



HAL
open science

Étude pilote sur l'identification de marqueurs de l'excitabilité corticale par Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) prédictifs de la réponse au traitement antidépresseur

Thomas Cauchois

► To cite this version:

Thomas Cauchois. Étude pilote sur l'identification de marqueurs de l'excitabilité corticale par Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) prédictifs de la réponse au traitement antidépresseur. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01905682

HAL Id: dumas-01905682

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01905682>

Submitted on 26 Oct 2018

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.

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Par

Thomas CAUCHOIS

Né le 05 Juillet 1990 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 24 Septembre 2018

**Etude pilote sur l'identification de marqueurs de
l'excitabilité corticale par Stimulation Magnétique
Transcrânienne (TMS) prédictifs de la réponse au
traitement antidépresseur.**

Président du jury : M. le Professeur Olivier Guillin

Directrice de thèse : Mme le Docteur Maud Rothärmel

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur GUILLIN,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour avoir porté intérêt à ce travail et accepté de le juger,

Pour la qualité et la richesse de votre enseignement de la clinique et de la thérapeutique,

Pour la valeur de votre encadrement,

Pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur WELTER

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement clinique,
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MALTETE,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,

Pour nous avoir fait partager vos connaissances et votre enthousiasme lors de vos enseignements théoriques et cliniques,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur CHASTAN,

Pour avoir participé activement à l'élaboration de ce travail,

Pour la richesse de votre enseignement,

Pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur ROTHÄRMEL,

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mes travaux de mémoire de DES et de thèse de médecine,

Pour votre aide considérable et m'avoir permis de participer à ce projet,

Pour votre grande disponibilité,

Pour l'investissement que vous y avez consacré,

Pour la qualité de vos enseignements cliniques et thérapeutiques,

Veillez accepter mes plus sincères remerciements ainsi que l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A l'ensemble des personnes ayant permis l'élaboration de cette étude

A Madame AUGUSTYNEN, à Madame HALLEY

Pour avoir participé activement à la mise en place de cette étude,

Pour vos conseils avisés et votre disponibilité,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame JANUEL, Monsieur BOUAZIZ, Monsieur NATHOU, Monsieur ETARD

Pour avoir participé activement à la mise en place du protocole de TMS,

Pour votre disponibilité et votre investissement,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame MOULIER

Pour votre disponibilité, votre investissement dans la mise en place de cette étude,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame VIGNOLLES

Pour votre disponibilité, votre investissement dans la mise en place de cette étude,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes Maîtres,

A Madame le Professeur GERARDIN, pour la qualité de votre enseignement et votre disponibilité pour les étudiants, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur FOULDRIN, pour la richesse de votre enseignement clinique de la Psychiatrie et pour votre encadrement, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur FROELICH, pour la qualité de votre enseignement clinique de la Psychiatrie et pour votre encadrement, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur QUESADA, pour la qualité de votre enseignement clinique de la Psychiatrie et pour votre disponibilité, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur LE GOFF, pour la qualité de votre enseignement clinique de la Psychiatrie et pour votre disponibilité, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur MARGUET, pour la qualité de votre enseignement de la Psychiatrie et le partage de votre expérience clinique, je vous remercie.

A Mesdames les Docteurs VEDRINE et NETCHITAILO, pour votre enseignement clinique et votre accompagnement bienveillant, je vous remercie.

A mes collègues internes,

A toutes les équipes médicales, paramédicales et aux secrétaires côtoyées quotidiennement durant ces quatre années d'internat,

A nos patients qui nous apprennent l'humilité et le respect.

A mes parents, à mon frère et toute ma famille, pour votre amour et votre soutien depuis le début, je vous remercie.

Un merci tout particulier à Typhaine, sans qui rien n'aurait été possible.

A mes amis, pour votre soutien, pour les moments vécus et à venir, je vous remercie. Merci à Anne-Sophie, Laura, Nadir, Mathieu, Quentin, pour m'avoir accompagnée et permis de souffler au cours de ce travail.

A tous mes collègues de promotion, à Mélanie, à Quentin, à Adlane, à Amandine, à Anne-Laure, à Laurianne pour ces moments passés ensemble à l'hôpital et en dehors depuis quatre ans.

LEXIQUE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMT : Active Motor Threshold

AMPA : Acide propionique- α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole

ANOVA : Analysis Of Variance

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

CASP : Centre d'Accueil et de Soins Psychiatriques

CDRS-R : Children Depression Rating Scale-Revised

CGI : Clinical Global Impression severity scale

CHR : Centre Hospitalier du Rouvray

CIM : Classification Internationale des Maladies

CPFDL : Cortex préfrontal dorso-latéral

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Cortical Silent Period

DA : Dopamine

DALY : Disability Adjusted Life Years

DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental health disorders

ECT : Electroconvulsivothérapie

EEG : Electro-encéphalographie

EMG : Electro-myographie

EPS : Etablissement Public de Santé mentale

EXCIPSY : Etude de l'excitabilité corticale et Psychiatrie

FGF : Fibroblast Growth Factor

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GAD : Glutamic Acid Decarboxylase

GAT : GABA transporter

HAMD : Hamilton Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

5-HT : 5-hydroxytryptamine

ICF : Intracortical Facilitation

ICI : Intracortical Inhibition
IRM : Imagerie à Résonance Magnétique
IRMf : IRM fonctionnelle
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LICI : Long-Interval Intracortical Inhibition
mGluR : Metabotropic Glutamate Receptors
MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MEP : Motor Evoked Potential
MRS : Magnetic Resonance Spectroscopy
NA : Noradrénaline
NIMH : National Institute of Mental Health
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
OFC : Orbitofrontal cortex
PHQ-9 : Patient Health Questionnaire-9
RMT : Resting Motor Threshold
rTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SICI : Short-Interval Intracortical Inhibition
START : Service de Traitement A vocation Régionale des Troubles thymiques
TMS : Transcranial Magnetic Stimulation
UKU : Echelle des effets indésirables adaptée au traitement antidépresseur
URC : Unité de Recherche Clinique

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	26
I. LE TROUBLE DEPRESSIF CARACTERISE DE L'ADULTE	27
1. Sémiologie.....	27
1.1 Approche dimensionnelle	27
1.2 Approche catégorielle	27
1.3 Sévérité de l'épisode dépressif caractérisé.....	30
1.4 Mélancolie et dépression avec caractéristiques psychotiques.....	30
1.5 Dépression unipolaire et dépression bipolaire	31
2. Epidémiologie	31
2.1 Morbidité dépressive.....	31
2.2 Mortalité dépressive	32
3. Neurobiologie de la dépression	33
3.1 Généralités	33
3.2 Théorie monoaminergique : la dépression neuro-humorale	33
3.3 Théorie acido-aminergique : glutamate et GABA	37
3.4 Un modèle physiopathologique intégratif.....	45
4. Prédiction de la réponse au traitement antidépresseur	47
4.1 Evolution de la dépression	47
4.2 Concept de neuroprogression.....	49
4.3 Paradigme actuel de la réponse au traitement.....	51
4.4 Vers un nouveau paradigme.....	54
II. L'EXCITABILITE CORTICALE MESUREE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE.....	55
1. La stimulation magnétique transcrânienne.....	55
1.1 Généralités	55
1.2 Electrophysiologie corticale.....	56
1.3 Forme de la bobine.....	57
1.4 Type de courant.....	58
1.5 Direction du courant	59
1.6 Contre-indications et effets indésirables	60
2. Excitabilité corticale.....	61
2.1 Principes.....	61

