*, *4*, e453. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.101>

Wennström, M., Hellsten, J., & Tingström, A. (2004). Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biological Psychiatry*, *55*(5), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.011>

Werstiuk, E. S., Coote, M., Griffith, L., Shannon, H., & Steiner, M. (1996). Effects of electroconvulsive therapy on peripheral adrenoceptors, plasma, noradrenaline, MHPG and cortisol in depressed patients. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *169*(6), 758–765.

Widerlöv, E., Ekman, R., Jensen, L., Borglund, L., & Nyman, K. (1989). Arginine vasopressin, but not corticotropin releasing factor, is a potent stimulator of adrenocorticotrophic hormone following electroconvulsive treatment. *Journal of Neural Transmission*, *75*(2), 101–109.

Williams, J., Rosenquist, P., Arias, L., & McCall, W. V. (2007). Pseudocholinesterase deficiency and electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, *23*(3), 198–200. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318070c686>

Wu, D., Yuan, Y., Bai, F., You, J., Li, L., & Zhang, Z. (2013). Abnormal functional

connectivity of the default mode network in remitted late-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 147(1-3), 277–287. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.019>

Ye, J., Shen, Z., Xu, X., Yang, S., Chen, W., Liu, X., ... Cheng, Y. (2017). Abnormal functional connectivity of the amygdala in first-episode and untreated adult major depressive disorder patients with different ages of onset. *Neuroreport*, 28(4), 214–221. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000733>

Yin, Y., Hou, Z., Wang, X., Sui, Y., & Yuan, Y. (2015). The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 183, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.050>

Ylikorkala, O., Kauppila, A., Haapalahti, J., & Karppanen, H. (1976). The effect of electric convulsion therapy on the circulating concentrations of pituitary hormones, cortisol and cyclic adenosine monophosphate. *Clinical Endocrinology*, 5(5), 571–574.

Yrondi, A., Péran, P., Sauvaget, A., Schmitt, L., & Arbus, C. (2016). Structural–functional brain changes in depressed patients during and after electroconvulsive therapy: a systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Acta Neuropsychiatrica*. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.62>

Yrondi, A., Sporer, M., Péran, P., Schmitt, L., Arbus, C., & Sauvaget, A. (2017). Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.013>

Yuuki, N., Ida, I., Oshima, A., Kumano, H., Takahashi, K., Fukuda, M., ... Mikuni, M.

(2005). HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(4), 257–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00625.x>

Zhao, K., Liu, H., Yan, R., Hua, L., Chen, Y., Shi, J., ... Lu, Q. (2017). Altered patterns of association between cortical thickness and subcortical volume in patients with first episode major depressive disorder: A structural MRI study. *Psychiatry Research*, 260, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.12.001>

Zhong, X., Pu, W., & Yao, S. (2016). Functional alterations of fronto-limbic circuit and default mode network systems in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state fMRI data. *Journal of Affective Disorders*, 206, 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.005>

Zhong, X., Shi, H., Ming, Q., Dong, D., Zhang, X., Zeng, L.-L., & Yao, S. (2017). Whole-brain resting-state functional connectivity identified major depressive disorder: A multivariate pattern analysis in two independent samples. *Journal of Affective Disorders*, 218, 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.040>

Zhou, M., Hu, X., Lu, L., Zhang, L., Chen, L., Gong, Q., & Huang, X. (2017). Intrinsic cerebral activity at resting state in adults with major depressive disorder: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 75, 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.001>

Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W., & Yao, S. (2012). Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naïve major depression patients. *Biological Psychiatry*, 71(7), 611–617.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.035>

Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., Boerescu, D. A., & Rahgeb, M. (2012). Further evidence that the cutoff to define remission on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale should be lowered. *Depression and Anxiety, 29*(2), 159–165. <https://doi.org/10.1002/da.20870>

Zincir, S., Öztürk, P., Bilgen, A. E., İzci, F., & Yükselir, C. (2016). Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 12*, 1389–1396. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106652>

Zis, A. P., Yatham, L. N., Lam, R. W., Clark, C. M., Srisurapanont, M., & McGarvey, K. (1996). Effect of stimulus intensity on prolactin and cortisol release induced by unilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 15*(3), 263–270. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00206-S](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00206-S)

8 *Annexes*

Review Article

Structural–functional brain changes in depressed patients during and after electroconvulsive therapy

Yrondi A, Péran P, Sauvaget A, Schmitt L, Arbus C. Structural–functional brain changes in depressed patients during and after electroconvulsive therapy: a systematic review of magnetic resonance imaging studies.

Objectives: Electroconvulsive therapy (ECT) is a non-pharmacological treatment that is effective in treating severe and treatment-resistant depression. Although the efficacy of ECT has been demonstrated to treat major depressive disorder (MDD), the brain mechanisms underlying this process remain unclear. Structural–functional changes occur with the use of ECT as a treatment for depression based on magnetic resonance imaging (MRI). For this reason, we have tried to identify the changes that were identified by MRI to try to clarify some operating mechanisms of ECT. We focus on brain changes on MRI [structural MRI (sMRI), functional MRI (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI)] after ECT. **Methods:** A systematic search of the international literature was performed using the bibliographic search engines PubMed and Embase. The research focused on papers published up to 30 September 2015. The following Medical Subject Headings (MESH) terms were used: electroconvulsive therapy AND (MRI OR fMRI OR DTI). Papers published in English were included. Four authors searched the database using a predefined strategy to identify potentially eligible studies. **Results:** There were structural changes according to the sMRI performed before and after ECT treatment. These changes do not seem to be entirely due to oedema. This investigation assessed the functional network connectivity associated with the ECT response in MDD. ECT response reverses the relationship from negative to positive between the two pairs of networks. **Conclusion:** We found structural–functional changes in MRI post-ECT. Because of the currently limited MRI data on ECT in the literature, it is necessary to conduct further investigations using other MRI technology.

**Antoine Yrondi^{1,2},
Patrice Péran²,
Anne Sauvaget^{3,4},
Laurent Schmitt¹,
Christophe Arbus^{1,2}**

¹Psychiatric Department, CHU Toulouse-Purpan, Toulouse, France; ²Toulouse Neuroimaging Center, ToNIC, University of Toulouse, Insem, UPS, France; ³Addictology and Liaison Psychiatry Department, CHU Nantes, 'Neuromodulation Unit in Psychiatry', Nantes, France; and ⁴EA 4275 SPHERE Methods for Patients-Centered Outcomes & Health Research', Faculty of Pharmaceutical Sciences, Université Nantes, Nantes, France

Keywords: depression; depressive disorder; electroconvulsive therapy; magnetic resonance imaging

Dr. Antoine Yrondi, Service de psychiatrie et psychologie médicale, CHU Toulouse-Purpan, 330 avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse, France.
Tel: +33 5 34 55 75 37;
Fax: +33 5 34 55 75 32;
E-mail: antoineyrondi@gmail.com

Accepted for publication October 25, 2016

Summations

- In structural magnetic resonance imaging (sMRI), there are higher amygdala and hippocampus volumes post-electroconvulsive therapy (ECT).
- In functional MRI (fMRI), there is a positive correlation between brain networks.
- ECT in depressive disorder seems to be associated with an increase of fractional anisotropy in dorsal fronto-limbic circuits.

Considerations

- The studies had small sample sizes.
- The studies presented do not take into account new ECT techniques such as focal electrically administered seizure therapy (FEAST).
- No study reported the role of an effective ECT session in brain structure and function

Introduction

One of the main indications for ECT are mood disorders, which include depressive episodes in unipolar (1,2) or bipolar depression and depressive decompensation of schizoaffective disorder, catatonia and manic episodes (3).

In a review by Loo (4), ECT was shown to be effective in 50–60% of patients with treatment-resistant depression. The author also noted an improvement in the quality of life in 87% of cases after treatment, and 78% of patients maintained this improvement 6 months after treatment.

Also, in patients presenting a depression [major depressive disorder (MDD)] without any criterion of resistance, ECT shows higher efficiency than antidepressants. A meta-analysis compared the ECT with the group of antidepressants including tricyclic antidepressants (TCA), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and selective serotonin reuptake inhibitors. The comparison of ECT versus antidepressants in general indicates a significant superior effect of ECT (association $\chi^2 = 51.88$, $df = 1$, $p < 0.001$). The chance of response with ECT is about four times greater than with the antidepressant drugs [odds ratio (OR) 3.72; 95% confidence interval (CI) 2.60, 5.32]. Patients receiving real ECT have nearly three more chances of a positive response than patients using TCA (OR 2.99; 95% CI 1.91, 4.71). A positive response with ECT is approximately six times greater than with MAOIs (OR 6.13; 95% CI 3.82, 9.83) (5).

The aim of ECT is to induce generalised therapeutic brain stimulation using a current delivered by transcranial electrodes.

After general anaesthesia and muscle relaxants, a short-type pulse current is used. Two types of positions can be achieved, namely bitemporal and unilateral; however, bitemporal has greater efficiency (3).

In Europe, two sessions a week are usually performed to obtain a good compromise between therapeutic effects and adverse cognitive effects (3,6–10). In USA, three sessions a week are performed to obtain quicker results. There would be no difference in the number of sessions of ECT to achieve. So the time, in weeks, would be shorter for the 'thrice weekly' group (11,12).

The number of sessions during an ECT treatment varies depending on the severity of depression and on the clinical response. Remission is expected after an

average of eight sessions of bilateral (BL) ECT (3). Treatment should be prolonged until complete remission is achieved.

Although the efficacy of ECT has been demonstrated to treat MDD (3,13) the brain mechanisms underlying this process remain unclear (14).

Various hypotheses can explain the operation of this treatment. The first hypothesis shows that ECT increases the neurobiological levels of serotonin, dopamine, norepinephrine and acetylcholine, as well as opioid and gamma-aminobutyric acid (GABA) activity (15). ECT reduces the D2 receptor binding potential of dopamine in the anterior cingulate cortex (16). It also diminishes the binding potential of 5-HT1A receptors in the anterior cingulate cortex, the frontal region of the orbitofrontal cortex, the amygdala and the hippocampus (17,18).

The second hypothesis is that ECT increases GABAergic action that diminishes excitation (19). And the third hypothesis is that ECT also affects neurogenesis, which has been demonstrated in animals with an increased expression in hippocampal brain derived neurotrophic factor serum levels (20–22). Several studies, including animal models of depression, have shown that ECT induces neurotrophic action on the hippocampus (increased neurogenesis and synaptogenesis and proliferation of glial cells) (20,23). Some work has highlighted the neuroplasticity mechanisms following an ECT treatment in regions of interest such as the hippocampus (24–26).

Neuroimaging data have revealed a multitude of regions and networks involved in depression that reflect the complexity and diversity of depressive states, both in unipolar and bipolar depression. These studies allowed the identification of a wide cortico-limbic network, including the following:

- The hippocampus, which is involved in memory, emotion or stress (27).
- The amygdala, which plays a role in emotions and in anxiety (28).
- The dorsolateral, ventrolateral and medial prefrontal cortices, which are involved in attentional processes, working memory and in decision making (29).
- The anterior cingulate cortex, which is involved in the motivational system.
- The basal ganglia, which play a role in learning routine procedures.

Structural-functional brain changes in depressed patients during ECT

The motor slowing and cognitive disorders observed in depressed people may be due to disturbances in the cortico-limbic system (30).

At the neuroanatomical level, the major neural systems for understanding the pathophysiology of depression include those involved in the processing and regulation of emotion and rewards. These systems are altered in depression. They include subcortical systems involved in emotion and reward processes (the amygdala and the ventral striatum); the medial prefrontal cortex and the anterior cingulate gyrus are involved in processing and automatic or implicit emotion regulation, and the lateral prefrontal cortical system (prefrontal cortex and lateral dorsal lateral ventral) is involved in cognitive control and voluntary or forced emotion regulation (31).

These regions can be conceptualised as a medial prefrontal limbic network including the amygdala, anterior cingulate gyrus and the medial prefrontal cortex, which is modulated by serotonergic neurotransmission (32–34) and a rewards network centred on the ventral striatum in the interconnection with the medial prefrontal cortex and the orbitofrontal cortex, which is modulated by dopamine (35).

Neuroimaging studies (36–40) have shown functional abnormalities of those neural systems in adults with MDD.

A meta-analysis (41) of the neuroimaging of adults with depressive episodes identified a network focused on the dorsolateral prefrontal cortex and the most dorsal regions of the anterior cingulate gyrus, which show decreased activity in the idle state during depression (improved by the treatment). A second network, centred on the medial prefrontal cortex and subcortical regions, is hyperactivated by emotional stimuli in depression (improved with treatment). This meta-analysis provides evidence that there is increased activity of the neural system involved in processing emotions (amygdala and medial prefrontal cortex) and decreased activity of the neural system involved in emotion regulation (dorsolateral prefrontal cortex).

To our knowledge, there are three reviews (42–44) about the neuroimaging and ECT. These previous studies focus on systematic reviews of all neuroimaging techniques and not on a specific study of MRI and these studies consider different kind of patients. Bolwig's review did not target depressions in particular, Zhuo's work focused only on unipolar depression and Abbott et al. described only longitudinal studies of neuroimaging and not specifically the MRI in depression. To our knowledge, there is no review focusing only on the MRI [structural magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI)].

That is why we have tried to identify the changes that were identified by MRI to try to clarify some operating mechanisms of ECT and we have tried to identify the effect of electrode placement on neuroplasticity.

Materials and methods

A systematic search of the international literature was performed using the bibliographic search engines PubMed and Embase. The research focused on papers published up to 30 September 2015. The following Medical Subject Headings (MESH) terms were used: electroconvulsive therapy AND (MRI OR fMRI, OR DTI) AND depression. We also used the 'related articles' of PubMed, the bibliography lists, conference abstracts and Google Scholar to identify additional papers. Only papers published in English were included.

Four authors (A.Y., P.P., L.S. and C.A.) searched the database using a predefined strategy to identify potentially eligible studies. First independently and then jointly, these four authors selected studies based on summaries. All online abstracts were reviewed, and full-text papers were retrieved where relevant. This search procedure followed the PRISMA criteria (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) (45). Figure 1 summarises the organisational structure of the literature research strategy and the process used for selecting studies.

Results

General presentation of the results

We identified 24 studies including three reviews. These studies are on sMRI and fMRI.

sMRI (see Table 1). Table 1 There are 13 studies which are interested in morphological modifications (26,46–57).

Only two studies show no change (53,55).

In different studies, MRIs are performed between 2 h and 6 months after ECT.

There were structural changes according to the sMRI performed before and after ECT treatment. Early studies show changes in the white matter (57).

In the T1 and T2 sequences, there is an immediate increase in volume of the hippocampus and amygdala after ECT (26,50). Second MRIs are performed within 7 days of ECT. There is an increase of subgenual anterior cingulate gyrus as well as right anterior cingulate gyrus (47,49). For these studies, MRIs are performed between 20 days and 3 months after ECT.

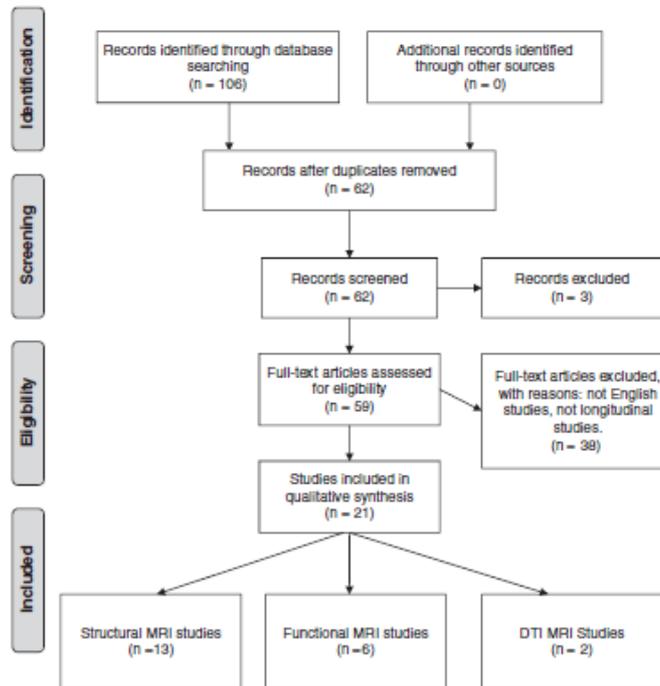


Fig. 1. Flowchart of the search process. DTI, diffusion tensor imaging; MRI, magnetic resonance imaging.

Furthermore, there is an increase of grey matter volume (GMV) in insula and posterior superior temporal cortex (1 week after ECT) (48). These changes do not seem to be entirely due to oedema, as there is no visible modification of these structures on T2 relaxation time. Indeed, there was no significant change in MRI T2 relaxation time with ECT in any of the ROIs studied (thalamus, hippocampus, medial temporal lobe grey matter, medial temporal lobe white matter and dorsolateral frontal cortex) in the most recent studies (53). Past studies have hypothesised that ECT produces damage to the blood–brain barrier resulting in the brain oedema (58). Brain oedema could be detectable by MRI T1 and T2 relaxation times. Oedema is often visible on MRI, and they found no evidence, 2h after ECT, of oedema in the hippocampus on T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery images. These data are not in favour of oedema, contrary to the findings of earlier studies (53,55,56). The volume of the hippocampus, at baseline, seems indicative of response to ECT (46). Moreover, a smaller pretreatment regional GMV of the right inferior frontal gyrus seems to be correlated with a faster speed of response. A smaller

regional GMV of the left inferior frontal gyrus seems to be correlated with higher remission rates (59). One study shows that there is an absence of persistent structural change (54). Joshi et al. show that lead placement is not shown to significantly influence changes in volume occurring with ECT for the left or right hippocampus or amygdala (46). Bouckaert et al. (48), in a *post hoc* analysis, show the morphometric results remained apparently unchanged when they exclude the four patients in whom right unilateral (RUL) ECT failed and who were switched to BL ECT. Although they find a significant [$p < 0.05$ after family wise errors (FWE) correction] GMV increase only in the right hemisphere (ipsilateral to the stimulation side), they show a GMV increase in both hemispheres using a less conservative uncorrected statistical parametric mapping (SPM) threshold of $p < 0.001$ (cluster-level $p < 0.05$ after FWE correction). BL ECT increases in GMV post-ECT are therefore probable, but these are most pronounced on the right side.

Dukart et al. (49) show that RUL ECT is correlated with regional increases in local GMV only in the right hemisphere and restricted to (1) the hippocampus, amygdala and anterior temporal pole, (2) the

Structural-functional brain changes in depressed patients during ECT

Table 1. Structural magnetic resonance imaging (MRI)

Studies	Number of patients	Characteristics	Time since ECT	Analysis	Result
Joshi et al. (46)	48 patients; 32 controls	32 RUL, 9 mixed RUL and bilateral, 2 bilateral Brief pulse Titration method Mean \pm SD = 11.45 \pm 3.21	T1: 24 h before ECT, T2: 24 h after 3rd ECT, T3: 1 week after ECT	General linear model Focus: hippocampal and amygdala segmentation 3T MRI	ECT: structural plasticity in the hippocampus and amygdala Volume deficits normalise towards controls values Volume of the hippocampus at baseline: predictive of subsequent clinical outcome Increases in the volume of brain structures after ECT treatment: bilateral inferior temporal cortices, hippocampi and para-hippocampi, right subgenual anterior cingulate gyrus and right anterior cingulate gyrus
Ota et al. (47)	15	Titration method brief pulse	13.1 \pm 19.1 days before ECT 9.0 \pm 14.6 after last ECT	VBM investigation ROI analysis hippocampus, amygdala, and rostral and caudal ACC T1	Increases in the volume of brain structures after ECT treatment: bilateral inferior temporal cortices, hippocampi and para-hippocampi, right subgenual anterior cingulate gyrus and right anterior cingulate gyrus
Bouckaert et al. (48)	28	RUL (4 patients are switched to bitemporal ECT) Dose titration, brief pulse 11.2 \pm 4 sessions of ECT	T1: 1 week before ECT T2: 1 week after ECT	VBM whole-brain analysis MRI 3T	Right hemispheric grey matter volume increase: caudate nucleus, medial temporal lobe (including hippocampus and amygdala), insula and posterior superior temporal cortex
Dukart et al. (49)	No-ECT: 24 ECT: 10 Controls: 21	RUL 3 times a week Brief pulse	T1: before ECT T2: 3 months after ECT T3: 6 months after ECT	Whole-brain analysis ROI analysis MRI: 1.5 T	Right unilateral ECT: correlated with regional increases in local GMV only in the right hemisphere and restricted to: the hippocampus, amygdala, and anterior temporal pole the insula; and the subgenual cortex
Albot et al. (50)	MDD: 19 Controls: 20	RUL: 17 Bitemporal: 2–3 times weekly	Before and after ECT	Whole-brain Segmentation MRI: 3T	ECT response is associated with increased hippocampus volume
Tendekar et al. (51)	15	Bitemporal Brief pulse Stimulation max. 1008 mC 10 ECT	Before and after ECT	ROI: hippocampal and amygdala volume 1.5 T MRI	Hippocampus and amygdala show increased volume after ECT without evidence of a change in global brain volume
Nordanskog et al. (26) Nordanskog et al. 2013	12	10 RUL 2 bitemporal Brief pulse Dosage 10 ECT	Before ECT (T1) <7 days (T2), 168 days (T3) and 364 days (T4)	ROI: hippocampal volumes 3T MRI	Volume increase between T1 and T2
Kunigiri et al. (53)	15	10 bitemporal 5 RUL Titration method	Before the first ECT and 2 h after 2nd	The T2 relaxation time was measured bilaterally in the thalamus, hippocampus, medial temporal lobes and dorsolateral frontal cortex by a blind rater MRI 1.5 T	There is no change in T2 relaxation time after 2nd ECT
Srabo et al. (57)	10	8 RUL, 1 bitemporal et 1 RUL/bitemporal titration method Brief pulse 10–29 ECT	After ECT	ROI: head and body of the hippocampus 1.5 T MRI	Absence of persistent structural change
Girish et al. (56)	5	5 RUL Titration method	Before the first ECT and 2 h after 2nd	MRI T2 relaxation times were measured in the hippocampus and thalamus bilaterally	There was no change in the T2 relaxation time after 2nd ECT
Diehl et al. 1994	6	RUL Brief pulse	1–2 days before ECT, 30 h after the first ECT and 2 h after the second ECT	ROI: medial temporal lobe (white and grey substances) and thalamus	The T2 relaxation time post-ECT increased the right and left thalamic oedema
Coffey et al. (57)	36	RUL and bitemporal	After ECT	MRI 1.5 T	Changing white matter in 88% of cases MRI

ACC, anterior cingulate cortex; CGA, global cortical atrophy; ECT, electroconvulsive therapy; GMV, grey matter volume; MDD, major depressive disorder; MRI, magnetic resonance imaging; RUL, right unilateral; ROI, region of interest; T, Tesla T1, Time 1; VBM, voxel-based morphometry; WMH, white matter hyperintensities.

insula and (3) the subgenual cortex. Local GMV decreases associated with ECT were noted in the right middle and inferior frontal cortex and premotor regions. Except for the insula, these results are

significant after adjustment for the effects of drug treatment.

Nordanskog et al. (26) do not show any correlation between the type of stimulation (unilateral or BL)

Table 2. Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

Studies	Number of patients	Characteristics	Time since ECT	Analysis	Result
Wei et al. (63)	11 MDD 15 controls	bifrontal	T2–24 h before ECT 24–72 h after ECT	Voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC) method resting-state functional images MRI: 3 T	ECT selectively modulated interhemispheric functional coordination in depression patients
Abbot et al. (60)	MDD: 19 Controls: 20	RUL: 17 Bitemporal: 2–3 times weekly	Before and after ECT	Whole-brain Segmentation MRI: 3 T	ECT response is associated with increased hippocampal functional connectivity
Abbot et al. (62)	12	10 RUL 2 Bitemporal Brief pulse 11 ECT	T1: before ECT T2: after ECT	Four networks were affected in MDD: the subcallosal cingulate gyrus, the default mode, the dorsal lateral prefrontal cortex, and the dorsal medial prefrontal cortex	ECT T1 vs T2: ECT remitters had increased functional network connectivity between the posterior default mode/DMPFC and the posterior default mode/left DLPFC
Beall et al. (65)	6 MDD	Bitemporal Brief pulse Dosage 9 ECT	T0: before ECT T1: 1 to 3 weeks	fMRI tasks: working memory and emotional tasks; ROI to ROI and activation Resting-state fMRI ROI to ROI	ECT T1 vs T2: orbital frontal cortex activation changes were correlated with depression rating changes in the emotional task. The results did not survive multiple comparisons corrected in the working memory task and resting-state fMRI
Pemin et al. (64)	9 MDD	Bitemporal Brief pulse 8 ECT	Before and after ECT	An unbiased, data-driven analysis of treatment effects and the identification of a target region of interest. This region was then used to determine the associated functional brain networks	ECT T1 vs T2: connectivity decreased in the left DLPFC; Using this region as a seed, seed-voxel correlations revealed decreased connectivity in the anterior cingulate, medial frontal cortex, bilateral DLPFCs, and left parietal region.
Christ et al. (66)	11 MDD	7 RUL 4 bitemporal Brief pulse 12 ECT	T1: before ECT T2: after 8 ECT T3: after remission (end of treatment)	fMRI tasks: auditory stimulation paradigm Image analysis: voxel-wise (whole-brain) analysis; ROI to assess activation intensities	ECT T1 vs T3: in the voxel-wise analysis, there was decreased activation in the frontal, temporal, parietal, occipital and anterior cingulate cortices

DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; DMPFC, dorsomedial prefrontal cortex; ECT, electroconvulsive therapy; fMRI, functional MRI; MRI, magnetic resonance imaging; RUL, right unilateral; ROI, region of interest; T, Tesla; T1, Time 1.

and structural modification. The increase in volume of the left hippocampus [T1 (before ECT) vs T2 (<7 days after ECT)] was positively correlated to the number of ECT treatments ($r = 0.67$, $p < 0.05$).

A review(44) concerning sMRI highlights an increase of the hippocampal volume at the 1 week post-ECT imaging assessment. But, hippocampal volume had decreased back to the pre-ECT volumes upon longer follow-up assessments at 180 and 365 days and was not correlated with antidepressant response or side effects (Table 1).

Moreover, it seems that moderate or severe white matter hyperintensities before ECT was associated with higher mortality and global cortical atrophy was possibly associated with cognitive decline upon follow-up. On the other hand, depressed elderly patients with white matter hyperintensities who receive BL ECT are at increased risk of transient cognitive impairment (60,61).

fMRI (see Table 2). Table 2 There are six studies which are interested in functional modifications (50,62–66). All studies show changes in fMRI.

This investigation assessed the resting-state functional network connectivity associated with the ECT response in MDD. Abbott et al. show that ECT response reverses the relationship from negative

to positive between the two pairs of networks: the relationship from negative to positive between the posterior default mode and the dorsomedial prefrontal cortex, and between the posterior default mode and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (62).

There is a consistent increase in connectivity to the right DLPFC and posterior cingulate cortex after ECT during working memory and affective tasks (65). In addition, there is a decrease in activity in the frontal, temporal, parietal, occipital gyrus and anterior lobes after ECT using auditory stimuli (66). Right hippocampal connectivity seems to be increased (normalised) after the ECT series and correlated with depressive symptom reduction (50). Christ et al (66) use tonal stimulation to assess the impact of ECT treatment on auditory related networks. They show that depressed patients reduced activation of several cortical areas during ECT course. This indicates that ECT may elicit an unspecific inhibitory effect on neuronal activity. Moreover, sensory perception is still altered post-ECT, even if ECT is effective.

These two studies (65,66) are resumed in the review of Abbott (44).

Another review (43) highlights fMRI studies. In this review, many studies point to an increased

Structural-functional brain changes in depressed patients during ECT

Table 3. Diffusion tensor imaging (DTI)

Studies	Number of patients	Characteristics	Time since ECT	Analysis	Result
Jorgensen et al. (68)	MDD: 19 Switch to RUL: 3 Dosage	Bi-temporal: 16 Switch to RUL: 3 Dosage	Before ECT (T1), One (T2) and four (T3) weeks after the series of ECT	DTI data: b-values 0 and 1,200 s/mm ² , 61 diffusion sensitising gradient directions MRI: 3T T1w structural images (MPRAGE) using methods from the SPM5/SPM6 and SPM6/SPM7 toolboxes	Hippocampal and amygdala volume increased significantly at T2 and continued to be increased at T3 DLPFC exhibited a transient volume reduction at T2. DTI revealed a reduced anisotropy and diffusivity of the hippocampus at T2
Lyden et al. (67)	MDD: 20 Controls: 28	RUL: 16 Bi-temporal: 4 Titration method	Before ECT, after second ECT, and at the end of the cure	DTI data: echo-planar sequence including 61 non-collinear, isosahedrally distributed directions, 10 b0 images and 55 axial slices (b = 0, 1,000 s/mm ² ; FOV: 24 cm, 96 × 96 matrix, 2.5 mm isotropic voxel size) MRI: 3T Voxel-wise statistical analysis used validated TBSS workflows FSL's Randomise tool	Increase of FA in dorsal fronto-limbic circuits encompassing the anterior cingulum, forceps Minor and left superior longitudinal fasciculus between baseline and transition to maintenance therapy. Decreases in RD and MD were observed in overlapping regions and the anterior thalamic radiation

DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; DTI, diffusion tensor imaging; ECT, electroconvulsive therapy; FA, fractional anisotropy; FOV, field of view; FSL, FMRIB software library; MD, mean diffusivity; MDD, major depressive disorder; MRI, magnetic resonance imaging; MPRAGE, magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo; RD, radial diffusivity; RUL, right unilateral; TBSS, tract-based spatial statistic; VBM, voxel-based morphometry.

intrinsic connectivity in several neuronal networks implicated in different aspects of depression.

Wei et al. (63) do not show any correlation between the type of stimulation (unilateral or BL) and modification functional (Table 2).

DTI (see Table 3). Table 3 There are two studies using MRI DTI. ECT in depressive disorder seems to be associated with an increase of fractional anisotropy in dorsal fronto-limbic circuits encompassing the anterior cingulum, forceps minor and left superior longitudinal fasciculus between baseline and transition to maintenance therapy. And, it seems to be associated with a decrease in radial diffusivity and average diffusivity are observed in overlapping regions and the anterior thalamic radiation (67). Jorgensen et al. (68) show that hippocampal and amygdala volume increased significantly at 1 week after the series of ECT and continued to be increased at 4 weeks.

DLPFC exhibited a transient volume reduction at 1 week after the series of ECT.

DTI reveal a reduced anisotropy and diffusivity of the hippocampus at 1 week.

Discussion

This systematic review highlights brain structural and functional changes during treatment with ECT. The studies explored in this article can improve the understanding of the most effective therapeutic in MDD. This also allows to improve the understanding of the pathophysiology of depression. There are higher

amygdalae and hippocampus volumes post-ECT and, without this increase, there would be long-term oedema. It seems that there is an improvement in functional connectivity in some networks (between the posterior default mode and dorsal medial prefrontal cortex and posterior default mode and the dorsal lateral prefrontal cortex left). In the MRI performed before starting ECT and after ECT remission using auditory stimuli, there was a decrease in the temporal, parietal, occipital gyri and anterior lobe activities. Moreover, low hippocampal volume and a large volume of grey matter of the inferior frontal gyrus seems to be markers of poor treatment response (46,59). There seems to be predictive of response to treatment. However, these results should be put into perspective, because the length of time of the scan after the last ECT varies significantly from one study to another. It is therefore difficult to generalise these results to all patients with ECT.

Our review complements three references (42–44) that are dedicated to all neuroimaging investigations, focusing on MRI. The results of our review seem coherent with the existing data of the science. The depressive disorder seems to have an echo on the median temporal lobe (in particular hippocampus and amygdala) (69). The antidepressant treatments seem to act on these structures, too. The action of the ECT, both at the morphological and structural level, could correspond to an antidepressant mechanism of action (70). Unlike the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) which seems to have a localised effect on fractional anisotropy (FA) values in the prefrontal white matter of the left hemisphere (side stimulated with rTMS) (71).

Moreover, the changes reported in these human studies go in the same direction as the animal data. Several studies, including animal models of depression, explain that ECT induce a neurotrophic effect on hippocampus and amygdala (20,23).

There were limits in these studies.

First, the limits are for sample sizes. Some of the studies had small sample sizes. The largest study included 36 patients. The small sample sizes (average sample of included studies) limit the ability to detect differences in whole-brain analyses and correlate with symptom improvement. Because patients who receive ECT are mostly patients with a certain level of severity and urgency, the possibility to perform several MRI studies is complicated.

Second, the limits are for ECT. Most studies are done with a unilateral placement of electrodes, or with mixed populations (unilateral and BL placement of electrodes). Only three studies were performed with a bitemporal placement of electrodes (51,64,65) and only one with a bifrontal placement. It would therefore be of considerable interest to conduct a study to investigate the effect of electrode placement on brain plasticity after ECT (particularly taking into account new techniques such as FEAST). However, different parameters of ECTs, in addition to the electrode placement, have a role in the efficacy and tolerance of ECT (72). But it does not appear that these various parameters have been considered in the data analysis. Only the brief pulse current was used in all studies. We know that there are more cognitive side effects with a bitemporal placement of electrodes than an unilateral placement in the right hemisphere (73,74). Therefore, it is possible that with different parameters, the brain structures involved are not the same or they do not have the same intensity. Indeed, the cognitive findings consistently indicate that electrode placement (RUL vs BL) is a more powerful determinant of short-term and long-term deficits than stimulus dosage. Higher stimulus intensity seems to be associated with greater impairment in a variety of acute (postictal) cognitive measures, and selective measures of anterograde amnesia during the week following ECT. But, BL ECT (independent of dosage) seems to result in more profound anterograde and retrograde amnesia during the week following ECT and greater retrograde amnesia at 2-month post-ECT follow-up. So, the effects of stimulus intensity on cognitive parameters wear off rapidly, whereas the effects of electrode placement are persistent. It is also noteworthy that, for both efficacy and cognitive effects, the degree to which electrical dosage exceeds the threshold (1 vs 2.5) is predictive of outcomes, but absolute electrical dosage has no such relations. Some studies show that the severity of cognitive

effects and efficacy of treatment conditions are fully dissociated. A number of studies highlight comparable therapeutic efficiency between RUL ECT with high stimuli intensity and BL ECT. But it would seem that the RUL is better tolerated (75–77). UltraBrief stimulus RUL ECT have a clear advantage over UB BL ECT in both cognitive and therapeutic outcomes (77). The use of an ultrabrief stimulus markedly reduces adverse cognitive effects, and when coupled with markedly suprathreshold RUL ECT, also preserves efficacy (74). There also seems to be a correlation between the individual threshold and the percentage reduction in Hamilton scores [-0.38 ($p = 0.05$)] (78). The evaluation of the data of neuroimaging post-ECT seems to be able to be only made according to these various parameters.

Third, the limits are for MRI methods. The studies presented do not take into account new ECT techniques, such as FEAST (79,80), which seem to be interesting in terms of their tolerance and effectiveness. Currently, there is only one study in SPECT imaging after a session of FEAST (81) which shows a much more focused action. It would be interesting to compare classical ECT with FEAST in terms of their relative clinical efficacy and safety, in particular at the cognitive level, and the impact on brain structures involved in mood and in cognition with MRI imaging techniques.

No study reported simultaneously the impact of an effective ECT session in brain structure and function. Currently, the exact operation of ECT in depression remains unclear. In a few studies, DTI imaging sequences were missing. These data would more precisely determine the connectivity that exists after ECT treatment. Similar to the studies of Parkinson's disease (82–84), multimodal MRI could help us improve our knowledge of ECT. The multimodal MRI is a combination of several quantitative magnetic resonance parameters sensitive to complementary tissue characteristics (i.e. volume atrophy, iron deposition and microstructural damage). These structural biomarkers could be associated to functional markers in the same exam (using resting-state fMRI). So, from a single MRI exam, we can measure several sequences [anatomical three-dimensional T1-weighted images, DTI, and resting-state fMRI] able to provide structural and functional brain indices. Even if DTI is conventionally used to evaluate white matter tracts and to measure the degree of anisotropy by calculating the FA, DTI could also be used to measure mean diffusivity (MD) in the grey matter reflecting microstructural integrity. In addition to classical structural markers of atrophy, MD can bring complementary information about grey matter

integrity. Indeed, an increase in MD and decreased fraction anisotropy reflect a progressive loss of barriers restricting the movement of water molecules in tissue compartments, which is associated with neuronal loss and myelin sheath degradation. Previous MRI studies investigating physiological aging (85), neurodegenerative diseases (82,86,87), or psychiatric diseases (88) showed the complementary aspect of atrophy markers and MD parameter. Another potential MRI technique is the quantification of mineral levels in the brain. MR relaxometry (T_2^*) is a sensitive method to evaluate the brain iron content *in vivo*. Iron accumulation has been implicated in the pathogenesis of many neurodegenerative diseases (83,89). They could be associated with functional imaging markers extracted from resting-state fMRI (e.g. connectivity strength of the default network mode). Thus, from a single MRI exam, we can measure structural and functional brain changes simultaneously. These imaging results reveal possible future research opportunities in studying the mechanism of action of ECT and the pathophysiology of depression. It seems important to move towards multimodal MRI studies in the future.

We found MRI works separately investigating structural and functional brain changes post-ECT. Because of the limits of previous studies discussed above, it is necessary to conduct investigations using multimodal MRI able to provide complementary aspects about the complex changes linked to ECT. These further studies could provide information concerning the structuro–functional modifications at different steps of the ECT therapy (after a single ECT, after an effective ECT, and after a whole ECT cure).

Acknowledgements

None. Authors' contributions: four authors (A.Y., P.P., L.S. and C.A.) searched the database using a predefined strategy to identify potentially eligible studies. First independently and then jointly, these four authors selected studies based on summaries. A.Y. and A.S. are co-writing the article based on data selected by A.Y., P.P., L.S. and C.A.

Financial Support

This research received no specific grant from any funding agency or from commercial or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest

None.

References

- ANAES. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Fédération Française de Psychiatrie, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES); 1998.
- BAGHAI TC, MÖLLER H-J. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;**10**: 105–117.
- UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;**361**:799–808.
- LOO C. ECT in the 21st century: optimizing treatment: state of the art in the 21st century. *J ECT* 2010;**26**:157.
- PAGNIN D, DE QUEIROZ V, PINI S, CASSANO GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004;**20**: 13–20.
- GANGADHAR BN, JANAKRAMAIAH N, SUBBAKRISHNA DK, PRAVEEN J, REDDY AK. Twice versus thrice weekly ECT in melancholia: a double-blind prospective comparison. *J Affect Disord* 1993;**27**:273–278.
- JANAKRAMAIAH N, MOTREJA S, GANGADHAR BN, SUBBAKRISHNA DK, PARAMESHWARA G. Once vs. three times weekly ECT in melancholia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1998;**98**:316–320.
- LEBER B, SHAPIRA B, CALEV A et al. Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three-times-weekly ECT. *Am J Psychiatry* 1995;**152**:564–570.
- TAYLOR S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J* 2007;**100**:494–498.
- SVENSSON M, HALLIN T, BROMS J, EKSTRAND J, TINGSTRÖM A. Spatial memory impairment in Morris water maze after electroconvulsive seizures. *Acta Neuropsychiatr* 2016; 6231–10. DOI: <https://doi.org/10.1017/neu.2016.22>.
- SISKIND D, CHARLSON F, SARAF S, SCHEURER R, LIE DC. Twice versus thrice weekly ECT in a clinical population: an evaluation of patient outcomes. *Psychiatry Res* 2012;**199**: 208–211.
- CHARLSON F, SISKIND D, DOI SAR, MCCALLUM E, BROOME A, LIE DC. ECT efficacy and treatment course: a systematic review and meta-analysis of twice vs thrice weekly schedules. *J Affect Disord* 2012;**138**:1–8.
- HUSAIN SS, KEVAN IM, LINNELL R, SCOTT AIF. Electroconvulsive therapy in depressive illness that has not responded to drug treatment. *J Affect Disord* 2004;**83**: 121–126.
- HOY KE, FITZGERALD PB. Brain stimulation in psychiatry and its effects on cognition. *Nat Rev Neurol* 2010;**6**: 267–275.
- RUDORFER M, HENRY M, SACKEM H. Electroconvulsive therapy. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA editors. *Psychiatry Therapeutics*. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.
- SAITO T, TAKANO A, SUHARA T et al. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D₂ receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [¹¹C]FLB 457. *J Clin Psychiatry* 2010;**71**:793–799.
- SAITO T, TAKANO A, SUHARA T et al. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT_{1A} receptor binding in patients with depression: a PET study with [¹¹C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;**13**:785–791.
- LANZENBERGER R, BALDINGER P, HAHN A et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after

- electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry* 2013;**18**:93–100.
19. SACKEM HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999;**15**:5–26.
 20. CHEN F, MADSEN TM, WEGENER G, NYENGAARD JR. Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;**19**:329–338.
 21. MADSEN TM, TRESCHOW A, BENZON J, BOLWIG TG, LINDVALL O, TINGSTRÖM A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000;**47**:1043–1049.
 22. SCOTT BW, WORTOWICZ JM, BURHAM WM. Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol* 2000;**165**:231–236.
 23. WENNSTRÖM M, HELLSTEN J, TINGSTRÖM A. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biol Psychiatry* 2004;**55**:464–471.
 24. LEKWUWA RE, McQUOID DR, STEFFENS DC. Hippocampal volume as a predictor of short-term ECT outcomes in older patients with depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;**13**:910–913.
 25. LEKWUWA R, McQUOID D, STEFFENS DC. Hippocampal volume is associated with physician-reported acute cognitive deficits after electroconvulsive therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;**19**:21–25.
 26. NORDANSKOG P, DAHLSTRAND U, LARSSON MR, LARSSON E-M, KNUTSSON L, JOHANSON A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT* 2010;**26**:62–67.
 27. BLUMBERG HP, KAUFMAN J, MARTIN A et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;**60**:1201–1208.
 28. STONE VE, BARON-COHEN S, CALDER A, KEANE J, YOUNG A. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 2003;**41**:209–220.
 29. KOENIGS M, GRAFMAN J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009;**201**:239–243.
 30. MAYBERG HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;**65**:193–207.
 31. PHELPS ML, LADOUCEUR CD, DREVETS WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;**13**:829–833–857.
 32. BERTOLINO A, ARCIERO G, RUBINO V et al. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry* 2005;**57**:1517–1525.
 33. HARIJI AR, DRABANT EM, MUNOZ KE et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:146–152.
 34. HENZ A, SMOLKA MN, BRAUS DF et al. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation. *Biol Psychiatry* 2007;**61**:1011–1014.
 35. SCHULTZ W. Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 2007;**30**:203–210.
 36. DANNLOWSKI U, OHRMANN P, BAUER J et al. Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2007;**32**:423–429.
 37. FALES CL, BARCH DM, RUNDLE MM et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry* 2008;**63**:377–384.
 38. FU CHY, MOURAO-MIRANDA J, COSTAFREDA SG et al. Pattern classification of sad facial processing: toward the development of neurobiological markers in depression. *Biol Psychiatry* 2008;**63**:656–662.
 39. KEEDWELL PA, ANDREW C, WILLIAMS SCR, BRAMMER MJ, PHELPS ML. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry* 2005;**58**:495–503.
 40. SURGULADZE S, BRAMMER MJ, KEEDWELL P et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;**57**:201–209.
 41. FRITZGERALD PB, LAIRD AR, MALLER J, DASKALAKIS ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008;**29**:683–695.
 42. ZHUO C, YU C. Functional neuroimaging changes subsequent to electroconvulsive therapy in unipolar depression: a review of the literature. *J ECT* 2014;**30**:265–274.
 43. BOLWIG TG. Neuroimaging and electroconvulsive therapy: a review. *J ECT* 2014;**30**:138–142.
 44. ABBOTT CC, GALLEGOS P, REDISKE N, LEMKE NT, QUINN DK. A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014;**27**:33–46.
 45. MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;**6**:e1000097.
 46. JOSHI SH, ESPINOZA RT, PRIETA T et al. Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biol Psychiatry* 2015; March 5.
 47. OTA M, NODA T, SATO N et al. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;**186**:186–191.
 48. BOUCKAERT F, DE WINTER F-L, EMSELL L et al. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2015;**40**:140322.
 49. DUKART J, REGEN F, KHERIF F et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;**111**:1156–1161.
 50. ABBOTT CC, JONES T, LEMKE NT et al. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry* 2014;**4**:e483.
 51. TENDOLKAR I, VAN BEEK M, VAN OOSTROM I et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res* 2013;**214**:197–203.
 52. NORDANSKOG P, LARSSON MR, LARSSON E-M, JOHANSON A. Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014;**129**:303–311.
 53. KUNIGIRI G, JAYAKUMAR PN, JANAKIRAMAIAH N, GANGADHAR BN. MRI T(2) relaxometry of brain regions and cognitive