2.2 Paramètres de neuroexcitabilité : simple choc et double choc.....	61
2.3 Dépression et excitabilité corticale	68
2.4 Psychotropes et excitabilité corticale	72
2.5 Un biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique ?	77
III. ETUDE PILOTE SUR L'IDENTIFICATION DE MARQUEURS DE L'EXCITABILITE CORTICALE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR	86
1. Type d'étude.....	86
1.1 Design de l'étude	86
1.2 Inscription du projet dans une démarche de soins personnalisés.....	86
2. Objectifs principal et objectifs secondaires.....	87
2.1 Objectif principal	87
2.2 Objectifs secondaires	87
3. Méthode.....	87
3.1 Critères d'inclusion et de non inclusion.....	87
3.2 Critère de jugement principal.....	88
3.3 Critères de jugement secondaires.....	89
3.4 Modalités de recrutement.....	90
3.5 Déroulement de l'étude : protocole TMS, visites et schéma de l'étude	91
3.6 Dispositif de recherche.....	100
3.7 Accord administratif	101
3.8 Financement de l'étude	101
3.9 Analyse statistique	101
4. Résultats : mise en place de l'étude	103
4.1 Population de l'étude	103
4.2 Paramètres de neuroexcitabilité	104
IV. DISCUSSION	112
1. Méthodologie de l'étude EXCIPSY	112
1.1 Cible de stimulation : le cortex moteur primaire ?.....	112
1.2 Quel hémisphère doit-on stimuler ?.....	113
1.3 Site de recueil EMG.....	114
1.4 Bobine de TMS	115
1.5 Optimisation de la reproductibilité des mesures	116
2. Résultats sur la mise en place de l'étude EXCIPSY	118

2.1 Paramètres de neuroexcitabilité	118
2.2 Variabilité inter-individuelle.....	118
2.3 Variabilité intra-individuelle.....	119
3. Perspectives	120
3.1 Etude sur population clinique	120
3.2 Extension à d'autres molécules.....	120
CONCLUSION	122
ANNEXES	123
1. ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DSM 5 DE L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE.....	123
2. ANNEXE 2 : ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON 21 ITEMS	125
3. ANNEXE 3 : LISTE DES MEDICAMENTS ALTERANT L'EXCITABILITE CORTICALE	132
4. ANNEXE 4 : ECHELLE DE TOLERANCE UKU ADAPTEE AU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR	134
5. ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE COMPLIANCE AU TRAITEMENT DE MORISKY	140
6. ANNEXE 6 : VALEURS BRUTES DES PARAMETRES DE NEUROEXCITABILITE.....	141
7. ANNEXE 7: ANALYSE STATISTIQUE AVEC LA METHODE DE MOYENNAGE DES MESURES	142
8. ANNEXE 8 : ANALYSE STATISTIQUE AVEC LA METHODE D'HOMOGENEISATION DES MESURES.....	143
9. ANNEXE 9 : CALCUL DES COEFFICIENTS DE CORRELATION DE SPEARMAN.....	147
BIBLIOGRAPHIE	152
RESUME.....	173

INTRODUCTION

Le trouble dépressif caractérisé représente une pathologie psychiatrique fréquente avec une prévalence sur 12 mois de 6% en population générale. C'est aussi un trouble qui tend à récidiver : 50% des patients présentent une récurrence dans les 2 ans et 75% à plus long terme. Les récurrences augmentent le risque suicidaire, majorent la vulnérabilité dépressive et diminuent la qualité de la réponse thérapeutique. La chronicisation du trouble concerne 20% des patients.

Le trouble dépressif caractérisé est aussi une pathologie invalidante, se classant au 3^{ème} rang des maladies handicapantes d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). A ce titre, la dépression constitue un enjeu majeur de Santé Publique.

Les études épidémiologiques s'accordent à dire que l'importance de la morbidité et du poids médico-économique de la dépression s'expliquent principalement par le délai avant obtention d'une rémission clinique. Ainsi, même si une majorité d'essais thérapeutiques décrivent une réponse au traitement dès les 8 premières semaines, les études de référence retrouvent que moins de 50% des patients répondent à un traitement antidépresseur de première ligne et que moins de 30% atteignent finalement le stade de rémission. Par conséquent, l'obtention d'une rémission clinique dès le premier épisode dépressif représente aujourd'hui une priorité pour les patients et la communauté médicale.

Une approche thérapeutique personnalisée, visant à proposer un traitement individualisé et à en monitorer objectivement l'efficacité, permettrait d'améliorer l'efficacité de la prise en charge et de réduire le risque de complications.

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons dans un premier temps à décrire le trouble dépressif caractérisé dans ses aspects cliniques et physiopathologiques, notamment les nouveaux paradigmes étiopathogéniques qui ouvrent la voie des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement. Puis nous présenterons une étude pilote (EXCIPSY) en cours de mise en place, visant à utiliser un outil électrophysiologique, l'excitabilité corticale mesurée par Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS), comme biomarqueur prédictif de la réponse à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, le citalopram.

I. LE TROUBLE DEPRESSIF CARACTERISE DE L'ADULTE

1. Sémiologie

1.1 Approche dimensionnelle

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est exclusivement clinique et aucun symptôme n'est pathognomonique du trouble. La sémiologie d'un syndrome dépressif franc et complet se caractérise par une triade symptomatique associant une humeur dépressive, un ralentissement psycho-moteur et des signes somatiques associés (1). L'ensemble de cette symptomatologie doit durer au moins 2 semaines, en l'absence de pathologie somatique confondante (diagnostic d'exclusion). Selon Jean Delay, l'humeur est une disposition affective de base « qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » (2). Chaque individu possède un niveau de base de l'humeur (ou tempérament) qui fluctue entre plaisir et déplaisir en fonction des facteurs environnementaux et des représentations cognitives individuelles. A l'inverse, chez le sujet déprimé, l'humeur est non seulement effondrée, triste mais elle est aussi incontrôlable, à tel point qu'elle envahit l'ensemble de l'espace psychique du patient indépendamment de son univers relationnel ou de ses activités.

Le diagnostic de dépression est relativement aisé dans sa présentation typique, cependant il existe de nombreuses autres formes cliniques, tant symptomatiques qu'évolutives, dont certaines sont trompeuses et peuvent conduire à une errance diagnostique.

Parallèlement, la distinction entre dépression unipolaire et bipolaire revêt une importance cruciale. Elle s'appuie sur la sémiologie dont l'élément fondamental est la survenue d'un accès maniaque, hypomaniaque ou mixte qui signe la bipolarité. Cette distinction nosologique est confortée par l'épidémiologie, la contribution génétique et la réponse aux traitements. Elle a un intérêt à la fois pronostique et thérapeutique.

Dans la dépression unipolaire, la prévalence sur 12 mois en population générale est de 6% et le sex-ratio est de 2 femmes pour 1 homme. Classiquement, les épisodes dépressifs sont moins sévères, moins fréquents, de survenue plus tardive dans l'histoire du sujet et avec une moindre dimension familiale comparativement à la dépression bipolaire (3). Le traitement curatif des épisodes dépressifs aigus est identique pour la dépression uni- ou bipolaire mais la prévention des récurrences est différente. Les thymorégulateurs sont indiqués dans le trouble bipolaire tandis que les antidépresseurs restent le traitement de référence dans la prophylaxie des récurrences unipolaires, comme l'a confirmé une revue systématique de la littérature (4).

1.2 Approche catégorielle

A l'heure actuelle, il existe 2 grands systèmes de classification internationale.

- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders*, DSM 5^{ème} édition) édité par l'Association

Américaine de Psychiatrie (5). Cette classification, essentiellement dédiée à la recherche et aux études épidémiologiques, se fonde sur une définition syndromique du trouble dépressif à partir de critères observables ou décrits par le patient.

- La classification internationale des maladies (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD 10^{ème} version) proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (6). Les critères diagnostiques pour la dépression sont globalement similaires à ceux du DSM-5.