Structural-functional brain changes in depressed patients during ECT

- dysfunction following electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry* 2007;**49**:195–199.
54. SZABO K, HIRSCH JG, KRAUSE M et al. Diffusion weighted MRI in the early phase after electroconvulsive therapy. *Neurol Res* 2007;**29**:256–259.
 55. GIRISH K, JAYAKUMAR PN, MURALI N, GANGADHAR BN, JANAKIRAMAIAH N, SUBBAKRISHNA DK. Ect and t(2) relaxometry: a static walter proton magnetic resonance imaging study. *Indian J Psychiatry* 2001;**43**:22–24.
 56. DIEHL DJ, KESHAVAN MS, KANAL E, NEBES RD, NICHOLS TE, GILLEN JS. Post-ECT increases in MRI regional T2 relaxation times and their relationship to cognitive side effects: a pilot study. *Psychiatry Res* 1994;**54**:177–184.
 57. COFFEY CE, FIGEL GS, DJANG WT, CRESS M, SAUNDERS WB, WEINER RD. Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biol Psychiatry* 1988;**24**:143–161.
 58. SCOTT AI, DOUGLAS RH, WHITFIELD A, KENDALL RE. Time course of cerebral magnetic resonance changes after electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1990;**156**:551–553.
 59. OUDIGA ML, VAN EXEL E, STEK ML et al. The structure of the geriatric depressed brain and response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2014;**222**:1–9.
 60. OUDIGA ML, DOLS A, ADELERHOF I et al. Contribution of white matter hyperintensities, medial temporal lobe atrophy and cortical atrophy on outcome, seven to twelve years after ECT in severely depressed geriatric patients. *J Affect Disord* 2015;**185**:144–148.
 61. OUDIGA ML, VAN EXEL E, WATTIES MP et al. White matter hyperintensities and cognitive impairment during electroconvulsive therapy in severely depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;**22**:157–166.
 62. ABBOTT CC, LEMKE NT, GOPAL S et al. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation. *Front Psychiatry* 2013;**4**:10.
 63. WEI Q, TIAN Y, YU Y et al. Modulation of interhemispheric functional coordination in electroconvulsive therapy for depression. *Transl Psychiatry* 2014;**4**:e453.
 64. PERRIN JS, MERZ S, BENNETT DM et al. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;**109**:5464–5468.
 65. BEALL EB, MALONE DA, DALE RM et al. Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *J ECT* 2012;**28**:234–241.
 66. CHRIST M, MICHAEL N, HBN H et al. Auditory processing of sine tones before, during and after ECT in depressed patients by fMRI. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;**115**:1199–1211.
 67. LYDEN H, ESPINOZA RT, PIRNA T et al. Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Transl Psychiatry* 2014;**4**:e380.
 68. JORGENSEN A, MAGNUSSON P, HANSON LG et al. Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016;**133**:154–164.
 69. PENG W, CHEN Z, YIN L, JIA Z, GONG Q. Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naïve patients. *J Affect Disord* 2016;**199**:114–123.
 70. FU CHY, COSTAFREDA SG, SANKAR A et al. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry* 2015;**15**:82.
 71. KOZEL FA, JOHNSON KA, NAHAS Z et al. Fractional anisotropy changes after several weeks of daily left high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex to treat major depression. *J ECT* 2011;**27**:5–10.
 72. PETERCHEV AV, ROSA MA, DENG Z-D, PRUDIC J, LISANBY SH. Electroconvulsive therapy stimulus parameters: rethinking dosage. *J ECT* 2010;**26**:159–174.
 73. SACKEIM HA, PRUDIC J, FULLER R, KELP J, LAVORI PW, OLIFSON M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007;**32**:244–254.
 74. SACKEIM HA, PRUDIC J, NOBLE MS et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008;**1**:71–83.
 75. SACKEIM HA, PRUDIC J, DEVANAND DP et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;**328**:839–846.
 76. SACKEIM HA, PRUDIC J, DEVANAND DP et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;**57**:425–434.
 77. SACKEIM HA. Convulsant and anticonvulsant properties of electroconvulsive therapy: towards a focal form of brain stimulation. *Clin Neurosci Res* 2004;**4**:39–57.
 78. SACKEIM HA, DEICNA P, PORTNOY S, NEELEY P, MALTZ S. Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biol Psychiatry* 1987;**22**:249–268.
 79. SPELLMAN T, PETERCHEV AV, LISANBY SH. Focal electrically administered seizure therapy: a novel form of ECT illustrates the roles of current directionality, polarity, and electrode configuration in seizure induction. *Neuropsychopharmacology* 2009;**34**:2002–2010.
 80. NAHAS Z, SHORT B, BURNS C et al. A feasibility study of a new method for electrically producing seizures in man: focal electrically administered seizure therapy [FEAST]. *Brain Stimul* 2013;**6**:403–408.
 81. CHAHINE G, SHORT B, SPICER K et al. Regional cerebral blood flow changes associated with focal electrically administered seizure therapy (FEAST). *Brain Stimul* 2014;**7**:483–485.
 82. PÉRAN P, CHERUBINI A, ASSOIGNA F et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain* 2010;**133**:3423–3433.
 83. PÉRAN P, CHERUBINI A, LUCCICENTI G et al. Volume and iron content in basal ganglia and thalamus. *Hum Brain Mapp* 2009;**30**:2667–2675.
 84. PÉRAN P, HAGBERG G, LUCCICENTI G et al. Voxel-based analysis of R2* maps in the healthy human brain. *J Magn Reson Imaging* 2007;**26**:1413–1420.
 85. CHERUBINI A, PÉRAN P, CALTAGIRONE C, SABATINI U, SPALLETTA G. Aging of subcortical nuclei: microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. *NeuroImage* 2009;**48**:29–36.
 86. CHERUBINI A, PÉRAN P, SPOLETTINI I et al. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2010;**19**:1273–1282.

Yrondi et al.

87. EUSTACHE P, NEMMI F, SAINT-AUBERT L, PARIENTE J, PERAN P. multimodal magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease patients at prodromal stage. *J Alzheimers Dis* 2016;**50**:1035–1050.
88. SPOLETINI I, CHERUBINI A, BANFI G et al. Hippocampi, thalami, and accumbens microstructural damage in schizophrenia: a volumetry, diffusivity, and neuro-psychological study. *Schizophr Bull* 2011;**37**:118–130.
89. CERASA A, CHERUBINI A, PERAN P, CERASA A, CHERUBINI A, PERAN P. Multimodal MRI in neurodegenerative disorders, multimodal MRI in neurodegenerative disorders. *Neurol Res Int Neurol Res Int* 2011;**2012**:1–2. e287891.

Annexe 2

NOTICE D'INFORMATION DES PATIENTS

Modifications structuro-fonctionnelles cérébrales chez des sujets dépressifs sévères avant et après traitement par électroconvulsivothérapie: Étude exploratoire

ECT-IM – Etude 15 7733 02

Promoteur de la recherche : CHU de Toulouse Hôtel Dieu - 2 rue Vignerie TSA 80035 – 31059
Toulouse cedex 9

Investigateur coordonnateur : Pr. Christophe Arbus Service de Psychiatrie adulte Hôpital Purpan – 31059
Toulouse cedex 9

Madame, Monsieur,

Le médecin qui vous a pris en charge dans le service de Psychiatrie adulte vous a proposé de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Toulouse est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Nous vous proposons de participer à une étude menée auprès de personnes traitées par électroconvulsivothérapie (ECT). Ce traitement consiste à provoquer l'équivalent d'une crise convulsive, artificiellement provoquée en utilisant un courant électrique faible et très bref appliqué à la surface du crâne, le geste est réalisé sous anesthésie générale. Cette prise en charge fait partie du traitement de référence de la dépression sévère, son efficacité a été démontrée mais le mécanisme de ce type de traitement reste méconnu.

Selon les connaissances scientifiques actuelles, l'effet secondaire le plus gênant de ce traitement serait la diminution des capacités de mémorisation. Ces troubles disparaissent après quelques jours ou semaines, parfois quelques mois.

Quel est l'objectif ?

L'objectif de cette étude est d'évaluer les modifications des structures du cerveau liées à ce traitement. Nous évaluerons en même temps l'évolution clinique de la dépression ainsi que les effets sur la mémoire. Nous rechercherons aussi un lien entre ces modifications cérébrales et l'efficacité clinique du traitement.

Pour cela, 4 séances d'IRM sont prévues :

- Avant la première séance de stimulation
- Après la première séance de stimulation
- Après la première séance de stimulation jugée « efficace » par le médecin.
- Après rémission de la maladie, lorsque les symptômes auront fortement diminués ou disparus

Comment va se dérouler cette recherche?

Dans le cadre de cette étude, nous nous entretiendrons avec des patients (service de Psychiatrie adulte, CHU Purpan) pour qui l'indication d'ECT a été préconisée.

Lors d'un premier entretien avec le médecin, la participation à l'étude vous sera proposée. Cette notice d'information vous sera remise.

Un délai de réflexion vous paraissant suffisant vous sera accordé. Délai durant lequel vous pourrez poser l'ensemble des questions souhaitées.

Au cours de cette recherche, vous bénéficierez des soins habituels recommandés pour la prise en charge de votre pathologie. Vos soins seront pris en charge de la même manière que si vous ne participiez pas à la recherche et les examens réalisés au cours de cette recherche seront pris en charge par le promoteur, le CHU de Toulouse.

Visite 1 :

Si vous acceptez de participer à l'étude qui vous est proposée, vous signerez le formulaire de consentement éclairé et vous commencerez l'étude :

- Au cours d'un entretien avec la psychologue, vous complèterez un test : BVMT-R visant à évaluer votre mémoire. Cinq autres tests nous permettront d'étudier d'autres fonctions cognitives comme l'attention (la fluence verbale, la dénomination et le Trail Making Test, les empan, le RLRI). La durée de cet entretien sera d'environ 30 minutes.

L'évaluation des symptômes de la dépression sera également effectuée par l'intermédiaire d'un hétéroquestionnaire (échelle HDRS).

L'HDRS est une échelle d'hétéro évaluation de la dépression parmi les plus utilisées en pratique courante. Elle est composée de 17 items. Le score total va de 0 à 54. Elle permet d'évaluer l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, les idéations suicidaires, les troubles du sommeil, le retentissement sur l'activité de la vie de tous les jours (professionnelle ou détente), l'état d'agitation, d'anxiété, les retentissements somatiques dont les éléments d'hypochondrie, les symptômes génitaux, la perte de poids et la prise de conscience. On considère comme état de rémission une HDRS inférieure à 7.

Le BVMT-R est un test de mémoire visuelle. Vous serez amené à mémoriser des figures géométriques puis à les restituer dans un second temps immédiatement.

Le test RL/RI16 mesure les capacités d'encodage et d'apprentissage. Il est divisé en deux parties: la première a pour but de tester la mémoire immédiate (à court terme), c'est l'étape d'apprentissage (rappel immédiat), la seconde a pour but de tester la mémoire à plus long terme, c'est l'étape de mémorisation (rappel différé).

Le Trail Making Test (TMTA/B): test évaluant la flexibilité mentale, la rapidité psychomotrice, l'attention et les fonctions exécutives. Vous devrez relier des points entre eux. Ce test sera chronométré.

Les Fluences verbales catégorielles et littérales : ces deux épreuves permettent d'évaluer l'intégrité du stock sémantique, les stratégies de recherche en mémoire ainsi que la flexibilité mentale. Vous devrez énumérer le maximum de mots en un temps limité.

L'épreuve de dénomination à 40 items : Il s'agit d'un outil, standardisé en langue française, permettant de quantifier les troubles de la dénomination chez des sujets adultes et d'évaluer le type de dysfonctionnement, en référence aux mécanismes impliqués dans le processus normal de dénomination d'une image simple. Schématiquement, les modèles de dénomination distinguent 3 niveaux : l'analyse perceptive de l'image, l'accès aux informations sémantiques stockées en mémoire et la sélection du nom correspondant.

Le test des empan est une mémorisation d'une liste de nombres à l'endroit et à l'envers.

Le Test de mémoire autobiographique Columbia University Autobiographical Memory Interview – Short Form (CUAMI-SF)

Ce test qui est un entretien semi-structuré. Il sert à déterminer votre capacité à vous remémorer des détails personnels spécifiques de votre vie.

Vous serez interrogé sur six thématiques de votre vie (dernier voyage, dernier jour de l'an, dernier anniversaire, dernière maladie, personne de l'entourage, dernier emploi). Plusieurs questions pour chaque thème vous seront posées. Il faudra répondre avec le maximum de détails. La deuxième évaluation après la cure d'ECT permet d'obtenir un score d'amnésie.

La passation dure environ trente minutes.

Le test d'évaluation de la plainte mnésique subjective : Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)

Le test utilisé sera un auto-questionnaire : le CFQ. Il permet d'évaluer votre faculté de connaître, comprendre, porter des jugements sur vos capacités mnésiques et leur processus.

Il comporte 25 questions portant sur les difficultés d'attention, d'apprentissage, de mémoire ayant pu survenir les 6 derniers mois précédant la passation du questionnaire. Le sujet peut répondre sur une échelle de zéro (jamais) à quatre (très souvent). Plus le score est élevé, plus il existe une plainte cognitive. La passation dure environ 5 minutes.

Nous ferons passer ce test avant ECT (V1) et après rémission (V4).

Nous comparerons les résultats afin d'évaluer s'il existe une modification de cette plainte. L'objectif est d'observer les corrélations entre altérations objectives de la mémoire et la plainte.

En cas de fatigue importante, le bilan neuropsychologique pourra être réalisé sur plusieurs jours.

• Les participants se rendront ensuite à l'INSERM U825 accompagnés d'un technicien de recherche clinique afin d'effectuer l'examen IRM. Par mesure de sécurité et comme pour tout examen IRM de routine, le technicien IRM vérifiera les conditions de sécurité afin de réaliser ce type d'examen.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau :

L'IRM est un examen qui sert à visualiser le cerveau. Il dure entre 45 minutes et 1 heure. Vous devrez rester tranquille et immobile pendant l'examen. L'IRM n'implique pas d'exposition à des radiations. Le technicien vous conduira dans la salle d'IRM et vous vous allongerez ensuite sur une table. Le technicien positionnera votre tête au milieu de l'appareil d'IRM. L'appareil ne vous touche pas et vous ne sentez rien. Il émet simplement un bruit de cognement prononcé lorsqu'il prend les clichés. Le technicien vous donnera un casque pour écouter de la musique ou des bouchons de protection d'oreille pour diminuer le bruit.

Il quittera ensuite la pièce, alors que vous serez encore installé(e) dans l'appareil, mais il vous verra et pourra communiquer avec vous grâce à la fenêtre d'observation dans la pièce voisine. Un interphone vous permettra également de communiquer avec lui pendant toute la durée de l'examen. Il est important que vous restiez parfaitement immobile pendant toute la durée de l'examen.

Visite 2 :

Un rendez-vous aura été fixé au préalable en fonction du début du traitement par ECT. Dans les 48h qui suivent la 1^{ère} séance d'ECT, une seconde évaluation de la mémoire sera réalisée avec la psychologue (test ~~RL/RI-16~~ BVMT-R). Un deuxième examen IRM aura lieu, dans les mêmes conditions que le premier. L'évaluation des symptômes de la dépression sera également effectuée par l'intermédiaire d'un hétéroquestionnaire (échelle HDRS).

Entre les visites 2 et 3, il y aura un certain nombre d'ECT en fonction de la rapidité d'apparition de l'efficacité.

Visite 3 :

Dans les 48h qui suivent la 1^{ère} séance efficace d'ECT, une troisième évaluation de la mémoire (test BVMT-R) sera réalisée avec la psychologue. Un troisième examen IRM aura lieu, dans les mêmes conditions que les deux premiers. L'évaluation des symptômes de la dépression sera également effectuée (échelle HDRS). La séance d'ECT considérée comme efficace est une séance pour laquelle il existe une crise électrique d'au moins 25 secondes.

Visite 4 :

Un dernier rendez-vous aura été fixé dans les dix jours suivants la dernière ECT de la cure. Le bilan comprendra les mêmes tests que lors de la visite 1. Cela correspond au BVMT-R, RLRI, Trail Making Test, empan, dénomination 40, fluences verbales. Des évaluations des symptômes de la dépression (échelle HDRS), de la mémoire autobiographique (CUAMI-SF) et de la plainte mnésique subjective (CFQ) seront réalisées. Un dernier examen IRM aura lieu, dans les mêmes conditions que les deux précédents.

Qui peut participer ?

Peuvent participer à cette étude, les patients présentant un épisode dépressif sévère à qui l'on propose une prise en charge par ECT suite à l'échec de traitement médicamenteux. Cette prise en charge par ECT est proposée au cours d'une hospitalisation dans le service universitaire de psychiatrie et psychologie médicale du Pr Schmitt.

Pour être inclus dans cette recherche, vous devrez répondre aux critères suivants :

- Vous êtes un homme ou une femme âgé de 50 à 70 ans
- Vous répondez aux critères du DSM V du diagnostic d'épisode dépressif majeur
- Vous présentez une première indication d'ECT et avez consenti à un traitement par ECT
- Vous êtes capable de rester 45 minutes dans l'IRM
- Vous êtes droitier de naissance : pour le vérifier nous vous ferons passer le test d'Edimbourg
- Vous comprenez la langue française
- Vous êtes affilié au régime de sécurité sociale ou équivalent
- Vous acceptez d'être informé de la découverte d'une éventuelle anomalie à l'IRM, information qui sera communiquée à votre médecin traitant
- Vous avez signé un consentement éclairé

Vous ne pourrez pas participer à cette recherche si vous répondez aux critères suivants :

- Vous présentez une contre-indication à l'IRM : corps étranger métallique oculaire, valve cardiaque, clips vasculaires anciennement implantés sur anévrisme, pacemaker, neurostimulateur, implants cochléaires et de manière générale de tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible.
- Vous présentez une contre-indication à l'anesthésie : allergie, altération de l'état général trop marqué pour que la balance bénéfique/risque soit en faveur de l'anesthésie.
- Vous présentez une contre-indication à l'ECT : processus cérébral expansif
- Vous refusez d'être informé d'une anomalie décelée lors de l'IRM
- Vous avez un antécédent de pathologie neurologique
- Vous avez un antécédent de traumatisme crânien
- Votre résultat obtenu au test MMSE < 15/30 (seuil à partir duquel l'évaluation neuropsychologique ne sera pas réalisable)
- Vous présentez une pathologie neurodégénérative
- Vous êtes sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle

Il n'y a pas d'indemnisation prévue pour les frais kilométriques et pour votre participation à la recherche.

Vous ne pourrez pas participer à une autre recherche pendant la durée de celle-ci.

Que vous demandera-t-on ?

Voici de façon simplifiée, un tableau récapitulatif qui précise les différentes visites proposées ainsi que les tests qui vous seront proposés. Une psychologue sera chargée de réaliser ces différents entretiens.

	Visite de pré-inclusion V0 (screening)	Inclusion V1 (< 7 jours avant 1 ^{ère} séance d'ECT)	Visite V2 (après 1 ^{ère} séance d'ECT, <48h)	Visite V3 (après 1 ^{ère} séance efficace d'ECT, <48h)	Visite V4 (après rémission, <10j)
Consentement éclairé		✓			
Remise de la notice d'information	✓				
Vérification critères d'inclusion et de non inclusion	✓				
Bilan pré-ECT	✓				
Test de latéralité	✓				
Thase and Rush		✓			
Recueil données cliniques		✓			
MINI		✓			
MMS	✓				
HDRS		✓	✓	✓	✓
IRM		✓	✓	✓	✓
CFQ		✓			✓
Bilan neuropsychologique (RLRI, TMT, empans, fluences, déno40)		✓			✓

BVMT-R		✓	✓	✓	✓
CUAMI-SF		✓			✓
Recueil des événements indésirables		✓	✓	✓	✓

Durée de l'étude :

La participation de chaque sujet est de 7 semaines environ et la durée totale de la recherche est de 24 mois. 20 participants seront inclus dans ce protocole.

Bénéfices attendus :

Cette étude vous permettra d'être examiné sur le plan neuropsychologique . En effet, les troubles de la mémoire restent les effets secondaires les plus fréquents bien que réversibles. Cette évaluation neuropsychologique permettra de mieux appréhender les troubles mnésiques de manière individuelle. Cette étude vous permettra de bénéficier de plusieurs imageries cérébrales avant/après ECT et donc d'une surveillance plus rapprochée. Elle permettra une prise en charge plus individualisée de la pathologie.

Cette étude devrait contribuer à améliorer notre compréhension sur le mécanisme d'action de l'ECT du fait de l'utilisation d'une nouvelle méthode d'imagerie (analyse multimodale). Elle contribuera à améliorer notre compréhension de l'impact de l'ECT sur la mémoire antérograde et rétrograde au niveau structuro-fonctionnel. De plus, les résultats de cette étude exploratoire permettront de générer des hypothèses plus précises sur lesquelles nous pourrons nous appuyer afin de construire un protocole de plus grande envergure et à terme, d'envisager des facteurs pronostics de réponses aux ECT afin de proposer une prise en charge la plus personnalisée possible de la dépression sévère résistante.

Contraintes et inconvénients possibles :

Nous ne prévoyons pas de risques spécifiques en dehors de la contrainte liée aux tests neuropsychologiques et au temps passé dans l'IRM.

La durée de passation de l'IRM est d'environ 40 à 45 minutes. L'IRM étant un espace fermé, les patients souffrant de claustrophobie pourraient ne pas accepter de participer à l'étude.

La passation des échelles neuropsychologiques est de l'ordre d'une heure. Bien que cette passation puisse être entre coupée de pauses, la durée totale peut être contraignante.

Il existe également une possibilité de découverte fortuite d'une éventuelle anomalie à l'IRM alors que vous ne présentez que peu ou pas de symptômes, ce qui peut être à l'origine d'un vécu négatif ou d'un ressenti d'incompréhension.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale?

Pendant toute la durée de la recherche, vous bénéficierez de la même prise en charge que celle prévue pour les personnes non incluses dans ce protocole de recherche.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche, vous bénéficierez du suivi habituel dispensé dans le service de Psychiatrie.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Toulouse vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Toulouse.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Tous les frais supplémentaires liés à la recherche sont pris en charge par le promoteur.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer IV le 05/01/2016 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 28/01/2016 (art L1121-4 du code de la santé publique),

- le promoteur de cette recherche, le CHU de Toulouse a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société d'assurance HDI Gerling (n° contrat d'assurance 10006648-150029-10998) (art L1121-10 du code de la santé publique),

- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions de l'attention que vous avez portée à la lecture de ce document.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Modifications structuro-fonctionnelles cérébrales chez des sujets dépressifs sévères avant et après traitement par électroconvulsivothérapie: Étude exploratoire

ECT-IM – Etude 15 7733 02

Promoteur de la recherche : CHU de Toulouse Hôtel Dieu - 2 rue Viguerie TSA 80035 – 31059
Toulouse cedex 9

Investigateur coordonnateur : Pr. Christophe Arbus Service de Psychiatrie adulte Hôpital Purpan – 31059
Toulouse cedex 9

Je soussigné(e)..... (nom, prénom) certifie avoir lu et compris la notice d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr
..... (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer IV le 05/01/2016 et l'autorisation de l'ANSM le 28/01/2016 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche, CHU Toulouse (Hôtel Dieu, 2 rue Viguerie TSA 80035, 31059 Toulouse cedex 9), a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société HDI Gerling (n° contrat d'assurance 10006648-150029-10998).

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Je déclare ne pas être sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle et être affilié à la Sécurité Sociale.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si j'en fais la demande écrite à l'investigateur coordonnateur, conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisamment long avant de prendre ma décision, et compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche **ECT-IM** dans les conditions établies par la loi et telles que précisées dans la notice d'information qui m'a été remise.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone :

Deux exemplaires de consentements (patient et investigateur) sont établis.

Fait à.....

Le

Signature du patient :

Fait à.....

Le

Signature du médecin :

Annexe 3

Episode Dépressif Caractérisé DSM 5.

- A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une période d'une durée de 2 semaines et avoir présenté un changement par rapport à l'état antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse, de vide) ou observée par les autres (pleurs).
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque des activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
 3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
 6. Fatigue ou perte d'énergie tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer.
 9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires, récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- D. L'épisode ne correspond pas aux critères du troubles schizo-affectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à un autre trouble psychotique.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

ETIQUETTE PATIENT

ETIQUETTE SERVICE

SUIVI DE LA DEPRESSION

Echelle de dépression de Hamilton

		Score
1 Humeur dépressive (Ritasse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépression)	<input type="checkbox"/> 0 absent <input type="checkbox"/> 1 ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet <input type="checkbox"/> 2 ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément <input type="checkbox"/> 3 le sujet communique ces états affectifs non verbalement (ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer) <input type="checkbox"/> 4 le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales	
2 Sentiment de culpabilité	<input type="checkbox"/> 0 absent <input type="checkbox"/> 1 s'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice aux gens <input type="checkbox"/> 2 idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables <input type="checkbox"/> 3 la maladie actuelle est une punition - idées délirantes de culpabilité <input type="checkbox"/> 4 entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes	
3 Suicide	<input type="checkbox"/> 0 absent <input type="checkbox"/> 1 a l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue <input type="checkbox"/> 2 souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même <input type="checkbox"/> 3 idées ou gestes de suicide <input type="checkbox"/> 4 tentatives de suicide (coter 4 toute tentative réussie)	
4 Insomnie du début de la nuit	<input type="checkbox"/> 0 pas de difficulté à s'endormir <input type="checkbox"/> 1 se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir (ex. de moins de 15 min)	
5 Insomnie du milieu de la nuit	<input type="checkbox"/> 0 pas de difficulté <input type="checkbox"/> 1 le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit	
6 Insomnie du matin	<input type="checkbox"/> 0 pas de difficulté <input type="checkbox"/> 1 se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort	
7 Travail et activités	<input type="checkbox"/> 0 pas de difficulté <input type="checkbox"/> 1 pensées et sentiments d'incapacité, léthargie ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente <input type="checkbox"/> 2 perte d'intérêt dans les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrits directement par le malade, ou bien indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque) <input type="checkbox"/> 3 diminutions du temps d'activité ou de la productivité (il répond coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 h/jour à des activités aide aux hôpitaux ou tâches occupacionnelles à l'exception des tâches de routine de la salle) <input type="checkbox"/> 4 a arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle (il répond coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou 7 est capable d'effectuer ces tâches de routine sans être aidé)	
8 Ralentissement (Carence de la pensée et du langage, diminution de la concentration, de l'activité motrice)	<input type="checkbox"/> 0 langage et pensée normaux <input type="checkbox"/> 1 léger ralentissement à l'entretien <input type="checkbox"/> 2 ralentissement manifeste à l'entretien <input type="checkbox"/> 3 entretien difficile <input type="checkbox"/> 4 stupeur	
9 Agitation	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 crispations, secousses musculaires <input type="checkbox"/> 2 joue avec ses mains, ses cheveux, etc... <input type="checkbox"/> 3 bouge, ne peut pas rester assis tranquille <input type="checkbox"/> 4 se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres	
10 Anxiété psychique	<input type="checkbox"/> 0 aucun trouble <input type="checkbox"/> 1 tension subjective et irritabilité <input type="checkbox"/> 2 se fait du souci à propos de problèmes mineurs <input type="checkbox"/> 3 attitude inquiète, apparente dans l'expression du visage et le langage <input type="checkbox"/> 4 peurs exprimées sans qu'on pose de questions	
11 Anxiété somatique	<input type="checkbox"/> 0 absente <input type="checkbox"/> 1 discrète <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 grave <input type="checkbox"/> 4 l'appartient le sujet incapable d'indiquer concomitants physiques de l'anxiété tels que : cardiovasculaires (palpitations cardiaques) gastro-intestinaux (brûlure aigre, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations) respiratoires (hyperventilations, toux) pollakiurie, transpiration	
12 Anxiété somatique (Gastro-intestinal)	<input type="checkbox"/> 0 aucun <input type="checkbox"/> 1 perte d'appétit, mais mange s'en être poussé par les infirmières - sentiment de lourdeurs abdominales <input type="checkbox"/> 2 a des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel - demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques	
13 Symptômes somatiques (Général)	<input type="checkbox"/> 0 aucun <input type="checkbox"/> 1 douleur dans les membres, dans le dos ou la tête - douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires - perte d'énergie et fatigabilité <input type="checkbox"/> 2 coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net	
14 Symptômes génitaux (Général)	<input type="checkbox"/> 0 absents <input type="checkbox"/> 1 légers <input type="checkbox"/> 2 graves symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels	
15 Hypochondrie	<input type="checkbox"/> 0 absente <input type="checkbox"/> 1 attention concentrée sur son propre corps <input type="checkbox"/> 2 préoccupations sur sa santé <input type="checkbox"/> 3 plaintes fréquentes, demandes d'aides, etc... <input type="checkbox"/> 4 idées délirantes hypochondriaques	
16 Perte de poids (Coter soit A soit B)	A (après les dires du malade) <input type="checkbox"/> 0 pas de perte de poids <input type="checkbox"/> 1 perte de poids probable liée à la maladie actuelle <input type="checkbox"/> 2 perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet) B (appréciation par passées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées) <input type="checkbox"/> 0 moins de 500g de perte de poids par semaine <input type="checkbox"/> 1 plus de 500g de perte de poids par semaine <input type="checkbox"/> 2 plus de 1kg de perte de poids par semaine	
17 Prise de conscience	<input type="checkbox"/> 0 reconnaît qu'il est déprimé et malade <input type="checkbox"/> 1 reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à besoin de repos, etc... <input type="checkbox"/> 2 nie qu'il est malade	
Total des 17 items		

RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version de base

Nom : Prénom : Age : Date :

Catégorie	Item	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
			RL1	RI1	RL2	RI2	RL3	RI3	RLD	RI D
poisson	hareng									
vêtement	gilet									
jeu	domino									
fleur	jonquille									
profession	dentiste									
fruit	groseille									
métal	cuivre									
inst.mus.	harpe									
oiseau	mésange									
arbre	tilleul									
sport	judo									
légume	celerai									
danse	valse									
maladie	rougeole									
meuble	tabouret									
science	géographie									
Rép. correctes										
Score total (RL + RI)										
Faux										
Doubles										

RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version parallèle

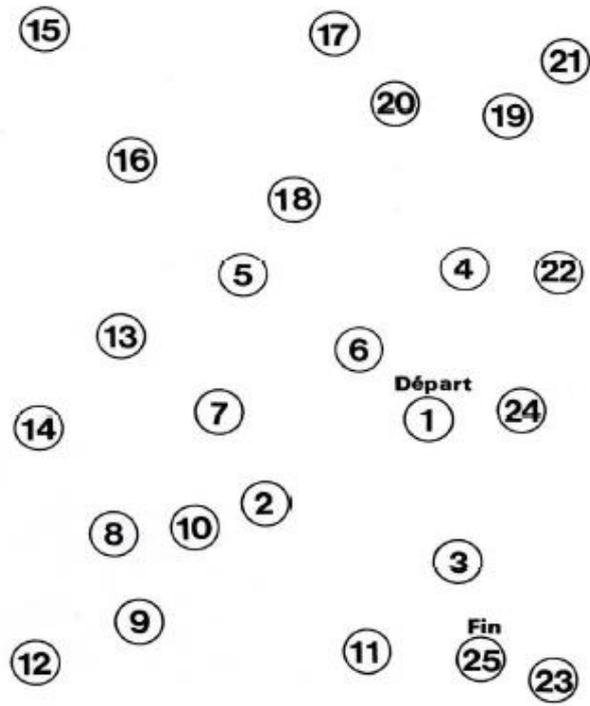
Nom : Prénom : Age : Date :

Catégorie	Item	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
			RL1	RI1	RL2	RI2	RL3	RI3	RLD	RI D
poisson	sardine									
vêtement	bonnet									
jeu	puzzle									
fleur	maoget									
profession	plombier									
fruit	abricot									
métal	aluminium									
inst.mus.	clarinette									
oiseau	corbeau									
arbre	platane									
sport	équitation									
légume	épinard									
danse	tango									
maladie	angine									
meuble	divan									
science	mathématiques									
Rép. correctes										
Score total (RL + RI)										
Faux										
Doubles										

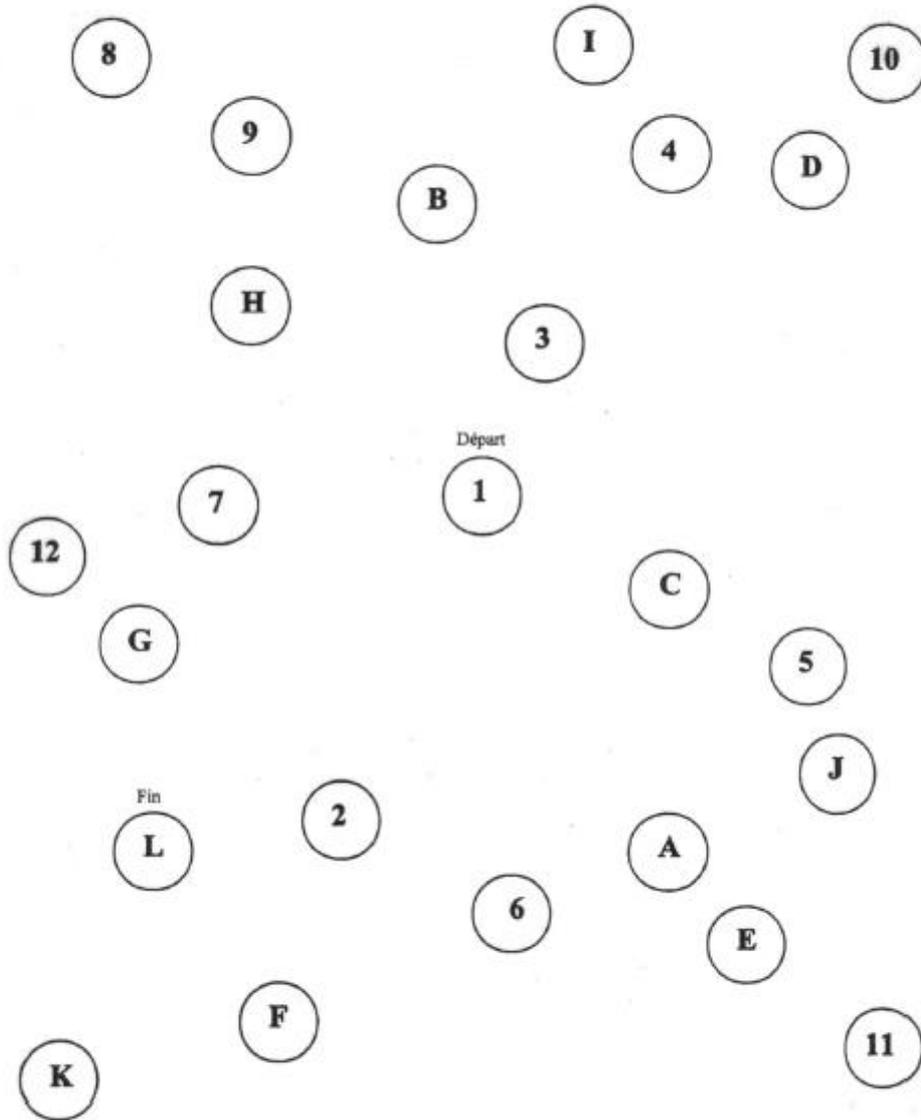
Empans auditivo- verbaux de chiffres endroits			
Empan	Items	Réponses	Score
3	5-8-2		
	6-9-4		
4	6-4-3-9		
	7-2-8-6		
5	4-2-7-3-1		
	7-5-8-3-6		
6	6-1-9-4-7-3		
	3-9-2-4-8-7		
7	5-9-1-7-4-2-8		
	4-1-7-9-3-8-6		
8	5-8-1-9-2-6-4-7		
	3-8-2-9-5-1-7-4		
9	2-7-5-8-6-2-5-8-4		
	7-1-3-9-4-2-5-6-8		

Empans auditivo- verbaux de chiffres envers			
Empan	Items	Réponses	Score
2	2-4		
	5-8		
3	6-2-9		
	4-1-5		
4	3-2-7-9		
	4-9-6-8		
5	1-5-2-8-6		
	6-1-8-4-3		
6	5-3-9-4-1-8		
	7-2-4-8-5-6		
7	8-1-2-9-3-6-5		
	4-7-3-9-1-2-8		
8	9-4-3-7-6-2-5-8		
	7-2-8-1-9-6-5-3		

TMT-A



TRAIL MAKING TEST : Partie B



FLUENCE VERBALE CATÉGORIELLE ET LEXICALE
ANIMAUX, FRUITS, MEUBLES
LETTRE P, R, V
(Cardebat D, et al 1990)

MOTS CLÉS :

Test de langage, Test des fonctions exécutives, Fluence verbale

FAMILLE :

Test d'évaluation de plusieurs fonctions cognitives : le langage/ Fluence verbale/ mémoire de travail / mémoire sémantique

PRINCIPES:

La fluence verbale est un test simple de production de langage. Il est bien sûr très lié au NSC.

CONSIGNES:

L'ordre de passation est aléatoire, trois critères sémantiques ont été retenus : « Animaux » considéré comme riche en items, « Meubles » considéré comme pauvre en items et « Fruits » considéré comme intermédiaire. Une fluence lexicale et une fluence catégorielle suffisent en clinique courante pour se faire une idée.

Pour la fluence Lexicale, dire au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de mots français possibles, soit des noms, soit des verbes, soit des adjectifs, etc... commençant par la lettre que je vais vous donner et ceci en deux minutes. Ne dites pas des mots de la même famille, des noms propres et ne vous répétez pas.... Par exemple avec la lettre L, vous pouvez dire Lune, Laver, Laborieuse, ...Avez-vous bien compris ?».

Pour la fluence Sémantique ou catégorielle, dire au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de noms que vous connaissez, dans la catégorie que je vais vous donner et ceci en deux minutes ; sans noms de la même famille, et sans répétitions.... Par exemple pour la catégorie des Fleurs, vous pouvez me dire Rose, Dahlia, Violette ...Avez-vous bien compris?»

Déclencher le chronomètre et noter les réponses à la 1^{ère} et à la 2^{ème} minute(ambigu... « noter les réponses correspondant à la 1ère minute et à la 2ème minute » (. A des fins de recherche, il est proposé de noter par un tiré le passage de toutes les 15 secondes)

1. Noter le total de mots produits.

2. Noter le nombre de répétitions.

Une répétition (ou persévération) est un même mot reproduit une ou plusieurs fois, par exemple un mot produit trois fois donne deux répétitions).

3. Noter le nombre d'erreurs.

L'erreur est représentée par le non-respect de la consigne ci-dessus (mot commençant par une autre lettre que celle donnée ou ne correspondant pas à la catégorie), les logatomes, les noms propres ou mots étrangers.

COTATION :

Par exemple en fluence sémantique animaux, « Canard, cane, caneton » seront comptabilisés pour 3 mots produits et 2 erreurs. En revanche, « cheval, jument, poulain » comptent simplement pour trois mots produits.

Si un hyperonyme est décliné (nom de la catégorie sémantique), seules les déclinaisons comptent : « **animaux**, pie, corbeau, perroquet » comptent pour quatre mots produits et une erreur (« oiseau » doit être considéré comme une erreur, dès lors que le patient a été prévenu).

Le patient peut donner des noms d'animaux commençant par la lettre qui avait été demandée précédemment.

Ex : le patient peut donner des mots commençant par P qui soient des animaux.

En cas de mot produit à la 1^{ère} minute et répété à la 2^{ème} minute, le rapporter dans le nombre de répétitions de la 2^{ème} colonne.

N.B. : Si le patient produit plus de 22 mots à la 1^{ère} minute, continuer de noter les réponses dans la 2^{ème} colonne et noter dans la 2^{ème} colonne le passage entre la 1^{ère} minute et la 2^{ème} minute.

Le score total est le nombre total de mots produits moins les erreurs ou répétitions.

INTERPRÉTATION :

la fluence verbale est précocement touchée dans la maladie d'Alzheimer mais aussi lors de toute atteinte des fonctions exécutives, (ou encore chez des patients aphasiques après AVC). Il faut cependant noter les autres composantes influençant la performance à ce test : influence de la mémoire de travail et de la mémoire sémantique pour la fluence sémantique

Il faut rapporter le nombre de mots corrects aux normes publiées dans l'article de référence selon le sexe, l'âge et le NSC.(tableau reproduit ci-dessous). Cet article détaille l'étalonnage réalisé chez des sujets normaux (cf : tableaux ci-dessous).

RÉFÉRENCES ET COPYRIGTS

REFERENCE :

Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. Acta Neurol Belg. 1990;90(4):207-17. (in French).

COPYRIGHT PROTÉGÉ POUR TOUTE REPRODUCTION

© : équipe de Toulouse

Contact : Dr Jean-François DEMONET <demonet@toulouse.inserm.fr>

OU Dr Michèle PUEL <puel.m@chu-toulouse.fr>

Scores chez des Hommes sans pathologie cérébrale (n= 84) selon Cardebat D. et al 1990

Niveau I	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	17,28 ± 5,49	13,07 ± 5,49	12,71 ± 4,92	29,35 ± 7,79	15,78 ± 3,46	12,21 ± 2,32
50-65 ans	19,21 ± 5,56	17,64 ± 6,77	14,64 ± 8,82	33,64 ± 6,59	18,71 ± 4,23	16,28 ± 3,02
70-85 ans	19,28 ± 7,05	16,78 ± 6,04	14,50 ± 6,46	27,14 ± 8,53	15,42 ± 3,85	11,71 ± 3,53
Niveau II	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	20,64 ± 6,83	18,14 ± 8,39	15,00 ± 5,9	35,78 ± 10,67	17,50 ± 3,91	15,00 ± 3,82
50-65 ans	22,71 ± 7,24	19,42 ± 8,37	16,64 ± 5,04	31,85 ± 6,93	18,64 ± 4,43	14,85 ± 3,97
70-85 ans	20,78 ± 7,32	18,21 ± 7,08	15,71 ± 7,05	29,71 ± 11,97	16,00 ± 7,86	14,35 ± 4,55

Niveau d'étude I : ≤ 9 ans d'études

Niveau II : > 9 ans d'études

Scores chez des Femmes sans pathologie cérébrale (n= 84) selon Cardebat D. et al 1990

Niveau I	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	19,07 ± 10,01	14,35 ± 5,91	13,07 ± 5,85	26,00 ± 7,46	17,64 ± 4,19	15,42 ± 4,12
50-65 ans	14,85 ± 5,36	13,07 ± 5,79	11,21 ± 3,62	27,35 ± 7,72	19,35 ± 3,34	14,50 ± 4,03
70-85 ans	14,71 ± 7,56	13,00 ± 6,97	11,42 ± 4,98	29,71 ± 5,32	17,31 ± 4,97	13,92 ± 3,58
Niveau II	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	20,57 ± 5,99	19,00 ± 6,44	16,07 ± 5,66	30,14 ± 11,42	19,85 ± 3,32	17,42 ± 5,77
50-65 ans	25,57 ± 6,02	25,57 ± 8,57	20,78 ± 6,05	38,71 ± 9,78	22,42 ± 3,93	19,35 ± 4,06
70-85 ans	23,78 ± 8,35	21,14 ± 7,16	17,71 ± 5,91	32,64 ± 7,90	19,35 ± 3,24	17,00 ± 4,64

Niveau d'étude I : ≤ 9 ans d'études

Niveau II : > 9 ans d'études

P	ANIMAUX
0-15 sec	
15-30sec	
30-45 sec	
45-60 sec	

----- .