Dans ces manuels de classification, la dépression est dénommée « épisode dépressif caractérisé » et appartient à la catégorie des troubles dépressifs (dans le DSM-5) et troubles de l'humeur (dans la CIM-10). Les critères nécessaires pour poser le diagnostic sont reportés dans le Tableau 1. Les symptômes cardinaux en sont l'humeur dépressive et la perte d'intérêt et de plaisir (anhédonie). Rappelons que l'épisode dépressif caractérisé correspond à une symptomatologie complète, caractéristique mais n'implique pas de notion d'intensité. On peut donc souffrir d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère.

CIM-10 (1994)		DSM-5 (2013)	
A	Répond aux critères généraux d'un épisode dépressif : 1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines. 2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque à un moment quelconque de la vie du sujet. 3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés. L'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive ou à un trouble mental organique.		
B	Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :	A	Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
	1. Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines.		1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure).
	2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.		2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours.
	3. Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.		6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
C	Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :		
	1. Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.		7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.
	2. Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée.		
	3. Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type.		9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
	4. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.		8. Diminution de l'aptitude à penser à ou se concentrer ou indécision, presque tous les jours.
	5. Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement.		5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours constaté par les autres.
	6. Perturbation du sommeil de n'importe quel type.		4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
	7. Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.		3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
		B	Les symptômes induisent une souffrance 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 à une autre affection médicale.

Tableau 1 : Tableau comparatif des critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 et le DSM-5.

L'introduction des critères diagnostiques dans la classification américaine des maladies mentales depuis 1980 et dans la classification internationale des maladies à partir de 1992 a singulièrement appauvri la description sémiologique des épisodes dépressifs. Cette réduction volontaire de la sémiologie à une dizaine de symptômes avait pour objectif de renforcer la fidélité inter-juge des diagnostics. Elle permet également d'identifier des groupes homogènes de patients (*clusters*) dans les études cliniques. Toutefois, ces regroupements symptomatiques présentent l'inconvénient d'exclure un nombre important de sujets non classables.

1.3 Sévérité de l'épisode dépressif caractérisé

De nombreux questionnaires diagnostiques et outils d'évaluation de la sévérité existent. Cependant, leur utilisation comme outils de dépistage n'apporte pas d'amélioration de l'identification des épisodes dépressifs en population générale car ils n'associent pas une sensibilité et une spécificité élevées. En effet, les seuils utilisés varient selon que l'on souhaite privilégier l'une ou l'autre (dépistage de tous les cas au prix de nombreux faux positifs ou élimination de tous les non-déprimés au risque d'éliminer d'authentiques dépressions [faux négatifs]). Les outils d'évaluation de la sévérité sont plus sûrs, mais ils ne sont pas équivalents dans leur évaluation et dans leur capacité à mesurer finement l'intensité d'un épisode et sa variation sous traitement. Ainsi, le Patient Health Questionnaire-9 ou PHQ-9, un questionnaire utilisé en médecine générale pour le diagnostic et la sévérité d'un épisode, surestime le pourcentage de cas sévères comparé à d'autres questionnaires et en particulier au *gold standard* de l'évaluation de l'effet des traitements antidépresseurs, l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) (7) ou bien encore l'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS) (8).

1.4 Mélancolie et dépression avec caractéristiques psychotiques

Dépression mélancolique

Le terme de mélancolie est utilisé pour décrire un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère et présentant des caractéristiques quantitatives et qualitatives particulières.

D'un point de vue quantitatif, la dépression mélancolique se distingue par la gravité de la symptomatologie qui est marquée par une hyperthymie douloureuse pouvant transparaître sur le faciès du patient (oméga mélancolique), une anhédonie pouvant atteindre le stade d'anesthésie affective (aréactivité aux stimuli agréables) et un ralentissement psycho-moteur majeur susceptible d'aller jusqu'à l'état catatonique.

Concernant l'aspect qualitatif, la mélancolie se caractérise par une amélioration vespérale de l'humeur, une insomnie de deuxième partie nuit ponctuée d'un réveil précoce et une hyporexie importante avec souvent une perte pondérale massive associée. Enfin, l'existence d'un trouble du contenu des pensées, se manifestant par un sentiment de honte, de culpabilité excessive, d'indignité, d'incurabilité et/ou de ruine contribue à la sévérité symptomatique.

Dans le DSM 5, l'épisode dépressif caractérisé peut se voir attribuer la spécification « avec caractéristiques mélancoliques » (5). Les symptômes mélancoliques retenus dans le DSM 5 sont centrés sur les critères d'endogénéité de l'accès, et non sur la thématique du sujet.

Dans la CIM-10, la forme mélancolique a pratiquement disparu, l'index renvoyant à l'item « épisode dépressif sévère sans symptôme psychotique » (6).

La survenue d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère avec caractéristiques mélancoliques doit systématiquement faire évoquer un trouble bipolaire.

Dépression avec caractéristiques psychotiques

La dépression avec caractéristiques psychotiques correspond à un épisode dépressif avec éléments délirants. Dans ce cadre nosographique, les thèmes dépressifs s'expriment donc avec une intensité délirante. La forme la plus classique est celle de la mélancolie délirante associant une symptomatologie mélancolique telle que décrite ci-dessus et des idées délirantes dont la thématique est congruente à l'humeur (culpabilité, ruine, persécution « justifiée » par des fautes, dysfonctionnement d'organes). A l'extrême, on peut observer un syndrome de Cotard (complet ou partiel) associant une triple négation (de soi, du monde et des organes), des idées de damnation ou d'immortalité douloureuse et parfois des idées d'énormité des viscères.

La survenue d'un épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques doit systématiquement faire évoquer un trouble bipolaire.

1.5 Dépression unipolaire et dépression bipolaire

Devant un épisode dépressif, le clinicien doit systématiquement rechercher des épisodes antérieurs d'élévation de l'humeur (épisode maniaque ou hypomaniaque) ainsi que des antécédents familiaux de bipolarité afin d'ajuster au mieux le diagnostic. L'intérêt de cette précision n'est pas seulement diagnostique mais aussi thérapeutique. En effet, la prescription d'antidépresseur doit être prudente dans le cadre d'une dépression bipolaire et le plus souvent après optimisation des thymorégulateurs (traitement de première intention) et en association avec ces derniers. Il existe différentes formes cliniques de troubles bipolaires bien décrites dans le DSM 5 (5). Les 2 principales sont 1) le trouble bipolaire de type I, caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisode(s) maniaque(s) (critère nécessaire et suffisant) et 2) le trouble bipolaire de type II associant la survenue d'un ou de plusieurs épisode(s) hypomaniaque(s) (critère nécessaire mais non suffisant) et d'un ou de plusieurs épisode(s) dépressif(s) caractérisé(s).

2. Epidémiologie

2.1 Morbidité dépressive

Le trouble dépressif caractérisé est un trouble de l'humeur fréquent et invalidant qui représente une priorité de Santé Publique. En France, sa prévalence à un an est estimée à 6% et sa prévalence vie entière à 21,4% (9). D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le trouble dépressif caractérisé se positionne actuellement au 3^{ème} rang des causes de DALYs (*Disability Adjusted Life Years* – années de vie perdues en bonne santé) et les projections le placent en 1^{ère} position dès 2030, devant les pathologies cardio-vasculaires et tumorales (10).

En 2018, la dépression représente d'ores et déjà la première cause de handicap fonctionnel chez les sujets jeunes (15-44 ans). Le poids médico-économique de la dépression est considérable pour la société, évalué à 18,5 milliards d'Euros par an en France (11).