P	ANIMAUX
0-15 sec	
15-30sec	
30-45 sec	
45-60 sec	

DENOMINATION 40 ITEMS
(BECS-GRECO)

Initiales du sujet :

Date:

Temps de passation :

N°	Rép majoritaire / Réponse acceptable	code	Réponse orale du sujet: mettre (+) pour réponse identique; dans tous les autres cas transcrire la réponse
1	flèche		
2	maïs		
3	cygne		
4	luge		
5	sifflet		
6	ours		
7	singe / chimpanzé		
8	paon		
9	fraise		
10	flûte		
11	lapin / lièvre		
12	tulipe		
13	brouette		
14	zèbre		
15	cerf-volant		
16	tambour		
17	chauve-souris		
18	chapeau		
19	mouton		
20	chameau		
21	pyjama		
22	toupie		
23	piano		
24	scie / égoïne		
25	cravate		
26	perroquet		
27	tortue		
28	compas		
29	lézard		
30	arrosoir		
31	hache		
32	ananas		
33	moulin		
34	âne / bourricot		
35	tour		
36	serpent		
37	raisin (grappe de)		
38	peigne		
39	tabouret		
40	aigle / rapace		

TOTAL réussites : / 40

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les ones sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____ / 10

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

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quel saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'hôpital où nous sommes.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?²⁶
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?^{26*}
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répérez et que vous essayiez de les mémoriser car je vous les redemandera tout à l'heure. / 3

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|---------|
| 11. Cigare | ou | Citron | ou | Painsec |
| 12. Fleur | | Cla | | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Veuillez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois.²⁶ / 5

14.	93	<input type="checkbox"/>
15.	86	<input type="checkbox"/>
16.	79	<input type="checkbox"/>
17.	72	<input type="checkbox"/>
18.	65	<input type="checkbox"/>

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Veuillez-vous épeler le mot MONDE à l'envers.^{26*}

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de mémoriser tout à l'heure ? / 3

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|---------|
| 11. Cigare | | Citron | | Painsec |
| 12. Fleur | ou | Cla | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?²⁶ / 8
Montrer votre main. 23. Quel est le nom de cet objet ?^{26*}
24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI, DE ET »^{26**}

Prenez une feuille de papier sur le bureau, la présente au sujet ou lui dites : « Prenez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite.
26. Pliez-la en deux.
27. Et jetez-la par terre. »^{26**}

Tendez au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dites au sujet :

28. « Fermez ce qui est écrit ».

Tendez au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

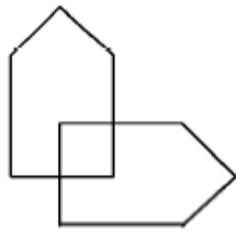
29. « Veuillez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »^{26***}

Praxies constructives

Tendez au sujet une feuille de papier et lui demandez : 30. « Veuillez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »

Ecrivez une phrase :



Les questions suivantes portent sur de petites étourderies que tout le monde commet à certains moments. Nous souhaitons savoir si vous les avez commises fréquemment ou non ces 6 dernier mois.

	Très souvent	Assez souvent	Occasionnellement	Très rarement	Jamais
1 Vous arrive-t-il de lire quelque chose sans être concentré et, donc, de devoir le relire ?	4	3	2	1	0
2 Vous arrive-t-il d'oublier pourquoi vous allez d'un endroit à un autre de votre appartement ?	4	3	2	1	0
3 Vous arrive-t-il de ne pas remarquer les panneaux indicateurs sur la route ?	4	3	2	1	0
4 Vous arrive-t-il de confondre la gauche et la droite lorsque vous indiquez une direction ?	4	3	2	1	0
5 Vous arrive-t-il de heurter intentionnellement les gens lorsque vous vous déplacez ?	4	3	2	1	0
6 Vous arrive-t-il d'oublier si vous avez éteint la lumière ou bien fermé la porte à clef ?	4	3	2	1	0
7 Vous arrive-t-il de ne pas pouvoir retenir le nom des gens juste après qu'ils vous l'aient donné ?	4	3	2	1	0
8 Vous arrive-t-il de dire des choses et de réaliser, après coup, que cela peut être mal pris ?	4	3	2	1	0
9 Avez-vous du mal à écouter les gens quand vous faites quelque chose d'autre ?	4	3	2	1	0
10 Vous arrive-t-il de perdre votre sang froid et de le regretter ensuite ?	4	3	2	1	0
11 Laissez-vous, pendant des jours, une lettre importante sans réponse ?	4	3	2	1	0
12 Vous arrive-t-il d'oublier où vous devez tourner lorsque vous êtes sur une route que vous connaissez mais que vous utilisez peu ?	4	3	2	1	0
13 Vous arrive-t-il de ne pas voir ce que vous cherchez dans un magasin ? (et qui s'y trouve !) ?	4	3	2	1	0
14 Vous arrive-t-il de vous demander tout d'un coup si vous avez correctement employé un mot ?	4	3	2	1	0
15 Avez-vous du mal à vous décider ?	4	3	2	1	0
16 Vous arrive-t-il d'oublier un rendez-vous ?	4	3	2	1	0
17 Oubliez-vous l'endroit où vous avez mis (par exemple) un journal ou un livre ?	4	3	2	1	0

	Tres souvent	Assez souvent	Occasionnellement	Tres rarement	Jamais
18 Vous arrive-t-il de jeter par accident ce que vous voulez garder et de garder ce que vous voulez jeter (par exemple, jeter un bonbon dans la poubelle et porter à la bouche le papier du bonbon) ?	4	3	2	1	0
19 Vous arrive-t-il d'« être perdu dans vos pensées » alors que vous devriez écouter ?	4	3	2	1	0
20 Oubliez-vous le nom des gens ?	4	3	2	1	0
21 Vous arrive-t-il de commencer une activité et d'être distrait par quelque chose ?	4	3	2	1	0
22 Êtes-vous dans l'incapacité de vous rappeler un mot que vous avez « sur le bout de la langue » ?	4	3	2	1	0
23 Vous arrive-t-il d'aller dans un magasin et d'oublier ce que vous êtes venu y acheter ?	4	3	2	1	0
24 Faites-vous tomber les choses ?	4	3	2	1	0
25 Avez-vous parfois l'impression d'avoir l'esprit « vide » ?	4	3	2	1	0

B
V
M
T
B

**Visual Spatial
Memory
Test-
Revised**

Response Form

Ralph H. B. Benedict, PhD

Name _____ Test Date ____/____/____
 ID# _____ Birthdate ____/____/____
 Gender _____ Ethnicity _____ Handedness _____ Age ____
 Education _____ Examiner _____

Form Administered: 1 2 3 4 5 6 (circle one)

	Raw score	T score	Percentile
Trial 1			
Trial 2			
Trial 3			
Total Recall ¹			
Learning ²			
Delayed Recall			
Percent Retained ³			
Recognition Hits			
Recognition False Alarms			
Recognition Discrimination Index ⁴			
Recognition Response Bias			
Copy (optional)			

Normative table/comparison group _____

¹Total Recall = (Trial 1 raw score + Trial 2 raw score + Trial 3 raw score).

²Learning = (Higher value of Trial 2 raw score or Trial 3 raw score) - Trial 1 raw score.

³Percent Retained = [Delayed Recall raw score + (higher value of Trial 2 raw score or Trial 3 raw score)] x 100.

⁴Recognition Discrimination Index = Recognition Hits raw score - Recognition False Alarms raw score.

Delay Interval Table

Time Trial 3 completed	
Time Delayed Recall started	
Delay interval (minutes)	

CUAMI-SF traduction

Passation pré-ECT :

Introduire la passation par cette citation :

« Pendant cet entretien, je vais vous demander de vous souvenir de différents évènements, expériences que vous avez eu par le passé. Je vous demanderai de rappeler des détails très spécifiques de ces évènements. Cet entretien va nous aider à évaluer vos capacités à vous souvenir des détails de votre passé, d'autres entretiens similaires auront lieu également lors de l'étude. »

Première partie : Membre de la famille

Je vais vous poser quelques questions concernant un membre de votre famille :

Quels sont les nom et prénom de la personne qui compte le plus pour vous mais qui ne vit pas avec vous ?

NOTES :

PRE : Nom & prénom

--

POST : Nom & prénom

--

Remarque si à POST le Nom & prénom est différent de celui donné à PRE, rappeler au sujet le nom et passer aux cinq questions

Quelle relation entretenez-vous?

NOTES :

PRE : Relation

--

POST : Relation

--

Question 1 : Quels sont le mois et le jour de naissance de cette personne?

NOTES :	PRE : Mois & jour	SCORE	POST : Mois & jour	SCORE

Question 2 : Quel était son âge au moment où vous avez commencé cette étude?

NOTES :	PRE : Age	SCORE	POST : Age	SCORE

Question 3 : Quelle est son adresse complète au moment où vous avez commencé cette étude?

NOTES :	PRE : Adresse	SCORE	POST : Adresse	SCORE
	N°, rue, appartement.		N°, rue, appartement.	

Question 4 : Quel est son numéro de téléphone au moment où vous avez commencé cette étude?

NOTES :	PRE : Numéro	SCORE	POST : Numéro	SCORE

Question 5 : Indiquez les noms de toutes les personnes qui vivent avec cette personne, au moment où vous avez commencé cette étude.

NOTES :

	PRE : Colocataires	SCORE	POST : Colocataires	SCORE

PRE : score total

POST : score total

Deuxième partie : Voyage

Commencer la session en demandant au sujet de se rappeler le DERNIER voyage qu'il a fait avant de débiter cette étude. Si la personne n'a jamais voyagé plus loin que 150km, l'interroger sur son dernier séjour de plus d'une nuit en dehors de son domicile.

Je vais vous poser quelques questions concernant votre dernier voyage effectué avant de suivre cette étude :

Où avez-vous voyagé pour la dernière fois?

NOTES :

	PRE : destination de voyage	POST : destination de voyage

Remarque si à POST la destination de voyage est différente de celle donnée à PRE, rappeler au sujet le voyage original et passer aux cinq questions

En quelle année et au cours de quel mois avez-vous fait ce voyage?

NOTES :

_____ _____ _____	PRE : Mois & année de voyage	POST : Mois & année de voyage

Question 1 : En comptant les jours de trajet, combien de jour avez-vous été hors de votre domicile?

NOTES :

_____ _____ _____	PRE : Nbre de jours	SCORE	POST : Nbre de jours	SCORE

Question 2 : Quel est le nom complet de l'hôtel (ou la personne qui vous logeait) où vous avez séjourné le plus longtemps pendant ce voyage?

NOTES :

_____ _____ _____ _____ _____	PRE : Nom du logement	SCORE	POST : Nom du logement	SCORE

Question 3 : Indiquez les noms complets de toutes les personnes qui voyageaient avec vous.

NOTES :

_____ _____ _____ _____ _____	PRE : Compagnon(s)	SCORE	POST : Compagnon(s)	SCORE

Question 4 : Quel était la raison principale de votre

voyage?

NOTES :	PRE : Raison	SCORE	POST : Raison	SCORE

Question 5 : Qu'avez-vous apprécié le plus lors de votre voyage?

NOTES :	PRE : Plus du voyage	SCORE	POST : Plus du voyage	SCORE

PRE : score total

POST : score total

Troisième partie : Réveillon du jour de l'an

Je vais vous poser quelques questions en lien avec votre dernier jour de l'an :

Quelle était l'année de votre dernier nouvel an avant de commencer cette étude?

NOTES :	PRE : Année	POST : Année

--	--	--

Remarque si à POST l'année est différente de celle donnée à PRE, rappeler au sujet l'année originale et passer aux cinq questions.

Question 1 : Indiquez les noms complets de toutes les personnes qui étaient avec vous.

NOTES :	PRE : Compagnon(s)	SCORE	POST : Compagnon(s)	SCORE

Question 2 : Où avez-vous dîné ce soir-là?

NOTES :	PRE : Lieu du diner	SCORE	POST : Lieu du diner	SCORE

Question 3 : Où êtes-vous sorti cette nuit-là?

NOTES :	PRE : Localisation	SCORE	POST : Localisation	SCORE

Question 4 : Qu'avez-vous fait à cet endroit?

NOTES :

	PRE : Activités	SCORE	POST : Activités	SCORE

Question 5 : Qu'avez-vous fait à minuit?

NOTES :

	PRE : Minuit	SCORE	POST : Minuit	SCORE

PRE : score total

POST : score total

Quatrième partie : Anniversaire

Je vais vous poser quelques questions concernant votre anniversaire :

Quel est votre date de naissance?

NOTES :

_____	PRE : Jour / mois / année	POST : Jour / mois / année
-------	---------------------------	----------------------------

--	--	--

Remarque si à POST le Jour / mois / année est différent de celui donné à PRE, rappeler au sujet la date exacte et passer aux cinq questions

Quel âge avez-vous eu pour votre dernier anniversaire avant de commencer cette étude?

NOTES :	PRE : âge	POST : âge

Question 1 : Indiquez les noms complets de toutes les personnes avec qui vous avez fêté votre dernier anniversaire.

NOTES :	PRE : Personnes	SCORE	POST : Personnes	SCORE

Question 2 : Où l'avez-vous fêté?

NOTES :	PRE : Localisation	SCORE	POST : Localisation	SCORE

Question 3 : Qu'avez-vous fait à cet endroit?

NOTES :	PRE : Activité	SCORE	POST : Activité	SCORE

Question 4 : De la part de qui avez-vous reçu des cadeaux? (ou carte d'anniversaire)

NOTES :	PRE : Personne(s)	SCORE	POST : Personne(s)	SCORE

Question 5 : Quels cadeaux avez-vous eu?

NOTES :	PRE : Cadeau(x)	SCORE	POST : Cadeau(x)	SCORE

PRE : score total

POST : score total

Cinquième partie : Travail

Commencer cette session en demandant au sujet de se rappeler de son dernier emploi qu'il a occupé avant de commencer cette étude. Si la personne n'a jamais eu d'emploi stable, demandez-lui si elle a déjà été bénévole ou l'interroger sur l'emploi de son femme/mari. Si la personne est en profession libérale, demandez-lui de se rappeler de son dernier emploi avant de devenir profession libérale.

Je vais vous poser quelques questions concernant votre emploi le plus récent avant de commencer cette étude.

Quel était le nom de l'entreprise ou l'organisation où vous travailliez?

NOTES :

PRE : Nom de l'entreprise

POST : Nom de l'entreprise

Remarque si à POST le nom de l'entreprise est différent de celui donné à PRE, rappeler au sujet le nom et passer aux cinq questions

Avant de commencer cette étude, en quelle année et quel mois avez vous travaillé pour la dernière fois chez cet employeur?

NOTES :

PRE : Mois & année

POST : Mois & année

Question 1 : Quel était votre poste?

NOTES :

PRE : Poste	SCORE

POST : Poste	SCORE

Question 2 : Quel était le nom et prénom de votre supérieur hiérarchique?

NOTES :

PRE : Nom & prénom	SCORE

POST : Nom & prénom	SCORE

Question 3 : Quelle était l'adresse complète de votre emploi?

NOTES :

PRE : Adresse	SCORE
N°, rue, appartement.	
Ville, pays	
Code postal	

POST : Adresse	SCORE
N°, rue, appartement.	
Ville, pays	
Code postal	

Question 4 : Quel était votre numéro de téléphone professionnel?

NOTES :

PRE : Numéro	SCORE

POST : Numéro	SCORE

Question 5 : En quelle année et quel mois avez-vous été embauché?

NOTES :

PRE : Mois & année	SCORE	POST : mois & année	SCORE

PRE : score total

POST : score total

Sixième partie : Maladie physique

Commencer cette session en demandant au sujet de se rappeler de sa dernière maladie physique pour laquelle il a consulté un médecin avant de commencer cette étude. Si la visite la plus récente était simplement pour un contrôle, demandez lui de se rappeler de la visite la plus récente qui impliquait un problème physique.

Je vais vous poser quelques questions concernant la dernière fois où vous avez consulté un médecin pour un souci physique ou une maladie avant de commencer cette étude.

Pourquoi êtes-vous allé voir le médecin, quel était votre problème?

NOTES :

PRE : Problème	POST : Problème

Remarque si à POST le problème est différent de celui donné à PRE, rappeler au sujet le problème et passer aux cinq questions

En quelle année et au cours de quel mois a eu lieu cette consultation?

NOTES :	PRE : Mois & année	POST : Mois & année

Question 1 : Quel était le nom et prénom du médecin que vous avez vu lors de cette consultation?

NOTES :	PRE : Nom & prénom	SCORE	POST : Nom & prénom	SCORE

Question 2 : Quel était le nom et l'adresse complète de l'établissement hospitalier ou cabinet où vous avez vu ce médecin?

NOTES :	PRE : Adresse	SCORE	POST : Adresse	SCORE
	N°, rue, appartement.		N°, rue, appartement.	

Question 3 : A quel étage de ce bâtiment a eu lieu votre RDV?

NOTES :	PRE : Etage	SCORE	POST : Etage	SCORE

Question 4 : Quels traitements/recommandations vous a-t-il prescrit?

NOTES :

PRE : Traitement	SCORE

POST : Traitement	SCORE

Question 5 : En quelle année et au cours de quel mois aviez-vous ressenti les premiers symptômes?

NOTES :

PRE : Mois & année	SCORE

POST : Mois & année	SCORE

PRE : score total

POST : score total

SCORE

PRE

POST

Part 1 TOTAL

PRE : score total

POST : score total

Part 2 TOTAL

PRE : score total

POST : score total

Part 3 TOTAL

PRE : score total

POST : score total

Part 4 TOTAL

PRE : score total

POST : score total

Part 5 TOTAL

PRE : score total

POST : score total

Part 6 TOTAL

PRE : score total

POST : score total

PRE : GRAND total

POST : GRAND total

DIVISER « POST : GRAND TOTAL » PAR
« PRE : GRAND TOTAL » ET MULTIPLIER
PAR 100 POUR OBTENIR LE SCORE
AMNESIE (SA)

POST/PRE x 100 = SA
/ x 100 =

PRE : GRAND total

POST : Score AMNESIE

Annexe 4

HEMISPHERE GAUCHE				
Statistiques pour échantillons appariés				
	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
caudalanteriorcingulateV1	2,337500	12	,2696579	,0778435
caudalanteriorcingulateV3	2,348333	12	,2368664	,0683774
caudalanteriorcingulateV1	2,337500	12	,2696579	,0778435
caudalanteriorcingulateV4	2,383583	12	,2285303	,0659710
caudalmiddlefrontalV1	2,353083	12	,0895295	,0258450
caudalmiddlefrontalV3	2,369250	12	,0842379	,0243174
caudalmiddlefrontalV1	2,353083	12	,0895295	,0258450
caudalmiddlefrontalV4	2,400500	12	,1017327	,0293677
cuneusV1	1,924000	12	,1132848	,0327025
cuneusV3	1,930333	12	,1441769	,0416203
cuneusV1	1,924000	12	,1132848	,0327025
cuneusV4	1,930917	12	,1436115	,0414571
entorhinalV1	3,572000	12	,2060353	,0594773
entorhinalV3	3,508833	12	,2619659	,0756231
entorhinalV1	3,572000	12	,2060353	,0594773
entorhinalV4	3,596083	12	,1667646	,0481408
fusiformV1	2,655083	12	,1078058	,0311208
fusiformV3	2,630083	12	,1595388	,0460549
fusiformV1	2,655083	12	,1078058	,0311208
fusiformV4	2,649417	12	,1643098	,0474322
inferiorparietalV1	2,223583	12	,0625365	,0180527
inferiorparietalV3	2,202750	12	,0712768	,0205758
inferiorparietalV1	2,223583	12	,0625365	,0180527
inferiorparietalV4	2,216417	12	,0896797	,0258883
inferiortemporalV1	2,605917	12	,1181066	,0340944
inferiortemporalV3	2,579417	12	,1416079	,0408787
inferiortemporalV1	2,605917	12	,1181066	,0340944
inferiortemporalV4	2,613833	12	,1194646	,0344865
isthmuscingulateV1	2,238000	12	,2131231	,0615233

isthmuscingulateV3	2,248083	12	,2347666	,0677713
isthmuscingulateV1	2,238000	12	,2131231	,0615233
isthmuscingulateV4	2,237583	12	,2244049	,0647801
lateraloccipitalV1	2,088417	12	,0732250	,0211382
lateraloccipitalV3	2,096167	12	,1017205	,0293642
lateraloccipitalV1	2,088417	12	,0732250	,0211382
lateraloccipitalV4	2,100583	12	,1161186	,0335206
lateralorbitofrontalV1	2,438250	12	,1241151	,0358290
lateralorbitofrontalV3	2,426250	12	,1098214	,0317027
lateralorbitofrontalV1	2,438250	12	,1241151	,0358290
lateralorbitofrontalV4	2,445750	12	,1198872	,0346084
lingualV1	2,087917	12	,0833737	,0240679
lingualV3	2,101583	12	,0811177	,0234167
lingualV1	2,087917	12	,0833737	,0240679
lingualV4	2,101500	12	,0908340	,0262215
medialorbitofrontalV1	2,208750	12	,1385117	,0399849
medialorbitofrontalV3	2,228917	12	,0978658	,0282514
medialorbitofrontalV1	2,208750	12	,1385117	,0399849
medialorbitofrontalV4	2,220667	12	,1523873	,0439904
middletemporalV1	2,588167	12	,1249471	,0360691
middletemporalV3	2,570667	12	,1247545	,0360135
middletemporalV1	2,588167	12	,1249471	,0360691
middletemporalV4	2,620833	12	,1475490	,0425937
parahippocampalV1	2,724750	12	,2543159	,0734147
parahippocampalV3	2,702583	12	,2844578	,0821159
parahippocampalV1	2,724750	12	,2543159	,0734147
parahippocampalV4	2,746250	12	,3142379	,0907127
paracentralV1	2,304500	12	,0804346	,0232195
paracentralV3	2,304583	12	,0870198	,0251205
paracentralV1	2,304500	12	,0804346	,0232195
paracentralV4	2,309000	12	,1016545	,0293451
parsopercularisV1	2,350000	12	,1332182	,0384568
parsopercularisV3	2,336917	12	,1450288	,0418662