2004 Disease or injury	As % of total DALYs	Rank	Rank	As % of total DALYs	2030 Disease or injury
Lower respiratory infections	6.2	1	1	6.2	Unipolar depressive disorders
Diarrhoeal diseases	4.8	2	2	5.5	Ischaemic heart disease
Unipolar depressive disorders	4.3	3	3	4.9	Road traffic accidents
Ischaemic heart disease	4.1	4	4	4.3	Cerebrovascular disease
HIV/AIDS	3.8	5	5	3.8	COPD
Cerebrovascular disease	3.1	6	6	3.2	Lower respiratory infections
Prematurity and low birth weight	2.9	7	7	2.9	Hearing loss, adult onset
Birth asphyxia and birth trauma	2.7	8	8	2.7	Refractive errors
Road traffic accidents	2.7	9	9	2.5	HIV/AIDS
Neonatal infections and other ^a	2.7	10	10	2.3	Diabetes mellitus
COPD	2.0	13	11	1.9	Neonatal infections and other ^a
Refractive errors	1.8	14	12	1.9	Prematurity and low birth weight
Hearing loss, adult onset	1.8	15	15	1.9	Birth asphyxia and birth trauma
Diabetes mellitus	1.3	19	18	1.6	Diarrhoeal diseases

Tableau 2 : Projections des principales causes de DALYs en 2030.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (10).

Le trouble dépressif unipolaire est une pathologie récidivante. Dans les 2 ans suivants un épisode dépressif, environ 50% des patients récidivent et 75% ont des récurrences à plus ou moins terme (12). Environ 20% des dépressions évoluent vers la chronicisation, c'est-à-dire une durée d'épisode supérieure à 2 ans.

2.2 Mortalité dépressive

En ce qui concerne la mortalité induite par la dépression, les études épidémiologiques sur le suicide estiment que 40 à 80% des suicides sont attribuables aux troubles de l'humeur, soit environ les 2/3 des 12 000 suicides annuels en France, auxquels il faut ajouter 30% des 120 à 150 000 tentatives d'autolyse par an (13).

Le suicide représente la 1^{ère} cause de décès chez les sujets jeunes entre 15 et 34 ans. Les patients déprimés ont un risque suicidaire multiplié par 30 par rapport à la population générale. Le suivi des patients souffrant de dépression précise que 15% d'entre eux décèdent par suicide. Les femmes font 2 fois plus de tentatives que les hommes mais les hommes décèdent par suicide 2 fois plus que les femmes (14).

Si le suicide demeure le risque vital majeur des épisodes dépressifs, il existe également une surmortalité non suicidaire dans le trouble dépressif (pathologies somatiques), comme l'a souligné une méta-revue de Chesney et al. en 2014 (15).

Les sujets déprimés ont 3 fois plus recours aux soins médicaux que les sujets sains, ce qui devrait être mis à profit pour la prévention du risque suicidaire et le dépistage des comorbidités somatiques. La prise en charge médicale globale des patients déprimés s'inscrit donc dans une démarche de Santé Publique.

3. Neurobiologie de la dépression

3.1 Généralités

Plusieurs dizaines d'années de recherche consacrées à l'étude du support neurobiologique du trouble dépressif caractérisé ont permis de faire des progrès considérables concernant le fonctionnement cérébral et de soulever de nouvelles hypothèses étiopathogéniques dans cette maladie.

Actuellement, on considère que la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé implique à la fois des systèmes monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine), des systèmes d'acides aminés (glutamate, GABA) mais aussi des systèmes cholinergiques et peptidergiques (16). Ces différents systèmes entretiennent une interaction physiologique entre eux, mais également avec les systèmes neuro-endocriniens sous contrôle hypothalamo-hypophysaire au sein de la triade neuro-immuno-endocrinienne. Les modèles actuels de compréhension de la neurobiologie de la dépression soulignent la perte de capacité de résilience neuronale et de plasticité synaptique (17). Pour des raisons didactiques, nous avons choisi de présenter ici les hypothèses classiques de la dépression, puis les études plus récentes ouvrant la perspective de nouvelles pistes physiopathologiques.

3.2 Théorie monoaminergique : la dépression neuro-humorale

La théorie classique de la déplétion tri-monoaminergique dans la dépression est issue des observations cliniques et d'une longue série de travaux étudiant les marqueurs périphériques de la dépression, d'une part dans les liquides biologiques (liquide céphalo-rachidien, plasma, urine) et, d'autre part, dans les éléments figurés du sang (plaquettes, hématies, lymphocytes) considérés comme des modèles neuronaux. Néanmoins, les interprétations de ces études restent limitées et la barrière hémato-encéphalique explique les différences importantes entre les réalités biologiques périphériques et cérébrales (18). Les études de neuro-imagerie et d'anatomopathologie post-mortem sont venues compléter les explorations biologiques (19).

Depuis plus d'un demi-siècle, les champs de la neurobiologie et de la psychopharmacologie sont dominés par la théorie monoaminergique des troubles de l'humeur, qui représente le fondement de l'étude physiopathologique de la dépression et du développement des traitements par l'industrie pharmaceutique. La principale hypothèse de cette théorie est que la dépression s'accompagne (ou est le résultat) d'une diminution de la biodisponibilité des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) et que les antidépresseurs exercent leur effet thérapeutique via une augmentation de la disponibilité extracellulaire de ces monoamines, en particulier au niveau synaptique (20). La validation la plus probante de ce postulat réside dans l'efficacité constatée des premiers traitements

antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs de la monoamine oxydase), molécules connues pour augmenter significativement la concentration synaptique en monoamines.

Des études récentes en neuro-imagerie retrouvent une perte de substance grise du cortex préfrontal associée à un hypermétabolisme au glucose des structures limbiques dans la dépression (21, 22). D'après Drevets et al. (23), la neuroanatomie de la dépression s'organise en circuits fonctionnels. Les circuits « émotionnel » et « somatique » reçoivent des afférences sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NA) et dopaminergiques (DA). A l'inverse, le circuit « cognitif » reçoit des projections noradrénergiques (NA), dopaminergiques (DA), histaminergiques (H) et cholinergiques (ACh) mais pas sérotoninergiques (5-HT) (Tableau 3).

Circuit émotionnel		
Neurotransmetteur	Site de synthèse	Structures cibles
5-HT	Raphé médian	Amygdale Cortex préfrontal ventro-médian Hypothalamus
NA	Locus cœruleus	Amygdale Cortex préfrontal ventro-médian Hypothalamus
DA	Aire tegmentale ventrale	Noyau accumbens
Circuit somatique		
Neurotransmetteur	Site de synthèse	Structures cibles
5-HT	Raphé médian	Striatum Hypothalamus Moelle épinière
NA	Locus cœruleus	Hypothalamus Cervelet Moelle épinière
DA	Substance noire	Striatum
Circuit cognitif		
Neurotransmetteur	Site de synthèse	Structures cibles
NA	Locus cœruleus	Hippocampe Cortex préfrontal dorso-latéral
DA	Aire tegmentale ventrale	
Histamine	Hypothalamus	
Acétylcholine	Noyau basal de Meynert	

Tableau 3 : Principales projections monoaminergiques et structures cibles dans le cerveau.

D'après Devrets et al. (2008).

Projections sérotoninergiques (5-HT)

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est un neurotransmetteur dérivé enzymatique du tryptophane et synthétisé dans les neurones du noyau du raphé médian. Les projections

sérotoninergiques ascendantes prennent leur origine dans le tronc cérébral et s'étendent vers de nombreuses structures cérébrales dont l'hypothalamus, le thalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal. Ces voies ascendantes régulent notamment l'humeur, l'anxiété et le sommeil (24, 25). Les projections descendantes s'étendent du tronc cérébral et à travers la moelle épinière pour contrôler la douleur. La Figure 1 illustre les principales voies sérotoninergiques (26).

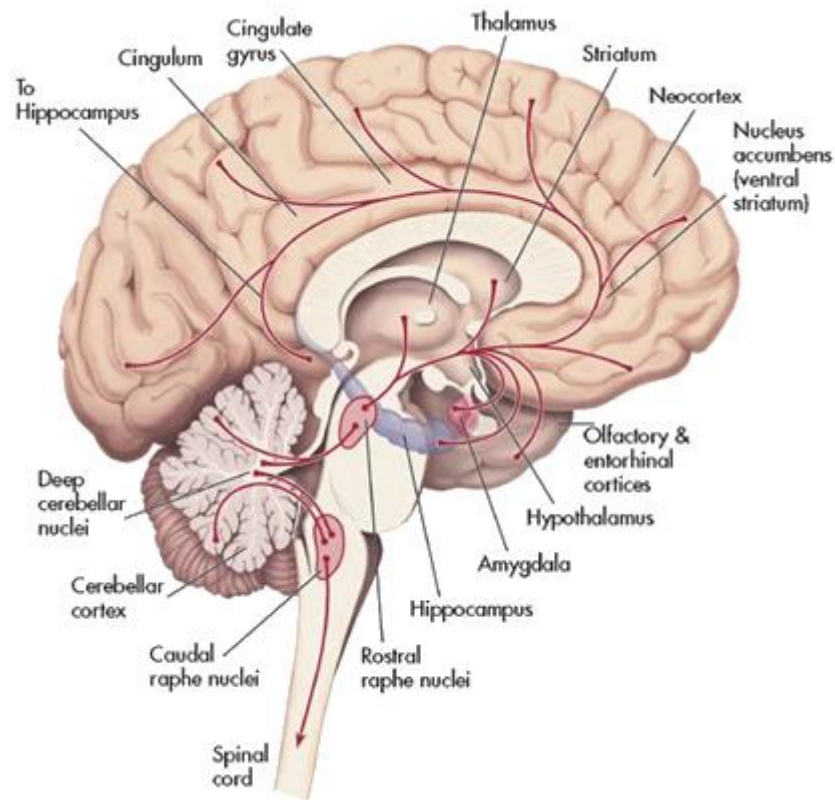


Figure 1 : Principales projections sérotoninergiques dans le cerveau.

D'après Schatzberg et al. (2009).

Projections noradrénergiques (NA)

Les publications les plus récentes concernant les circuits neuronaux soulignent le rôle spécifique de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression (27). La noradrénaline est produite par les neurones du locus cœruleus. Son précurseur est la dopamine qui est métabolisée en noradrénaline par l'enzyme dopamine β -hydroxylase. Les projections noradrénergiques ascendantes naissent du tronc cérébral et s'étendent vers les mêmes régions que leurs homologues sérotoninergiques. Elles régulent principalement l'humeur, l'éveil et la cognition (28). Les faisceaux noradrénergiques descendants s'étendent vers la moelle épinière et participent à la régulation de la douleur. La Figure 2 schématise les principales voies noradrénergiques (26).

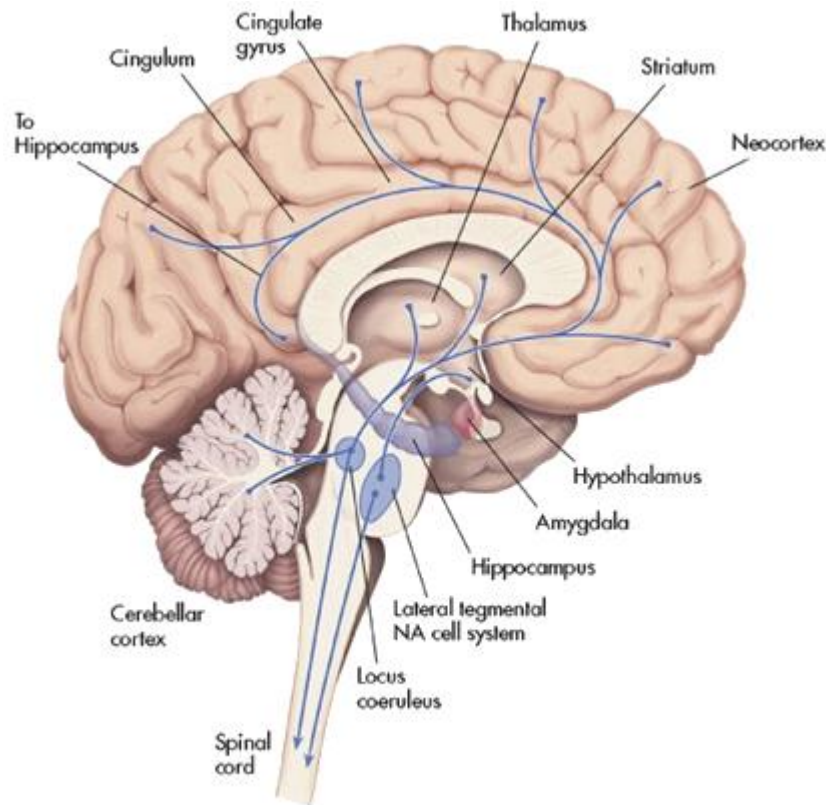


Figure 2 : Principales projections noradrénergiques dans le cerveau.

D'après Schatzberg et al. (2009) et Moret et al. (2011).

Projections dopaminergiques (DA)

La dopamine joue un rôle prépondérant dans la régulation de la motricité, de la motivation et du système de récompense (29). Elle résulte de la transformation de la tyrosine en DOPA par l'action de l'enzyme tyrosine hydroxylase puis de la conversion de cette DOPA en dopamine via la DOPA decarboxylase. Comme le montre la Figure 3, les projections dopaminergiques s'organisent en 4 principales voies (30).

- 1) La **voie dopaminergique nigro-striée** : s'étend de la substance noire pars compacta et projette vers le striatum dorsal (noyau caudé et putamen). Elle fait partie du système nerveux extra-pyramidal et contrôle la motricité.
- 2) La **voie dopaminergique méso-limbique** : naît de l'aire tegmentale ventrale et libère de la dopamine dans le striatum ventral (noyau accumbens). Elle intègre le système limbique et est particulièrement impliquée dans la motivation, la sensation de plaisir et de récompense.
- 3) La **voie dopaminergique méso-corticale** : est également issue de l'aire tegmentale ventrale et envoie ses axones vers le cortex pré-frontal (dorso-latéral et ventro-médian) mais aussi vers le cortex entorhinal et cingulaire antérieur. Elle joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives et exécutives.

- 4) La **voie dopaminergique tubéro-infundibulaire** : émerge du noyau arqué situé dans la partie médio-basale de l'hypothalamus et projette sur l'anté-hypophyse où elle régule la sécrétion de prolactine.

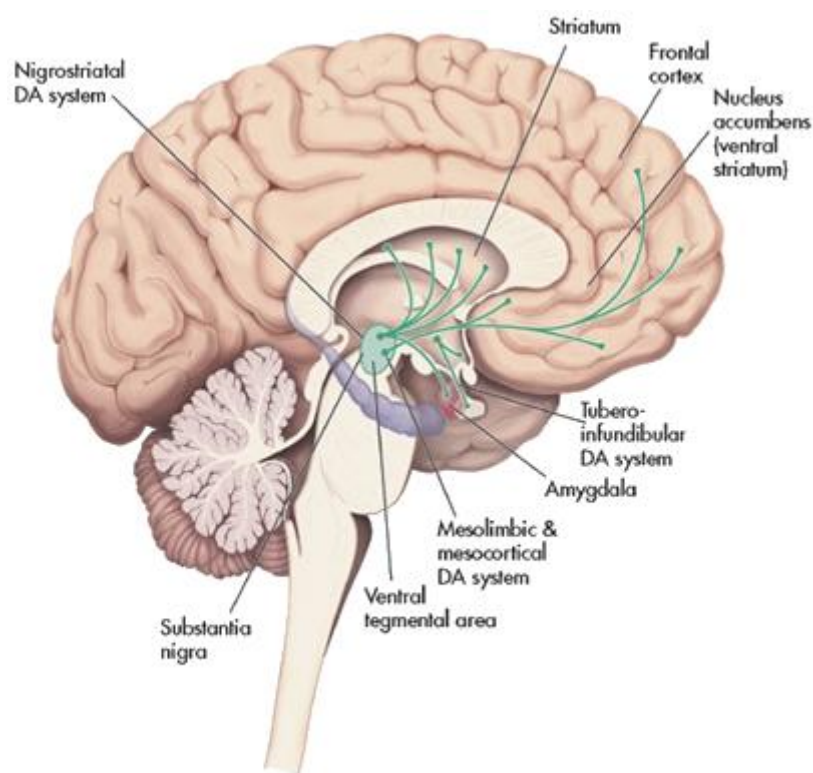


Figure 3 : Principales voies dopaminergiques dans le cerveau.