parsopercularisV1	2,350000	12	,1332182	,0384568
parsopercularisV4	2,369833	12	,1877904	,0542104
parsorbitalisV1	2,443417	12	,1242984	,0358818
parsorbitalisV3	2,422500	12	,1255341	,0362386
parsorbitalisV1	2,443417	12	,1242984	,0358818
parsorbitalisV4G	2,472833	12	,1792828	,0517545
parstriangularisV1	2,225583	12	,1152392	,0332667
parstriangularisV3	2,217417	12	,0842857	,0243312
parstriangularisV1	2,225583	12	,1152392	,0332667
parstriangularisV4	2,234333	12	,1416271	,0408842
pericalcarineV1	1,696917	12	,0954077	,0275418
pericalcarineV3	1,692083	12	,1149739	,0331901
pericalcarineV1	1,696917	12	,0954077	,0275418
pericalcarineV4	1,709500	12	,1305718	,0376928
postcentralV1	1,989000	12	,0773645	,0223332
postcentralV3	1,972500	12	,0789977	,0228047
postcentralV1	1,989000	12	,0773645	,0223332
postcentralV4	1,985833	12	,1128336	,0325723
posteriorcingulateV1	2,196000	12	,1142485	,0329807
posteriorcingulateV3	2,193083	12	,1213466	,0350297
posteriorcingulateV1	2,196000	12	,1142485	,0329807
posteriorcingulateV4	2,213667	12	,1181565	,0341089
precentralV1	2,458917	12	,0905894	,0261509
precentralV3	2,461333	12	,0815000	,0235270
precentralV1	2,458917	12	,0905894	,0261509
precentralV4	2,459917	12	,1056310	,0304930
precuneusV1	2,277917	12	,0770059	,0222297
precuneusV3	2,278750	12	,0816546	,0235717
precuneusV1	2,277917	12	,0770059	,0222297
precuneusV4	2,278667	12	,0927953	,0267877
rostralanteriorcingulateV1	2,477917	12	,1816542	,0524391
rostralanteriorcingulateV3	2,451083	12	,1505460	,0434589
rostralanteriorcingulateV1	2,477917	12	,1816542	,0524391

rostralanteriorcingulateV4	2,459083	12	,1794210	,0517944
rostralmiddlefrontalV1	2,122167	12	,1153807	,0333075
rostralmiddlefrontalV3	2,124500	12	,0978501	,0282469
rostralmiddlefrontalV1	2,122167	12	,1153807	,0333075
rostralmiddlefrontalV4	2,155250	12	,1314521	,0379470
superiorfrontalV1	2,408917	12	,1197918	,0345809
superiorfrontalV3	2,400417	12	,0977282	,0282117
superiorfrontalV1	2,408917	12	,1197918	,0345809
superiorfrontalV4	2,444333	12	,1109876	,0320394
superiorparietalV1	2,024083	12	,0684882	,0197708
superiorparietalV3	2,018167	12	,0623361	,0179949
superiorparietalV1	2,024083	12	,0684882	,0197708
superiorparietalV4	2,026250	12	,0874686	,0252500
superiortemporalV1	2,560833	12	,1184083	,0341815
superiortemporalV3	2,552500	12	,1222416	,0352881
superiortemporalV1	2,560833	12	,1184083	,0341815
superiortemporalV4	2,615167	12	,1524675	,0440136
supramarginalV1	2,300750	12	,0542840	,0156704
supramarginalV3	2,290500	12	,0667512	,0192694
supramarginalV1	2,300750	12	,0542840	,0156704
supramarginalV4	2,295167	12	,1036593	,0299239
frontalpoleV1	2,369083	12	,2401460	,0693242
frontalpoleV3	2,370833	12	,2329658	,0672514
frontalpoleV1	2,369083	12	,2401460	,0693242
frontalpoleV4	2,352917	12	,2422589	,0699341
temporalpoleV1	3,569500	12	,3681775	,1062837
temporalpoleV3	3,531083	12	,3633942	,1049029
temporalpoleV1	3,569500	12	,3681775	,1062837
temporalpoleV4	3,741083	12	,3572006	,1031149
transversetemporalV1	2,319500	12	,2200337	,0635183
transversetemporalV3	2,334583	12	,2100249	,0606290
transversetemporalV1	2,319500	12	,2200337	,0635183
transversetemporalV4	2,340833	12	,1893452	,0546593

MeanThicknessV1	2,315345	12	,0448267	,0129403
MeanThicknessV3	2,308841	12	,0583019	,0168303
MeanThicknessV1	2,315345	12	,0448267	,0129403
MeanThicknessV4	2,330111	12	,0746228	,0215417

Tableau 17. Moyennes des épaisseurs corticales (mm) de l'hémisphère Gauche.

Test échantillons appariés								
	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
caudalanteriorcingulateV1 - caudalanteriorcingulateV3	-,0108333	,0453989	,0131055	-,0396784	,0180118	-,827	11	,426
caudalanteriorcingulateV1 - caudalanteriorcingulateV4	-,0460833	,0693941	,0200323	-,0901742	-,0019924	-2,300	11	,042
caudalmiddlefrontalV1 - caudalmiddlefrontalV3	-,0161667	,0670547	,0193570	-,0587712	,0264379	-,835	11	,421
caudalmiddlefrontalV1 - caudalmiddlefrontalV4	-,0474167	,1116923	,0322428	-,1183826	,0235492	-1,471	11	,169
cuneusV1 - cuneusV3	-,0063333	,0605225	,0174713	-,0447875	,0321208	-,362	11	,724
cuneusV1 - cuneusV4	-,0069167	,0893293	,0257871	-,0636738	,0498404	-,268	11	,793
entorhinalV1 - entorhinalV3	,0631667	,1462090	,0422069	-,0297301	,1560634	1,497	11	,163
entorhinalV1 - entorhinalV4	-,0240833	,1021865	,0294987	-,0890095	,0408429	-,816	11	,432
fusiformV1 - fusiformV3	,0250000	,0787112	,0227220	-,0250107	,0750107	1,100	11	,295
fusiformV1 - fusiformV4	,0056667	,1173993	,0338903	-,0689253	,0802587	,167	11	,870
inferioparietalV1 - inferioparietalV3	,0208333	,0538210	,0155368	-,0133629	,0550295	1,341	11	,207
inferioparietalV1 - inferioparietalV4	,0071667	,0587117	,0169486	-,0301370	,0444703	,423	11	,681
inferiortemporalV1 - inferiortemporalV3	,0265000	,0707537	,0204248	-,0184548	,0714548	1,297	11	,221
inferiortemporalV1 - inferiortemporalV4	-,0079167	,1245212	,0359462	-,0870337	,0712004	-,220	11	,830
isthmuscingulateV1 - isthmuscingulateV3	-,0100833	,0700811	,0202307	-,0546107	,0344441	-,498	11	,628
isthmuscingulateV1 - isthmuscingulateV4	,0004167	,0685346	,0197842	-,0431281	,0439615	,021	11	,984
lateraloccipitalV1 - lateraloccipitalV3	-,0077500	,0626565	,0180874	-,0475601	,0320601	-,428	11	,677
lateraloccipitalV1 - lateraloccipitalV4	-,0121667	,0595786	,0171989	-,0500211	,0256878	-,707	11	,494
lateralorbitofrontalV1 - lateralorbitofrontalV3	,0120000	,0622473	,0179692	-,0275501	,0515501	,668	11	,518

lateralorbitofrontalV1 - lateralorbitofrontalV4	-,0075000	,1309944	,0378148	-,0907299	,0757299	-,198	11	,846
lingualV1 - lingualV4	-,0136667	,0422102	,0121850	-,0404857	,0131524	-1,122	11	,286
lingualV1 - lingualV4	-,0135833	,0491185	,0141793	-,0447918	,0176251	-,958	11	,359
medialorbitofrontalV1 - medialorbitofrontalV3	-,0201667	,0738842	,0213285	-,0671105	,0267771	-,946	11	,365
medialorbitofrontalV1 - medialorbitofrontalV4	-,01119167	,1063925	,0307129	-,0795152	,0556819	-,388	11	,705
middletemporalV1 - middletemporalV3	,0175000	,0631240	,0182223	-,0226071	,0576071	,960	11	,358
middletemporalV1 - middletemporalV4	-,0326667	,0684429	,0197578	-,0761532	,0108198	-1,653	11	,126
parahippocampalV1 - parahippocampalV3	,0221667	,0847669	,0244701	-,0316916	,0760250	,906	11	,384
parahippocampalV1 - parahippocampalV4	-,0215000	,0998649	,0288285	-,0849511	,0419511	-,746	11	,471
paracentralV1 - paracentralV3	-,0000833	,0664892	,0191938	-,0423285	,0421619	-,004	11	,997
paracentralV1 - paracentralV4	-,0045000	,0867792	,0250510	-,0596369	,0506369	-,180	11	,861
parsopercularisV1 - parsopercularisV3	,0130833	,0353256	,0101976	-,0093615	,0355282	1,283	11	,226
parsopercularisV1 - parsopercularisV4	-,0198333	,1027918	,0296734	-,0851441	,0454775	-,668	11	,518
parsorbitalisV1 - parsorbitalisV3	,0209167	,0638627	,0184356	-,0196598	,0614931	1,135	11	,281
parsorbitalisV1 - parsorbitalisV4	-,0294167	,0759084	,0219129	-,0776466	,0188132	-1,342	11	,207
parstriangularisV1 - parstriangularisV3	,0081667	,0591298	,0170693	-,0294026	,0457359	,478	11	,642
parstriangularisV1 - parstriangularisV4	-,0087500	,0797874	,0230326	-,0594445	,0419445	-,380	11	,711
pericalcarineV1 - pericalcarineV3	,0048333	,0537449	,0155148	-,0293146	,0389812	,312	11	,761
pericalcarineV1 - pericalcarineV4	-,0125833	,0957340	,0276360	-,0734098	,0482431	-,455	11	,658
postcentralV1 - postcentralV3	,0165000	,0593778	,0171409	-,0212269	,0542269	,963	11	,356
postcentralV1 - postcentralV4	,0031667	,0844639	,0243826	-,0504991	,0568325	,130	11	,899
posteriorcingulateV1 - posteriorcingulateV3	,0029167	,0329227	,0095040	-,0180014	,0238347	,307	11	,765
posteriorcingulateV1 - posteriorcingulateV4	-,0176667	,0640502	,0184897	-,0583622	,0230289	-,955	11	,360
precentralV1 - precentralV3	-,0024167	,0740325	,0213713	-,0494547	,0446213	-,113	11	,912
precentralV1 - precentralV4	-,0010000	,1291236	,0372748	-,0830412	,0810412	-,027	11	,979

precuneusV1 - precuneusV3	-,0008333	,0520591	,0150282	-,0339101	,0322435	-,055	11	,957
precuneusV1 - precuneusV4	-,0007500	,0691232	,0199542	-,0446688	,0431688	-,038	11	,971
rostralanteriorcingulateV1 - rostralanteriorcingulateV3	,0268333	,1191407	,0343930	-,0488651	,1025317	,780	11	,452
rostralanteriorcingulateV1 - rostralanteriorcingulateV4	,0188333	,0998024	,0288105	-,0445781	,0822447	,654	11	,527
rostralmiddlefrontalV1 - rostralmiddlefrontalV3	-,0023333	,0515828	,0148907	-,0351075	,0304408	-,157	11	,878
rostralmiddlefrontalV1 - rostralmiddlefrontalV4	-,0330833	,0746232	,0215419	-,0804967	,0143300	-1,536	11	,153
superiorfrontalV1 - superiorfrontalV3	,0085000	,0571099	,0164862	-,0277859	,0447859	,516	11	,616
superiorfrontalV1 - superiorfrontalV4	-,0354167	,0730871	,0210984	-,0818540	,0110206	-1,679	11	,121
superiorparietalV1 - superiorparietalV3	,0059167	,0561952	,0162222	-,0297881	,0416214	,365	11	,722
superiorparietalV1 - superiorparietalV4	-,0021667	,0637578	,0184053	-,0426765	,0383431	-,118	11	,908
superiortemporalV1 - superiortemporalV3	,0083333	,0426707	,0123180	-,0187783	,0354450	,677	11	,513
superiortemporalV1 - superiortemporalV4	-,0543333	,0746962	,0215629	-,1017930	-,0068737	-2,520	11	,028
supramarginalV1 - supramarginalV3	,0102500	,0509886	,0147192	-,0221466	,0426466	,696	11	,501
supramarginalV1 - supramarginalV4	,0055833	,0703297	,0203024	-,0391020	,0502687	,275	11	,788
frontalpoleV1 - frontalpoleV3	-,0017500	,0769098	,0222019	-,0506161	,0471161	-,079	11	,939
frontalpoleV1 - frontalpoleV4	,0161667	,1717360	,0495759	-,0929492	,1252825	,326	11	,750
temporalpoleV1 - temporalpoleV3	,0384167	,1639703	,0473342	-,0657651	,1425984	,812	11	,434
temporalpoleV1 - temporalpoleV4	-,1715833	,1344561	,0388141	-,2570127	-,0861540	-4,421	11	,001
transverse temporalV1 - transverse temporalV3	-,0150833	,0551073	,0159081	-,0500968	,0199302	-,948	11	,363
transverse temporalV1 - transverse temporalV4	-,0213333	,0842780	,0243290	-,0748810	,0322144	-,877	11	,399
MeanThicknessV1 - MeanThicknessV3	,0065042	,0349293	,0100832	-,0156888	,0286972	,645	11	,532
MeanThicknessV1 - MeanThicknessV4	-,0147658	,0598944	,0172900	-,0528209	,0232893	-,854	11	,411

Tableau 18. Comparaison des moyennes des épaisseurs corticales (mm) de l'hémisphère Gauche aux Visites 1, 3 et 4.

HEMISPHERE DROIT				
Statistiques pour échantillons appariés				
	Moyenne	N	Ecart-type	Erreur standard moyenne
caudalanteriorcingulateV1	2,283333	12	,1680088	,0485000
caudalanteriorcingulateV3	2,310583	12	,1722954	,0497374
caudalanteriorcingulateV1	2,283333	12	,1680088	,0485000
caudalanteriorcingulateV4	2,332667	12	,1301233	,0375633
caudalmiddlefrontalV1	2,283750	12	,1456666	,0420503
caudalmiddlefrontalV3	2,338333	12	,1188256	,0343020
caudalmiddlefrontalV1	2,283750	12	,1456666	,0420503
caudalmiddlefrontalV4	2,342417	12	,1622386	,0468342
cuneusV1	1,906250	12	,0804353	,0232197
cuneusV3	1,915000	12	,1040647	,0300409
cuneusV1	1,906250	12	,0804353	,0232197
cuneusV4	1,906833	12	,1340189	,0386879
entorhinalV1	3,417417	12	,3017433	,0871058
entorhinalV3	3,402833	12	,2692687	,0777312
entorhinalV1	3,417417	12	,3017433	,0871058
entorhinalV4	3,488500	12	,2540270	,0733313
fusiformV1	2,616750	12	,1174820	,0339141
fusiformV3	2,604833	12	,0974454	,0281301
fusiformV1	2,616750	12	,1174820	,0339141
fusiformV4	2,636583	12	,1333638	,0384988
inferiorparietalV1	2,265750	12	,0903902	,0260934
inferiorparietalV3	2,274333	12	,0925353	,0267126
inferiorparietalV1	2,265750	12	,0903902	,0260934
inferiorparietalV4	2,290667	12	,1100317	,0317634
inferiortemporalV1	2,607000	12	,1364651	,0393941
inferiortemporalV3	2,616750	12	,1273793	,0367712
inferiortemporalV1	2,607000	12	,1364651	,0393941

inferiortemporalV4	2,624500	12	,1623943	,0468792
isthmuscingulateV1	2,205667	12	,2022426	,0583824
isthmuscingulateV3	2,196417	12	,1912839	,0552189
isthmuscingulateV1	2,205667	12	,2022426	,0583824
isthmuscingulateV4	2,208833	12	,2076819	,0599526
lateraloccipitalV1	2,180750	12	,0702258	,0202724
lateraloccipitalV3	2,199167	12	,0855759	,0247036
lateraloccipitalV1	2,180750	12	,0702258	,0202724
lateraloccipitalV4	2,190333	12	,0942408	,0272050
lateralorbitofrontalV1	2,492833	12	,1428565	,0412391
lateralorbitofrontalV3	2,490333	12	,1397923	,0403546
lateralorbitofrontalV1	2,492833	12	,1428565	,0412391
lateralorbitofrontalV4	2,498833	12	,1481749	,0427744
lingualV1	2,078083	12	,0983061	,0283785
lingualV3	2,083250	12	,0991089	,0286103
lingualV1	2,078083	12	,0983061	,0283785
lingualV4	2,081917	12	,1080088	,0311795
medialorbitofrontalV1	2,309583	12	,1403162	,0405058
medialorbitofrontalV3	2,292833	12	,1285873	,0371200
medialorbitofrontalV1	2,309583	12	,1403162	,0405058
medialorbitofrontalV4	2,319583	12	,1375780	,0397154
middletemporalV1	2,671667	12	,1224183	,0353391
middletemporalV3	2,682667	12	,1117972	,0322731
middletemporalV1	2,671667	12	,1224183	,0353391
middletemporalV4	2,700417	12	,1353174	,0390628
parahippocampalV1	2,618500	12	,2633568	,0760246
parahippocampalV3	2,620750	12	,2798877	,0807966
parahippocampalV1	2,618500	12	,2633568	,0760246
parahippocampalV4	2,660583	12	,2486518	,0717796
paracentralV1	2,282083	12	,0769255	,0222065
paracentralV3	2,279833	12	,1146051	,0330836
paracentralV1	2,282083	12	,0769255	,0222065
paracentralV4	2,288000	12	,0854847	,0246773

parsopercularisV1	2,332250	12	,1093852	,0315768
parsopercularisV3	2,330667	12	,1056145	,0304883
parsopercularisV1	2,332250	12	,1093852	,0315768
parsopercularisV4	2,349083	12	,1375457	,0397060
parsorbitalisV1	2,448417	12	,2004864	,0578754
parsorbitalisV3	2,460500	12	,2099742	,0606143
parsorbitalisV1	2,448417	12	,2004864	,0578754
parsorbitalisV4G	2,481083	12	,2338933	,0675192
parstriangularisV1	2,243333	12	,1146705	,0331025
parstriangularisV3	2,245417	12	,1173514	,0338764
parstriangularisV1	2,243333	12	,1146705	,0331025
parstriangularisV4	2,272417	12	,1132017	,0326785
pericalcarineV1	1,780417	12	,0703982	,0203222
pericalcarineV3	1,778750	12	,0850563	,0245536
pericalcarineV1	1,780417	12	,0703982	,0203222
pericalcarineV4	1,789667	12	,1105164	,0319033
postcentralV1	1,942833	12	,0934732	,0269834
postcentralV3	1,933667	12	,0771555	,0222729
postcentralV1	1,942833	12	,0934732	,0269834
postcentralV4	1,964417	12	,1184817	,0342027
posteriorcingulateV1	2,242917	12	,1082677	,0312542
posteriorcingulateV3	2,243500	12	,1022764	,0295246
posteriorcingulateV1	2,242917	12	,1082677	,0312542
posteriorcingulateV4	2,252667	12	,1110605	,0320604
precentralV1	2,449917	12	,1207066	,0348450
precentralV3	2,466750	12	,1110652	,0320618
precentralV1	2,449917	12	,1207066	,0348450
precentralV4	2,470250	12	,1280377	,0369613
precuneusV1	2,242667	12	,1115978	,0322155
precuneusV3	2,257250	12	,1108628	,0320033
precuneusV1	2,242667	12	,1115978	,0322155
precuneusV4	2,256417	12	,1228750	,0354710
rostralanteriorcingulateV1	2,766250	12	,1953245	,0563853

rostralanteriorcingulateV3	2,777500	12	,2035836	,0587695
rostralanteriorcingulateV1	2,766250	12	,1953245	,0563853
rostralanteriorcingulateV4	2,773333	12	,2049458	,0591628
rostralmiddlefrontalV1	2,140167	12	,1044064	,0301395
rostralmiddlefrontalV3	2,156083	12	,0918689	,0265203
rostralmiddlefrontalV1	2,140167	12	,1044064	,0301395
rostralmiddlefrontalV4	2,175167	12	,0970181	,0280067
superiorfrontalV1	2,417583	12	,1020066	,0294468
superiorfrontalV3	2,426167	12	,0778096	,0224617
superiorfrontalV1	2,417583	12	,1020066	,0294468
superiorfrontalV4	2,457000	12	,0965684	,0278769
superiorparietalV1	2,005000	12	,0585476	,0169012
superiorparietalV3	2,021250	12	,0890527	,0257073
superiorparietalV1	2,005000	12	,0585476	,0169012
superiorparietalV4	2,030917	12	,1121302	,0323692
superiortemporalV1	2,608000	12	,1164599	,0336191
superiortemporalV3	2,614583	12	,1070288	,0308966
superiortemporalV1	2,608000	12	,1164599	,0336191
superiortemporalV4	2,654833	12	,1252524	,0361572
supramarginalV1	2,296833	12	,1262082	,0364332
supramarginalV3	2,297083	12	,1077130	,0310941
supramarginalV1	2,296833	12	,1262082	,0364332
supramarginalV4	2,301167	12	,1434445	,0414089
frontalpoleV1	2,303250	12	,1394607	,0402588
frontalpoleV3	2,343833	12	,0999871	,0288638
frontalpoleV1	2,303250	12	,1394607	,0402588
frontalpoleV4	2,327750	12	,1171302	,0338126
temporalpoleV1	3,580417	12	,3024038	,0872965
temporalpoleV3	3,636083	12	,2864670	,0826959
temporalpoleV1	3,580417	12	,3024038	,0872965
temporalpoleV4	3,748000	12	,2505347	,0723231
transversetemporalV1	2,373083	12	,2130695	,0615079
transversetemporalV3	2,362333	12	,2230831	,0643985

transversetemporalV1	2,373083	12	,2130695	,0615079
transversetemporalV4	2,394083	12	,2170905	,0626686
MeanThicknessV1	2,320167	12	,0558638	,0161265
MeanThicknessV3	2,329053	12	,0540948	,0156158
MeanThicknessV1	2,320167	12	,0558638	,0161265
MeanThicknessV4	2,344241	12	,0695462	,0200763