D'après Dunlop et al. (2007) et Schatzberg et al. (2009).

3.3 Théorie acido-aminergique : glutamate et GABA

Au total, les trois systèmes de neurotransmission monoaminergique semblent impliqués dans la dépression. Cependant, l'hypothèse monoaminergique ne rend pas totalement compte des altérations neurobiologiques associées à la dépression. On peut notamment citer le hiatus entre les effets biologiques immédiats des antidépresseurs et la latence avant obtention d'effets cliniques palpables (2 à 4 semaines). Ce constat a conduit à rechercher, depuis bientôt 30 ans, d'autres anomalies neurobiologiques associées à la survenue d'un épisode dépressif caractérisé et notamment à envisager l'implication de systèmes de neurotransmission plus rapide, dont le glutamate et le GABA (31).

Vue d'ensemble

Les neurotransmetteurs de type acides aminés ont un rôle présomptif important dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé. Le glutamate et le GABA sont respectivement les principaux neurotransmetteurs excitateur et inhibiteur du système

nerveux central (32). Contrairement au système monoaminergique qui est très systématisé et ne représente qu'environ 5% du nombre total de synapses dans le cerveau, le glutamate et le GABA sont quasiment ubiquitaires et occupent au moins 50% des synapses (33). Le cerveau doit donc se concevoir comme une bio-machine essentiellement glutamatergique et GABAergique, dont la balance d'excitation/inhibition corticale constituerait le support neurobiologique des fonctions cognitives et émotionnelles.

Le système glutamatergique

Le glutamate est le principal acide aminé exciteur du système nerveux central, parfois considéré comme l'interrupteur central du cerveau puisqu'il peut virtuellement exciter l'ensemble des neurones. Les neurones glutamatergiques ont des projections depuis et vers les régions corticales et sous-corticales, notamment les neurones du raphé médian, du locus cœruleus et de la substance noire où ils modulent les voies monoaminergiques (5-HT, NA et DA) (34). Le système glutamatergique exerce un rôle capital dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques, dont la cognition, la neurotrophicité, la neurotoxicité et la plasticité neuronale (35).

Le glutamate agit comme neurotransmetteur d'action rapide au sein de 3 compartiments cellulaires clés : le neurone pré-synaptique, le neurone post-synaptique et la glie (astrocyte). Souvent qualifié de « **synapse glutamatergique tripartite** », ce système assure la synthèse, la recapture et le métabolisme du glutamate (36). Différents types de récepteurs glutamatergiques sont localisés sur la membrane des neurones pré et post-synaptique mais aussi sur les cellules gliales (37). Ces récepteurs comportent :

- 1) Des récepteurs post-synaptiques
 - Les récepteurs ionotropes de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (acide propionique- α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole) et kaïnate. Ils correspondent à des canaux-ioniques ligand-dépendants au calcium (NMDA) et sodium-potassium (AMPA et kaïnate) et jouent un rôle exciteur.
 - Les récepteurs métabotropes mGluR 1 et 5 qui correspondent à des récepteurs couplés à des protéines G dont l'action est renforçatrice des récepteurs ionotropes.
- 2) Des récepteurs pré-synaptiques : ce sont les récepteurs métabotropes mGluR2, 3, 4, 6, 7 et 8 qui correspondent à une série d'autorécepteurs inhibiteurs.
- 3) Des pompes de recapture du glutamate (EAAT pour *Excitatory Amino Acid Transporter*) qui sont principalement situées dans la glie (astrocytes).

Après recapture dans la glie, le glutamate est transformé en glutamine par l'enzyme glutamine synthétase. La glutamine est ensuite libérée hors des cellules gliales puis captée par les neurones glutamatergiques où elle est reconvertie en glutamate (via l'enzyme mitochondriale glutaminase). Appelé « **cycle glutamate-glutamine** », ce processus assure la reconstitution permanente du pool de glutamate nécessaire à la neurotransmission (38).

En effet, et contrairement aux monoamines, il n'existe pas de système de catabolisme enzymatique du glutamate dont la clairance est uniquement assurée par un mécanisme de recapture-recyclage.

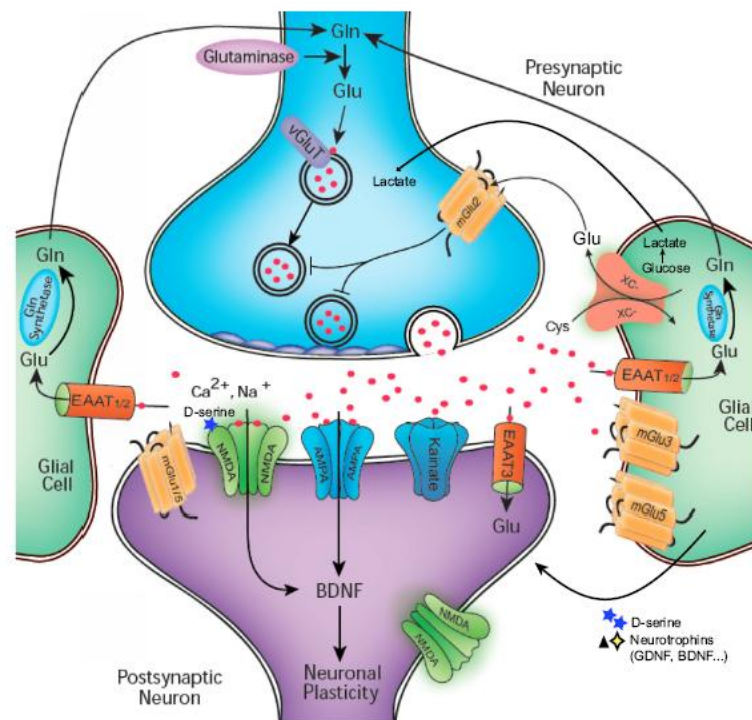


Figure 4 : La synapse glutamatergique tripartite.

D'après Sanacora et al. (2013) (39).

Gln = glutamine ; Glu = glutamate ; vGLUT = transporteur vésiculaire du glutamate ; NMDA = N-Méthyl-D-Aspartate ; EAAT = transporteur d'acides aminés excitateurs ; BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor.

Le système GABAergique

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est le principal acide aminé inhibiteur du système nerveux central. Synthétisé à partir du glutamate via l'enzyme GAD (glutamic acid decarboxylase), il agit également comme un neurotransmetteur d'action rapide. Ses 3 principaux types de récepteurs sont (40) :

- 1) Des récepteurs post-synaptiques GABA-A et GABA-C qui sont des récepteurs ionotropes, c'est-à-dire des canaux ioniques ligand-dépendants. Ils forment un complexe macromoléculaire hétéro-pentamérique (5 sous-unités) qui constituent un canal chlore inhibiteur. Ils sont impliqués dans la neurotransmission inhibitrice tant tonique que phasique.

- 2) Des récepteurs post-synaptiques GABA-B qui sont des récepteurs métabotropes, c'est-à-dire des récepteurs couplés à des protéines G. Le rôle exact des récepteurs GABA-B n'est pas complètement élucidé mais ils semblent fonctionnellement couplés à des canaux calciques et/ou potassiques.
- 3) Des pompes de recapture du GABA (GAT pour *GABA transporter*) qui sont localisées sur le neurone pré-synaptique.

Après recapture dans le neurone pré-synaptique, le GABA est alors soit catabolisé par l'enzyme GABA-transaminase (*GABA-T*), soit empaqueté dans des vésicules par le transporteur VIAAT (*Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporters*) jusqu'à sa libération lors d'une prochaine neurotransmission.

La balance glutamate/GABA

Le point fondamental pour garantir le fonctionnement harmonieux du système nerveux central est de maintenir le subtil équilibre de la balance glutamate/GABA (41). La dérégulation de cette homéostasie physiologique résulte en un dysfonctionnement cérébral se manifestant par des troubles psychiatriques, notamment la dépression (42).

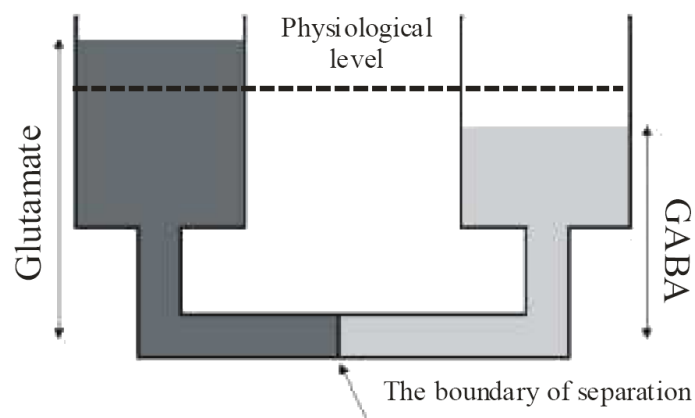


Figure 5 : Représentation schématique du déséquilibre glutamate/GABA dans la dépression sous la forme de vases communicants.

D'après Sharpley C.F (2009).

Dans des conditions physiologiques, glutamate et GABA possèdent un système d'auto-régulation établissant un niveau de neurotransmission équivalent. Le déséquilibre au sein de ce dispositif entraîne une rupture de l'homéostasie et la perte des capacités d'auto-régulation.

Dans le cas de la dépression, il s'agit d'une hyperactivité glutamatergique et d'une hypoactivité GABAergique.

Preuves d'une dysrégulation glutamate/GABA dans la dépression

Les preuves d'une implication du système glutamate/GABA dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé sont indirectes, reposant principalement sur l'analyse des liquides biologiques (plasma, liquide céphalo-rachidien, urine), des études de neuro-imagerie et des études post-mortem (43). D'autres paramètres (études pharmacologiques, réponse clinique aux traitements) viennent compléter cet argumentaire.

1) Liquides biologiques

- Glutamate : des modifications des taux de glutamate ont été retrouvées dans le plasma (44 à 47) et le liquide céphalo-rachidien (48, 49) chez des patients déprimés mais aussi chez des sujets suicidés (50). La plupart de ces études retrouve une élévation des concentrations plasmatiques et céphalo-rachidiennes en glutamate chez les patients déprimés comparativement aux sujets contrôles.
- GABA : d'autres travaux ont également retrouvé une baisse de la concentration en GABA dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien de patients déprimés (51, 52) ou bien chez des modèles animaux (53).

2) Etudes de neuro-imagerie : depuis quelques années déjà, de nouvelles techniques d'imagerie ont permis l'étude non invasive et in vivo du fonctionnement cérébral et du mécanisme d'action des psychotropes. Ces techniques comprennent notamment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la spectroscopie par résonance magnétique (MRS). A noter que pour l'ensemble de ces techniques, le taux de GABA mesuré reflète uniquement les inter-neurones GABAergiques locaux tandis que le taux de glutamate est calculé à partir du pool glutamatergique total dans le cerveau. Ce phénomène reste mal évalué et pourrait masquer certaines différences régionales en glutamate (54).

- Glutamate : d'après un article récent (31), huit des études les plus probantes sur le glutamate retrouvent des résultats contrastés. Trois retrouvent une diminution du taux de glutamate chez les patients déprimés comparés aux contrôles sains (55 à 57), tandis que deux autres publications décrivent une augmentation du taux de glutamate, en particulier dans le cortex occipital, respectivement chez les patients déprimés en phase symptomatique et en rémission (58, 59). Une méta-analyse de 2015 retrouve une diminution du taux de glutamate dans différentes régions clés du cerveau (cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur, amygdale et hippocampe) lors d'un épisode dépressif caractérisé (60).
- GABA : concernant le GABA, les résultats sont plus homogènes. Parmi les dix études recensées, quatre d'entre elles rapportent une baisse des taux de GABA chez les patients déprimés comparativement aux contrôles (57, 58, 61 et 62), une retrouve une élévation des taux de GABA après traitement par inhibiteurs

sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram ou fluoxétine) (63) et une autre retrouve des résultats similaires après sismothérapie (64). Cependant d'autres travaux sont venus nuancer ces résultats : Sanacora et al. ont démontré qu'un traitement par thérapie cognitive et comportementale entraînait une diminution tendancielle du taux de GABA chez les patients déprimés (65), tandis que l'équipe de Cowen montrait une diminution persistante des taux de GABA chez les patients déprimés en rémission, comparativement aux contrôles (59, 66). A l'inverse, une autre publication n'a pas retrouvé de différence du taux de GABA entre les patients déprimés en rémission et les sujets contrôles (67).

- Synthèse : comme le montre la Figure 6, l'une des solutions proposée pour concilier ces résultats en apparence contradictoires est celle de l'équipe de Kugaya. Elle spécifie qu'il faut en fait tenir compte du ratio glutamate/GABA qui est significativement plus élevé chez les patients déprimés que chez les sujets sains (68). Ces données suggèrent donc qu'il faut considérer une altération commune des systèmes glutamate et GABA (et non les étudier isolément).

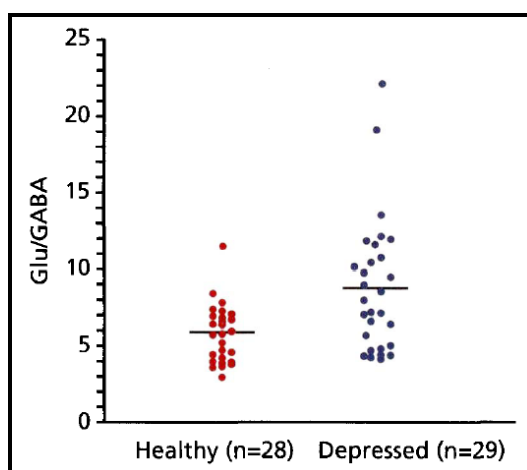


Figure 6 : Ratio glutamate/GABA chez les patients déprimés comparativement aux sujets sains.

Glu = glutamate ; GABA = acide gamma-aminobutyrique.

D'après Kugaya et al. (2005).

Les concentrations en glutamate et GABA ont été mesurées dans le cortex occipital par spectroscopie par résonance magnétique. On retrouve un ratio glutamate/GABA significativement plus élevé chez les patients déprimés ($P = 0.002$).

3) Etudes post-mortem

- Glutamate : des changements allostériques de liaison aux récepteurs glutamatergiques NMDA ont été rapportés dans le cortex préfrontal de patients suicidés (69).
- GABA : d'autres études post-mortem ont retrouvé une diminution du taux de GABA associée à une *up-regulation* des récepteurs GABA-A dans le cortex préfrontal de patients déprimés (70, 71). L'équipe de Gos et al. a montré une augmentation des taux de glutamic acid decarboxylase (enzyme clé de la synthèse du GABA) dans le cerveau de patients déprimés puis décédés par suicide (72).