Tableau 19. Moyennes des épaisseurs corticales (mm) de l'hémisphère droit

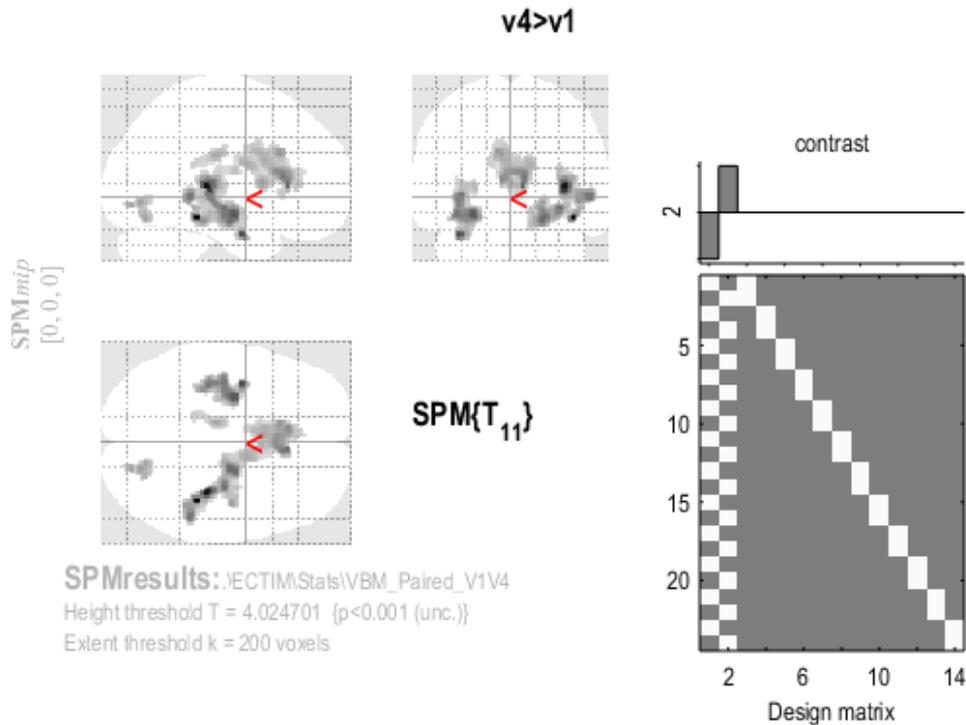
Test échantillons appariés								
	Différences appariées					t	ddl	Sig. (bilatérale)
	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Intervalle de confiance 95% de la différence				
				Inférieure	Supérieure			
caudalanteriorcingulateV1 - caudalanteriorcingulateV3	-,0272500	,0727088	,0209892	-,0734470	,0189470	-1,298	11	,221
caudalanteriorcingulateV1 - caudalanteriorcingulateV4	-,0493333	,0775996	,0224011	-,0986378	-,0000289	-2,202	11	,050
caudalmiddlefrontalV1 - caudalmiddlefrontalV3	-,0545833	,0720523	,0207997	-,1003632	-,0088035	-2,624	11	,024
caudalmiddlefrontalV1 - caudalmiddlefrontalV4	-,0586667	,1147704	,0331314	-,1315883	,0142550	-1,771	11	,104
cuneusV1 - cuneusV3	-,0087500	,0429738	,0124055	-,0360543	,0185543	-,705	11	,495
cuneusV1 - cuneusV4	-,0005833	,0737027	,0212761	-,0474118	,0462451	-,027	11	,979
entorhinalV1 - entorhinalV3	,0145833	,0904790	,0261190	-,0429043	,0720709	,558	11	,588
entorhinalV1 - entorhinalV4	-,0710833	,1397338	,0403377	-,1598660	,0176993	-1,762	11	,106
fusiformV1 - fusiformV3	,0119167	,0633511	,0182879	-,0283347	,0521680	,652	11	,528
fusiformV1 - fusiformV4	-,0198333	,1016508	,0293440	-,0844192	,0447525	-,676	11	,513
inferioparietalV1 - inferioparietalV3	-,0085833	,0545568	,0157492	-,0432471	,0260804	-,545	11	,597
inferioparietalV1 - inferioparietalV4	-,0249167	,0947451	,0273505	-,0851148	,0352815	-,911	11	,382
inferiortemporalV1 - inferiortemporalV3	-,0097500	,0742675	,0214392	-,0569373	,0374373	-,455	11	,658
inferiortemporalV1 - inferiortemporalV4	-,0175000	,1394590	,0402584	-,1061080	,0711080	-,435	11	,672
isthmuscingulateV1 - isthmuscingulateV3	,0092500	,0472327	,0136349	-,0207603	,0392603	,678	11	,512
isthmuscingulateV1 - isthmuscingulateV4	-,0031667	,0386354	,0111531	-,0277145	,0213811	-,284	11	,782
lateraloccipitalV1 - lateraloccipitalV3	-,0184167	,0503216	,0145266	-,0503895	,0135562	-1,268	11	,231
lateraloccipitalV1 - lateraloccipitalV4	-,0095833	,0760053	,0219408	-,0578748	,0387082	-,437	11	,671
lateralorbitofrontalV1 - lateralorbitofrontalV3	,0025000	,0413554	,0119383	-,0237760	,0287760	,209	11	,838

lateralorbitofrontalV1 - lateralorbitofrontalV4	-,0060000	,0779300	,0224965	-,0555144	,0435144	-,267	11	,795
lingualV1 - lingualV4	-,0051667	,0335690	,0096905	-,0264954	,0161621	-,533	11	,605
lingualV1 - lingualV4	-,0038333	,0557280	,0160873	-,0392412	,0315745	-,238	11	,816
medialorbitofrontalV1 - medialorbitofrontalV3	,0167500	,0693032	,0200061	-,0272831	,0607831	,837	11	,420
medialorbitofrontalV1 - medialorbitofrontalV4	-,0100000	,0932533	,0269199	-,0692503	,0492503	-,371	11	,717
middletemporalV1 - middletemporalV3	-,0110000	,0526912	,0152106	-,0444784	,0224784	-,723	11	,485
middletemporalV1 - middletemporalV4	-,0287500	,0940233	,0271422	-,0884896	,0309896	-1,059	11	,312
parahippocampalV1 - parahippocampalV3	-,0022500	,0858022	,0247690	-,0567661	,0522661	-,091	11	,929
parahippocampalV1 - parahippocampalV4	-,0420833	,1215861	,0350989	-,1193354	,0351688	-1,199	11	,256
paracentralV1 - paracentralV3	,0022500	,0740395	,0213733	-,0447924	,0492924	,105	11	,918
paracentralV1 - paracentralV4	-,0059167	,0749793	,0216447	-,0535563	,0417229	-,273	11	,790
parsopercularisV1 - parsopercularisV3	,0015833	,0212708	,0061404	-,0119315	,0150982	,258	11	,801
parsopercularisV1 - parsopercularisV4	-,0168333	,0627822	,0181237	-,0567232	,0230566	-,929	11	,373
parsorbitalisV1 - parsorbitalisV3	-,0120833	,0606562	,0175099	-,0506224	,0264558	-,690	11	,504
parsorbitalisV1 - parsorbitalisV4	-,0326667	,0726590	,0209749	-,0788320	,0134987	-1,557	11	,148
parstriangularisV1 - parstriangularisV3	-,0020833	,0578391	,0166967	-,0388325	,0346658	-,125	11	,903
parstriangularisV1 - parstriangularisV4	-,0290833	,0694465	,0200475	-,0732075	,0150408	-1,451	11	,175
pericalcarineV1 - pericalcarineV3	,0016667	,0257517	,0074339	-,0146952	,0180285	,224	11	,827
pericalcarineV1 - pericalcarineV4	-,0092500	,0848808	,0245030	-,0631807	,0446807	-,378	11	,713
postcentralV1 - postcentralV3	,0091667	,0701529	,0202514	-,0354063	,0537397	,453	11	,660
postcentralV1 - postcentralV4	-,0215833	,0888538	,0256499	-,0780383	,0348717	-,841	11	,418
posteriorcingulateV1 - posteriorcingulateV3	-,0005833	,0598520	,0172778	-,0386115	,0374448	-,034	11	,974

posteriorcingulateV1 - posteriorcingulateV4	-,0097500	,0652981	,0188499	-,0512384	,0317384	-,517	11	,615
precentralV1 - precentralV3	-,0168333	,0663254	,0191465	-,0589745	,0253078	-,879	11	,398
precentralV1 - precentralV4	-,0203333	,0891611	,0257386	-,0769836	,0363169	-,790	11	,446
precuneusV1 - precuneusV3	-,0145833	,0475346	,0137221	-,0447854	,0156187	-1,063	11	,311
precuneusV1 - precuneusV4	-,0137500	,0762855	,0220217	-,0622195	,0347195	-,624	11	,545
rostralanteriorcingulateV1 - rostralanteriorcingulateV3	-,0112500	,0808232	,0233316	-,0626026	,0401026	-,482	11	,639
rostralanteriorcingulateV1 - rostralanteriorcingulateV4	-,0070833	,1326982	,0383067	-,0913957	,0772291	-,185	11	,857
rostralmiddlefrontalV1 - rostralmiddlefrontalV3	-,0159167	,0367163	,0105991	-,0392451	,0074117	-1,502	11	,161
rostralmiddlefrontalV1 - rostralmiddlefrontalV4	-,0350000	,0480833	,0138804	-,0655506	-,0044494	-2,522	11	,028
superiorfrontalV1 - superiorfrontalV3	-,0085833	,0531678	,0153482	-,0423645	,0251978	-,559	11	,587
superiorfrontalV1 - superiorfrontalV4	-,0394167	,0594283	,0171555	-,0771756	-,0016577	-2,298	11	,042
superiorparietalV1 - superiorparietalV3	-,0162500	,0575107	,0166019	-,0527905	,0202905	-,979	11	,349
superiorparietalV1 - superiorparietalV4	-,0259167	,0886007	,0255768	-,0822109	,0303775	-1,013	11	,333
superiortemporalV1 - superiortemporalV3	-,0065833	,0458782	,0132439	-,0357330	,0225663	-,497	11	,629
superiortemporalV1 - superiortemporalV4	-,0468333	,0780779	,0225391	-,0964416	,0027750	-2,078	11	,062
supramarginalV1 - supramarginalV3	-,0002500	,0477610	,0137874	-,0305959	,0300959	-,018	11	,986
supramarginalV1 - supramarginalV4	-,0043333	,0545249	,0157400	-,0389768	,0303102	-,275	11	,788
frontalpoleV1 - frontalpoleV3	-,0405833	,0650656	,0187828	-,0819241	,0007574	-2,161	11	,054
frontalpoleV1 - frontalpoleV4	-,0245000	,0718110	,0207300	-,0701265	,0211265	-1,182	11	,262
temporalpoleV1 - temporalpoleV3	-,0556667	,1932362	,0557825	-,1784431	,0671098	-,998	11	,340
temporalpoleV1 - temporalpoleV4	-,1675833	,3111768	,0898290	-,3652956	,0301290	-1,866	11	,089
transversetemporalV1 - transversetemporalV3	,0107500	,1023018	,0295320	-,0542495	,0757495	,364	11	,723
transversetemporalV1 - transversetemporalV4	-,0210000	,0979759	,0282832	-,0832509	,0412509	-,742	11	,473

MeanThicknessV1 - MeanThicknessV3	-,0088867	,0276316	,0079766	-,0264430	,0086696	-1,114	11	,289
MeanThicknessV1 - MeanThicknessV4	-,0240742	,0477782	,0137924	-,0544310	,0062826	-1,745	11	,109

Tableau 20. Comparaison des moyennes des épaisseurs corticales (mm) de l'hémisphère Gauche aux Visites 1, 3 et 4.



Statistics: p-values adjusted for search volume

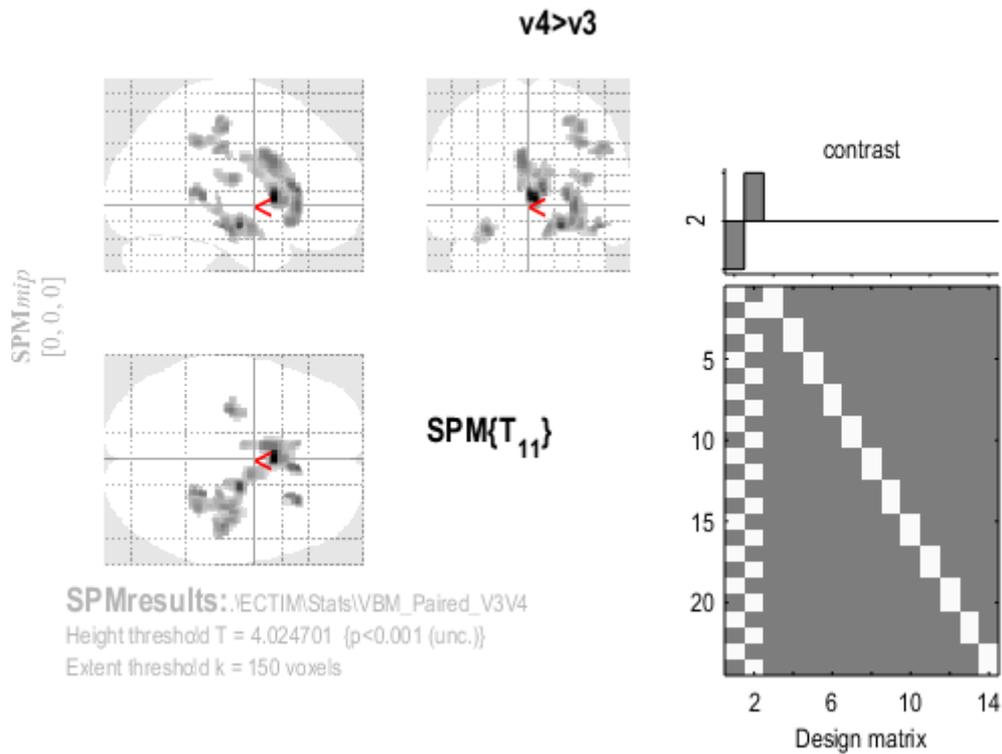
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _≡)	p _{uncorr}			
0.0036		0.005	0.002	863	0.000	0.089	0.184	11.15	5.16	0.000	41	-36	-15
						0.147	0.184	10.36	5.02	0.000	35	-29	5
						0.821	0.420	7.27	4.31	0.000	53	-41	-2
		0.000	0.000	1471	0.000	0.455	0.412	8.53	4.64	0.000	-38	-5	-27
						0.533	0.420	8.25	4.57	0.000	-29	-11	-14
						0.829	0.420	7.24	4.31	0.000	-39	-17	-14
		0.000	0.000	2120	0.000	0.706	0.420	7.67	4.42	0.000	6	26	6
						0.961	0.556	6.55	4.10	0.000	-8	26	11
						0.962	0.556	6.55	4.10	0.000	3	18	15
		0.003	0.002	948	0.000	0.740	0.420	7.55	4.39	0.000	20	-14	-18
						0.772	0.420	7.45	4.36	0.000	32	-18	-9
						0.995	0.611	6.01	3.92	0.000	44	-12	-12
		0.453	0.183	276	0.016	0.997	0.638	5.93	3.89	0.000	20	-75	-5
						0.998	0.662	5.82	3.85	0.000	17	-71	-17
						1.000	0.668	5.48	3.73	0.000	24	-72	-14
		0.739	0.300	200	0.036	0.999	0.668	5.72	3.82	0.000	-12	-23	26
						1.000	0.845	4.55	3.34	0.000	-17	-35	23
						1.000	0.869	4.46	3.30	0.000	-14	-17	32

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 4.02, p = 0.001 (1.000)
 Extent threshold: k = 200 voxels, p = 0.036 (0.739)
 Expected voxels per cluster, <k> = 43.647
 Expected number of clusters, <c> = 1.34
 FWEp: 12.115, FDRp: Inf, FWEc: 863, FDRc: 863

Degrees of freedom = [1.0, 11.0]
 FWHM = 13.3 13.8 13.9 mm mm mm; 8.8 9.2 9.3 (voxels)
 Volume: 5111495 = 1514517 voxels = 1940.3 resels
 Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 758.09 voxels)

Tableau 21 Analyse en VBM V4>V1



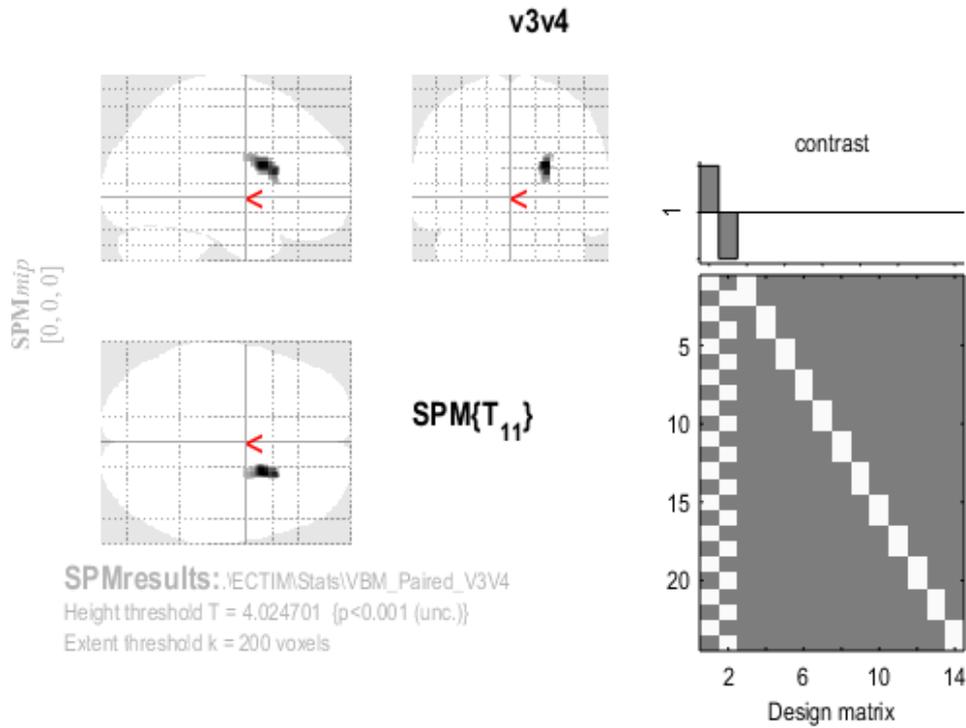
Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{-})	p_{uncorr}			
0.0197		0.000	0.000	1587	0.000	0.280	0.660	9.17	4.78	0.000	2	11	3
						0.865	0.660	6.95	4.22	0.000	8	26	8
0.004		0.004	0.003	998	0.000	0.964	0.660	6.40	4.05	0.000	-6	11	26
						0.693	0.660	7.56	4.39	0.000	20	-12	-15
						0.962	0.660	6.41	4.06	0.000	24	-38	5
0.658	0.257	0.257	238	0.032	0.032	0.968	0.660	6.35	4.04	0.000	45	-23	-15
						0.942	0.660	6.56	4.10	0.000	29	26	-2
						0.990	0.660	6.04	3.93	0.000	26	23	-12
0.574	0.256	0.256	262	0.026	0.026	1.000	0.958	4.14	3.15	0.001	30	18	9
						0.969	0.660	6.34	4.03	0.000	-30	-18	-18
						1.000	0.741	5.08	3.57	0.000	-27	-11	-18
0.153	0.066	0.066	456	0.005	0.005	1.000	0.815	4.77	3.44	0.000	-36	-17	-24
						0.995	0.660	5.88	3.88	0.000	33	-21	48
						0.996	0.660	5.86	3.87	0.000	33	-39	39
0.816	0.297	0.297	192	0.051	0.051	0.999	0.660	5.53	3.75	0.000	24	-26	53
						0.995	0.660	5.88	3.88	0.000	48	-23	36
0.823	0.297	0.297	190	0.052	0.052	0.998	0.660	5.74	3.83	0.000	36	-17	15

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 4.02$, $p = 0.001$ (1.000)	Degrees of freedom = [1.0, 11.0]
Extent threshold: $k = 150$ voxels, $p = 0.080$ (0.930)	FWHM = 13.9 14.4 14.5 mm mm mm; 9.3 9.6 9.6 {voxels}
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 49.643$	Volume: 5113783 = 1515195 voxels = 1706.8 resels
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 2.66$	Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 862.23 voxels)
FWEp: 11.907, FDRp: Inf, FWEc: 998, FDRc: 998	

Tableau 22 Analyse en VBM V4>V3



Statistics: p-values adjusted for search volume

cluster-level				peak-level					mm mm mm		
$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z _{max})	p_{uncorr}			
0.486	0.140	289	0.020	0.986	0.537	6.13	3.96	0.000	21	9	20
				0.997	0.537	5.77	3.84	0.000	23	17	15

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 4.02, p = 0.001 (1.000)	Degrees of freedom = [1.0, 11.0]
Extent threshold: k = 200 voxels, p = 0.047 (0.790)	FWHM = 13.9 14.4 14.5 mm mm mm; 9.3 9.6 9.6 (voxels)
Expected voxels per cluster, <k> = 49.643	Volume: 5113783 = 1515195 voxels = 1706.8 resels
Expected number of clusters, <c> = 1.56	Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 862.23 voxels)
FWEp: 11.907, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf	

Tableau 22 Analyse en VBM V3>V4

Analysis Unit	Statistic	p-unc	p-FDR	p-FWE
Seed willard_dDMN.undefined-129	F(3)(9) = 19.06 Intensity = 7.95 Size = 2	0.0003	0.0104	
(15)-(6)	T(11) = 4.06	0.0019	0.0413	
(15)-(14)	T(11) = 3.89	0.0025	0.0413	
Seed willard_vDMN.undefined-228	F(3)(9) = 4.96 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0266	0.3078	
Seed willard_vDMN.undefined-224	F(3)(9) = 4.81 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0289	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-132	F(3)(9) = 4.19 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0411	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-128	F(3)(9) = 4.01 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0457	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-117	F(3)(9) = 3.62 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0581	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-126	F(3)(9) = 3.42 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0660	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-122	F(3)(9) = 2.92 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0929	0.3078	
Seed willard_vDMN.undefined-221	F(3)(9) = 2.86 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0965	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-127	F(3)(9) = 2.77 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1031	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-133	F(3)(9) = 2.66 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1116	0.3078	
Seed willard_vDMN.undefined-227	F(3)(9) = 2.63 Intensity = 12.44 Size = 3	0.1138	0.3078	
(33)-(29)	T(11) = -4.47	0.0009	0.0284	
(33)-(25)	T(11) = -4.11	0.0017	0.0284	
(33)-(28)	T(11) = -3.86	0.0027	0.0292	
Seed willard_dDMN.undefined-120	F(3)(9) = 2.59 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1177	0.3078	
Seed willard_dDMN.undefined-115	F(3)(9) = 2.48 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1275	0.3096	
Seed willard_vDMN.undefined-222	F(3)(9) = 2.27 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1499	0.3398	
Seed willard_dDMN.undefined-130	F(3)(9) = 2.09 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1719	0.3653	
Seed willard_dDMN.undefined-134	F(3)(9) = 1.95 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1920	0.3840	

Seed	willard_vDMN.undefined-223	F(3)(9) = 1.80 Intensity = 4.47 Size = 1	0.2164	0.4088
(29)-(33)		T(11) = -4.47	0.0009	0.0312
Seed	willard_vDMN.undefined-220	F(3)(9) = 1.71 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2350	0.4204
Seed	willard_vDMN.undefined-217	F(3)(9) = 1.54 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2711	0.4608
Seed	willard_dDMN.undefined-118	F(3)(9) = 1.42 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2995	0.4849
Seed	willard_dDMN.undefined-131	F(3)(9) = 1.32 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3266	0.5048
Seed	willard_vDMN.undefined-219	F(3)(9) = 1.20 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3646	0.5390
Seed	willard_dDMN.undefined-125	F(3)(9) = 1.13 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3876	0.5492
Seed	willard_vDMN.undefined-226	F(3)(9) = 1.05 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4184	0.5690
Seed	willard_dDMN.undefined-116	F(3)(9) = 0.74 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5545	0.7052
Seed	willard_dDMN.undefined-124	F(3)(9) = 0.73 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5600	0.7052
Seed	willard_vDMN.undefined-218	F(3)(9) = 0.55 Intensity = 0.00 Size = 0	0.6601	0.8015
Seed	willard_dDMN.undefined-119	F(3)(9) = 0.48 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7047	0.8261
Seed	willard_dDMN.undefined-123	F(3)(9) = 0.38 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7673	0.8696
Seed	willard_vDMN.undefined-225	F(3)(9) = 0.23 Intensity = 0.00 Size = 0	0.8700	0.9541
Seed	willard_vDMN.undefined-216	F(3)(9) = 0.15 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9261	0.9650
Seed	willard_dDMN.undefined-135	F(3)(9) = 0.14 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9366	0.9650
Seed	willard_dDMN.undefined-121	F(3)(9) = 0.03 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9926	0.9926

Tableau 24 Connectivité fonctionnelle intra DMN V1-V3.

Analysis Unit	Statistic	p-unc	p-FDR	p-FWE
Seed willard_vDMN.undefined-228	F(3)(9) = 13.48 Intensity = 24.06 Size = 7	0.0011	0.0194	
(34)-(28)	T(11) = 4.24	0.0014	0.0448	
(34)-(4)	T(11) = -3.72	0.0034	0.0448	
(34)-(27)	T(11) = 3.30	0.0071	0.0448	
(34)-(29)	T(11) = 3.25	0.0077	0.0448	
(34)-(13)	T(11) = -3.22	0.0082	0.0448	
(34)-(3)	T(11) = -3.20	0.0085	0.0448	
(34)-(8)	T(11) = -3.13	0.0095	0.0448	
Seed willard_vDMN.undefined-221	F(3)(9) = 13.40 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0011	0.0194	
Seed willard_vDMN.undefined-222	F(3)(9) = 7.51 Intensity = 15.08 Size = 4	0.0080	0.0806	
(28)-(34)	T(11) = 4.24	0.0014	0.0451	
(28)-(18)	T(11) = 3.84	0.0027	0.0451	
(28)-(29)	T(11) = 3.59	0.0042	0.0464	
(28)-(30)	T(11) = 3.40	0.0059	0.0485	
Seed willard_dDMN.undefined-132	F(3)(9) = 7.11 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0095	0.0806	
Seed willard_vDMN.undefined-223	F(3)(9) = 5.52 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0199	0.1351	
Seed willard_dDMN.undefined-122	F(3)(9) = 3.16 Intensity = 0.00 Size = 0	0.0788	0.4353	
Seed willard_vDMN.undefined-220	F(3)(9) = 2.70 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1082	0.4353	
Seed willard_vDMN.undefined-224	F(3)(9) = 2.69 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1091	0.4353	
Seed willard_vDMN.undefined-225	F(3)(9) = 2.43 Intensity = 4.63 Size = 1	0.1320	0.4353	
(31)-(20)	T(11) = -4.63	0.0007	0.0240	
Seed willard_vDMN.undefined-217	F(3)(9) = 2.41 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1343	0.4353	
Seed willard_dDMN.undefined-127	F(3)(9) = 2.25 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1522	0.4353	
Seed willard_vDMN.undefined-219	F(3)(9) = 2.23 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1536	0.4353	
Seed willard_vDMN.undefined-218	F(3)(9) = 2.10 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1703	0.4453	
Seed willard_dDMN.undefined-115	F(3)(9) = 1.97 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1887	0.4582	
Seed willard_dDMN.undefined-117	F(3)(9) = 1.62 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2521	0.5587	
Seed willard_dDMN.undefined-116	F(3)(9) = 1.54 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2701	0.5587	

Seed	willard_dDMN.undefined-128	F(3)(9) = 1.50 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2794	0.5587
Seed	willard_dDMN.undefined-125	F(3)(9) = 1.38 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3114	0.5882
Seed	willard_dDMN.undefined-131	F(3)(9) = 1.27 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3420	0.6120
Seed	willard_vDMN.undefined-227	F(3)(9) = 1.17 Intensity = 7.99 Size = 2	0.3724	0.6331
	(33)-(27)	T(11) = 4.01	0.0021	0.0358
	(33)-(29)	T(11) = 3.98	0.0022	0.0358
Seed	willard_vDMN.undefined-216	F(3)(9) = 1.11 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3946	0.6389
Seed	willard_vDMN.undefined-226	F(3)(9) = 1.06 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4134	0.6389
Seed	willard_dDMN.undefined-134	F(3)(9) = 0.86 Intensity = 4.63 Size = 1	0.4971	0.7160
	(20)-(31)	T(11) = -4.63	0.0007	0.0240
Seed	willard_dDMN.undefined-120	F(3)(9) = 0.84 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5054	0.7160
Seed	willard_dDMN.undefined-129	F(3)(9) = 0.68 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5888	0.8008
Seed	willard_dDMN.undefined-118	F(3)(9) = 0.57 Intensity = 0.00 Size = 0	0.6506	0.8015
Seed	willard_dDMN.undefined-121	F(3)(9) = 0.56 Intensity = 0.00 Size = 0	0.6528	0.8015
Seed	willard_dDMN.undefined-126	F(3)(9) = 0.55 Intensity = 0.00 Size = 0	0.6601	0.8015
Seed	willard_dDMN.undefined-133	F(3)(9) = 0.38 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7729	0.8566
Seed	willard_dDMN.undefined-123	F(3)(9) = 0.37 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7796	0.8566
Seed	willard_dDMN.undefined-119	F(3)(9) = 0.36 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7810	0.8566
Seed	willard_dDMN.undefined-130	F(3)(9) = 0.27 Intensity = 0.00 Size = 0	0.8449	0.8977
Seed	willard_dDMN.undefined-135	F(3)(9) = 0.03 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9936	0.9957
Seed	willard_dDMN.undefined-124	F(3)(9) = 0.02 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9957	0.9957

Tableau 25 Connectivité fonctionnelle intra DMN V3-V4.

Analysis Unit	Statistic	p-unc	p-FDR	p-FWE
Seed willard_vDMN.undefined-225	F(3)(9) = 3.26 Intensity = 9.61 Size = 2	0.0735	0.9575	
(31)-(14)	T(11) = -4.91	0.0005	0.0107	
(31)-(13)	T(11) = -4.70	0.0006	0.0107	
Seed willard_dDMN.undefined-129	F(3)(9) = 2.44 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1314	0.9575	
Seed willard_vDMN.undefined-224	F(3)(9) = 2.33 Intensity = 0.00 Size = 0	0.1421	0.9575	
Seed willard_vDMN.undefined-217	F(3)(9) = 1.75 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2261	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-117	F(3)(9) = 1.43 Intensity = 0.00 Size = 0	0.2971	0.9575	
Seed willard_vDMN.undefined-221	F(3)(9) = 1.17 Intensity = 0.00 Size = 0	0.3740	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-121	F(3)(9) = 1.00 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4354	0.9575	
Seed willard_vDMN.undefined-226	F(3)(9) = 1.00 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4367	0.9575	
Seed willard_vDMN.undefined-228	F(3)(9) = 0.99 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4404	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-133	F(3)(9) = 0.94 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4599	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-123	F(3)(9) = 0.87 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4904	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-115	F(3)(9) = 0.87 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4921	0.9575	
Seed willard_vDMN.undefined-227	F(3)(9) = 0.87 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4922	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-127	F(3)(9) = 0.86 Intensity = 4.70 Size = 1	0.4950	0.9575	
(13)-(31)	T(11) = -4.70	0.0006	0.0214	
Seed willard_dDMN.undefined-125	F(3)(9) = 0.86 Intensity = 0.00 Size = 0	0.4956	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-124	F(3)(9) = 0.75 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5504	0.9575	
Seed willard_dDMN.undefined-126	F(3)(9) = 0.73 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5599	0.9575	

Seed	willard_vDMN.undefined-216	F(3)(9) = 0.72 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5668	0.9575
Seed	willard_dDMN.undefined-119	F(3)(9) = 0.66 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5947	0.9575
Seed	willard_dDMN.undefined-120	F(3)(9) = 0.66 Intensity = 0.00 Size = 0	0.5972	0.9575
Seed	willard_dDMN.undefined-118	F(3)(9) = 0.61 Intensity = 0.00 Size = 0	0.6224	0.9575
Seed	willard_dDMN.undefined-128	F(3)(9) = 0.60 Intensity = 4.91 Size = 1	0.6322	0.9575
(14)-(31)		T(11) = -4.91	0.0005	0.0154
Seed	willard_dDMN.undefined-116	F(3)(9) = 0.57 Intensity = 0.00 Size = 0	0.6477	0.9575
Seed	willard_dDMN.undefined-131	F(3)(9) = 0.48 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7027	0.9588
Seed	willard_vDMN.undefined-222	F(3)(9) = 0.48 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7050	0.9588
Seed	willard_vDMN.undefined-220	F(3)(9) = 0.38 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7721	0.9743
Seed	willard_dDMN.undefined-135	F(3)(9) = 0.34 Intensity = 0.00 Size = 0	0.7963	0.9743
Seed	willard_vDMN.undefined-223	F(3)(9) = 0.31 Intensity = 0.00 Size = 0	0.8175	0.9743
Seed	willard_dDMN.undefined-122	F(3)(9) = 0.28 Intensity = 0.00 Size = 0	0.8382	0.9743
Seed	willard_vDMN.undefined-218	F(3)(9) = 0.25 Intensity = 0.00 Size = 0	0.8620	0.9743
Seed	willard_dDMN.undefined-132	F(3)(9) = 0.16 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9180	0.9743
Seed	willard_dDMN.undefined-130	F(3)(9) = 0.11 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9505	0.9743
Seed	willard_vDMN.undefined-219	F(3)(9) = 0.10 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9561	0.9743
Seed	willard_dDMN.undefined-134	F(3)(9) = 0.07 Intensity = 0.00 Size = 0	0.9743	0.9743

Tableau 26 Connectivité fonctionnelle intra DMN V1-V4.

		HDR SV1V4	Qcumulé	NB EC T	HIPP GV4V1	HIPP DV4V1	AMYG GV4V1	AMYG DV4V1	HIPPG MDV4V1	HIPPD MDV4V1	AMYG MDV4V1	AMYG MDV4V1	HIPPG FAV4V1	HIPPD FAV4V1	AMYG FAV4V1	AMYG FAV4V1
HDRS V1V4	Pea	1	,651*	,234	-,158	-,076	-,211	-,411	,251	,264	,094	-,052	-,133	,334	,128	,356
	Sig.		,022	,465	,624	,815	,511	,185	,432	,407	,770	,872	,680	,288	,692	,256
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Qcumulée	Pea	,651*	1	,571	-,238	-,274	-,075	-,215	,009	,243	-,184	-,262	,037	,254	,294	,353
	Sig.	,022		,053	,455	,390	,816	,503	,979	,448	,567	,410	,909	,425	,354	,261
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
NB ECT	Pea	,234	,571	1	-,438	-,230	-,440	-,339	-,008	,432	,289	-,162	,424	,414	-,115	,316
	Sig.	,465	,053		,155	,472	,152	,281	,981	,161	,362	,615	,169	,181	,721	,316
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
HIPPG V4V1	Pea	-,158	-,238	,438	1	,449	,254	,643*	,631*	,315	-,022	,192	-,536	-,606*	-,349	-,554
	Sig.	,624	,455	,155		,143	,425	,024	,028	,319	,946	,550	,072	,037	,266	,062
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

	Sig.	,407	,448	,161	,319	,069	,186	,570	,002		,088	,099	,643	,631	,850	,269
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
AMYG MD V4V1	Pea	,094	-,184	,289	-,022	,408	-,731**	-,167	,445	,513	1	,708*	,551	,575	-,387	-,143
	Sig.	,770	,567	,362	,946	,188	,007	,604	,147	,088		,010	,064	,051	,214	,658
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
AMYG DMD V4V1	Pea	-,052	-,262	,162	,192	,498	-,591*	-,015	,610*	,499	,708*	1	,315	,369	-,066	-,552
	Sig.	,872	,410	,615	,550	,099	,043	,964	,035	,099	,010		,318	,238	,839	,063
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
HIPPG FA V4V1	Pea	-,133	,037	,424	-,536	,326	-,359	-,066	-,310	,150	,551	,315	1	,714**	,221	,290
	Sig.	,680	,909	,169	,072	,302	,252	,839	,327	,643	,064	,318		,009	,490	,361
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
HIPPD FA V4V1	Pea	,334	,254	,414	-,606*	,027	-,654*	-,546	-,122	,155	,575	,369	,714**	1	,125	,482
	Sig.	,288	,425	,181	,037	,933	,021	,066	,706	,631	,051	,238	,009		,698	,113
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

HIPPD V4V1	Pea rso n	-,076	-,274	-,230	,449	1	,125	,593*	,400	,541	,408	,498	,326	,027	,219	-,238
	Sig.	,815	,390	,472	,143		,699	,042	,197	,069	,188	,099	,302	,933	,494	,456
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
AMYG G V4V1	Pea rso n	-,211	-,075	-,440	,254	,125	1	,469	-,384	-,410	-,731**	-,591*	-,359	-,654*	,414	,082
	Sig.	,511	,816	,152	,425	,699		,124	,218	,186	,007	,043	,252	,021	,181	,799
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
AMYG DV4V 1	Pea rso n	-,411	-,215	-,339	,643*	,593*	,469	1	,150	,183	-,167	-,015	-,066	-,546	,072	-,337
	Sig.	,185	,503	,281	,024	,042	,124		,642	,570	,604	,964	,839	,066	,825	,284
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
HIPPG MD V4V1	Pea rso n	,251	,009	-,008	,631*	,400	-,384	,150	1	,786**	,445	,610*	-,310	-,122	-,288	-,599*
	Sig.	,432	,979	,981	,028	,197	,218	,642		,002	,147	,035	,327	,706	,363	,039
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
HIPPD MD V4V1	Pea rso n	,264	,243	,432	,315	,541	-,410	,183	,786**	1	,513	,499	,150	,155	-,061	-,347
	Sig.															
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

AMYG GFA V4V1	Pea rso n	,128	,294	-,115	-,349	,219	,414	,072	-,288	-,061	-,387	-,066	,221	,125	1	,272
	Sig.	,692	,354	,721	,266	,494	,181	,825	,363	,850	,214	,839	,490	,698		,393
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
AMYG DFA V4V1	Pea rso n	,356	,353	,316	-,554	-,238	,082	-,337	-,599*	-,347	-,143	-,552	,290	,482	,272	1
	Sig.	,256	,261	,316	,062	,456	,799	,284	,039	,269	,658	,063	,361	,113	,393	
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

*. La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).

** . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

Tableau 28. Corrélations entre les données cliniques et de neuro imagerie

Introduction : L'électroconvulsivothérapie (ECT) est un traitement non pharmacologique du trouble dépressif résistant. Bien que son efficacité ait été démontrée dans cette indication, les mécanismes cérébraux qui sous-tendent ce processus restent très imprécis. Il n'existe actuellement pas de travail étudiant l'effet d'une ECT efficace au niveau des modifications structurofonctionnelles cérébrales. Il semble primordial de poursuivre l'étude des corrélats neuroanatomiques précoces et plus tardifs sous tendant les processus neurofonctionnels responsables de l'amélioration de la clinique. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude mono centrique menée sur le CHU de Toulouse. Chez des patients présentant un trouble dépressif résistant, des évaluations cliniques et en IRM multimodale sont réalisées à 4 temps. La 1ère évaluation a lieu avant le début de la cure, la 2ème après une 1ère ECT, la 3ème après une 1ère ECT efficace et la 4ème après rémission. **Résultats**: Concernant le volume de l'hippocampe et de l'amygdale à la première visite n'était pas différent du volume à la troisième visite ($t(135) = .329, p = .94$). Au contraire, il y avait une différence significative entre le volume de deux structures entre la première et la quatrième visite ($t(135) = -2.47, p = .039$) et entre la troisième et la quatrième visite ($t(135) = -3.51, p = .002$). Concernant la diffusivité moyenne en tant que l'effet des visites tend vers la significativité pour la DM ($F(2,136) = 2.67, p = .072$). En IRM resting state, il existe une hypoconnectivité précoce entre (i) l'hippocampe Droit et le cortex Cingulaire antérieur dorsal ($t = -6.20 ; pFDR : 0.0123$) ; (ii) l'hippocampe Droit et le noyaux caudé gauche ($t = -7.69 ; pFDR : 0.0035$) et (iii) le vermis cervelet et le precuneus ($t = -5.93 p FDR : 0.0363$). Il existe une hyperconnectivité entre V4 et V1 entre (i) le cortex orbito frontal médian droit et le gyrus occipital médian ($t = 6.58 ; p FDR : 0.0146$) et (ii) le gyrus frontal inférieur droit et le cortex fronto median gauche ($t = 6.83 ; pFDR : 0.0104$). Il existe une diminution significative des symptômes de depression entre la V4 et la V1 à l'échelle d'Hamilton (V4: 3,08 ET : 1,62 ; V1 : 23,17 ET : 3,21 ; $p < 0.001$). **Conclusion** : Il semble exister des modifications structuro-fonctionnelle à l'issue de la cure d'ECT sans modifications structurelles et micro structurelles précoces.

Mots clés : ECT ; Dépression, Trouble Dépressif, Episode Dépressif Caractérisé, IRM, DTI, Resting State, mémoire

Background: Electroconvulsive Therapy (ECT) is a non-pharmacological treatment of resistant depressive disorder. Although its efficacy has been demonstrated in this indication, the brain mechanisms underlying this process remain very imprecise. There is currently no work studying the effect of one effective ECT on cerebral structural changes. It seems essential to continue the study of the early and late neuroanatomical correlates underlying neurofunctional processes responsible for improving the clinic. **Methods**: This is a mono-centric study conducted on the Toulouse University Hospital. In patients with resistant depressive disorder, clinical and multimodal MRI assessments are performed at 4-step intervals. The first evaluation takes place before the beginning of the treatment, the 2nd after a 1st ECT, the 3rd after a 1st effective ECT and the 4th after remission. **Results**: Regarding the volume of the hippocampus and amygdala at the first visit was not different from the volume at the third visit ($t(135) = .329, p = .94$). On the contrary, there was a significant difference between the volume of two structures between the first and the fourth visit ($t(135) = -2.47, p = .039$) and between the third and fourth visits ($t(135) = -3.51, p = .002$). For mean diffusivity, the effect of visits showed a trend toward significance for MD ($F(2.136) = 2.67, p = .072$). In the MRI resting state, there is early hypoconnectivity between (i) the right hippocampus and the dorsal anterior cingulate cortex ($t = -6.20, pFDR: 0.0123$); (ii) right hippocampus and left caudate nucleus ($t = -7.69, pFDR: 0.0035$) and (iii) vermis cerebellum and precuneus ($t = -5.93 p FDR: 0.0363$). There is hyperconnectivity between V4 and V1 between (i) the right medial orbit frontal cortex and the medial occipital gyrus ($t = 6.58; p FDR: 0.0146$) and (ii) the right inferior frontal gyrus and left fronto medial cortex ($t = 6.83, pFDR: 0.0104$). There is a significant decrease in the symptoms of depression between V4 and V1 at the Hamilton scale (V4: 3.08 AND: 1.62, V1: 23.17 AND: 3.21, $p < 0.001$). **Conclusion**: There appears to be structural-functional changes at the end of the ECT course. However, we do not find early structural and micro structural changes.

Key words: ECT, Major depressive Disorder, MRI, DTI, Resting State, memory