4) Effets antidépresseurs : l'argument le plus solide d'une implication du système glutamate/GABA dans la physiopathologie dépressive est l'efficacité des agents modulateurs de ces neurotransmetteurs.

- Glutamate : concernant le système glutamatergique, les études pharmacologiques sont relativement récentes. On peut notamment décrire l'efficacité antidépressive de 2 molécules antagonistes des récepteurs NMDA : a) la mémantine, un anti-NMDA non compétitif et de faible affinité mais pour laquelle une méta-analyse récente ne préconise pas son utilisation dans la dépression (73) et b) la kétamine, un autre anti-NMDA, dont l'efficacité est beaucoup plus rapide et spectaculaire mais qui reste du domaine de la recherche (74). D'autres ligands des récepteurs NMDA (zinc, magnésium, modulateurs sélectifs des sous-unités NMDA) sont également à l'étude (75 à 77). Par ailleurs la lamotrigine, un agent modulateur de la libération de glutamate par inhibition de canaux ioniques (sodium, calcium et potassium), est réputée efficace dans la prévention de la rechute dépressive du trouble bipolaire mais aussi dans les récurrences unipolaires (78).
- GABA : pour ce qui est du système GABAergique, d'anciennes études pharmacologiques retrouvent une action antidépressive d'agonistes non sélectifs GABA-A et GABA-B comme le progabide dès 1978 (79) puis la fengabine en 1988 (80). Ultérieurement, certains travaux permirent de démontrer l'action purement anxiolytique des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A (benzodiazépines) (81) tandis que d'autres soulignèrent l'efficacité antidépressive des ligands aux récepteurs GABA-B (82). Plus récemment, l'absence d'effet antidépresseur franc du baclofène (un agoniste sélectif des récepteurs GABA-B) (83) a conduit au développement de nouveaux ligands des récepteurs GABA-B, réputés efficaces mais encore au stade de développement pré-clinique en 2018 (84).

Conséquences d'une dysrégulation glutamate/GABA dans la dépression

1) **Déficit cognitivo-émotionnel** : certains auteurs comme Sanacora mentionnent le glutamate et le GABA comme les systèmes de neurotransmission indispensables au fonctionnement cognitif et émotionnel (85).

- Fonctions cognitives : la majorité des études menées chez les patients déprimés retrouve une altération des fonctions cognitives et notamment des fonctions exécutives. La méta-analyse Snyder et al. (2013) a compilé 113 études portant sur les déficits des fonctions exécutives dans le trouble dépressif caractérisé (86). Cette étude retrouve des performances altérées pour tous les tests impliquant les fonctions exécutives (Cohen's $d = 0.32-0.97$, effet moyen à fort). De plus, les auteurs soulignent que ces déficits semblent corrélés positivement avec la sévérité de l'épisode dépressif.
- Fonctions émotionnelles : les patients souffrant de dépression présentent généralement une dysrégulation émotionnelle (87). Comme le montre une revue récente de Kohler et al. (2011), elle associe une altération de la capacité d'identification et de discrimination des expressions faciales, qui semble persister en période de rémission (88).

2) **Neurotoxicité**

- Neurotoxicité directe par le glutamate : la littérature scientifique retrouve une hyperactivité glutamatergique dans la dépression qui mène à la suractivation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (89). Cette suractivation des récepteurs NMDA neuronaux et gliaux est à l'origine du phénomène d'excitotoxicité directe au glutamate qui entraîne une libération massive de calcium intra-cellulaire et finalement une mort cellulaire (90, 91).
- Neurotoxicité indirecte par le cortisol : de nombreux travaux témoignent de l'importance de la balance glutamate/GABA dans le rétrocontrôle de l'axe corticotrope (92, 93). Un dérèglement de la balance glutamate/GABA conduit donc à un déficit d'inhibition de l'axe du stress et à une élévation des taux circulants de cortisol, dont le potentiel neurotoxique est bien connu (94).
- Neurotoxicité cumulative : la conséquence commune de ces deux processus allostatiques est une neuroplasticité hippocampique négative caractérisée par une régression de l'arborisation dendritique et des contacts synaptiques, voire la mort neuronale par apoptose (cas des neurones pyramidaux de la région CA3) ou la diminution de la capacité de renouvellement neuronal (cellules granulaires du gyrus denté) (95).

3) **Neurotrophicité** : les méta-analyses dégagent aujourd'hui une vision relativement consensuelle du rôle crucial des facteurs neurotrophiques, en particulier du BDNF

(*Brain Derived Neurotrophic Factor*), dont la dysrégulation constituerait la voie finale de la physiopathologie dépressive (96). Parallèlement, de nombreuses études attestent de la fonction régulatrice du glutamate et du GABA sur la sécrétion de BDNF (97). D'autres travaux décrivent un rôle plus marginal du glutamate dans le contrôle du FGF (*Fibroblast Growth Factor*), une autre neurotrophine (98).

- 4) **Excitabilité corticale** : plusieurs publications rapportent un pattern d'altérations des paramètres d'excitabilité corticale dans la dépression, sous la gouvernance du ratio glutamate/GABA. Ces données feront l'objet d'un traitement spécifique au Chapitre 2.

3.4 Un modèle physiopathologique intégratif

Interactions entre système monoaminergique et glutamate/GABA

Les systèmes monoaminergique et acido-aminergique ne peuvent se concevoir comme des réseaux indépendants. En effet, il existe une interaction bidirectionnelle entre ces systèmes à l'origine d'une communication neuronale permanente.

Ainsi, la sérotonine (5-HT) exerce un rôle modulateur direct mais complexe sur la libération de glutamate et de GABA au sein du système nerveux central (99). Cette neuromodulation atteint un niveau de complexité supérieure si l'on tient compte de l'interaction des neurones sérotoninergiques avec les deux autres monoamines, la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA).

Réciproquement, des études retrouvent que l'élévation du glutamate est associée à une baisse des taux de sérotonine (100). On constate des effets similaires de la déplétion en GABA sur la sérotonine chez des modèles animaux (101).

Du biologique au neuro-anatomique

L'ensemble des données issues des théories monoaminergique et amino-acidergique convergent donc vers une théorie neurotrophique et neuro-endocrine de la dépression. Cela permet de rapprocher les anomalies morphologiques et fonctionnelles des méta-analyses de neuro-imagerie (102), en particulier l'involution hippocampique et le dysfonctionnement cortico-limbique, et les modifications neurobiologiques classiquement décrites (103).

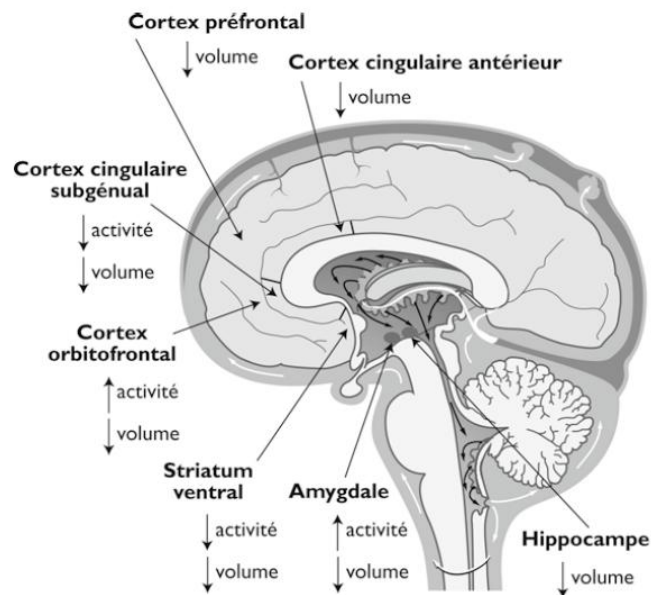


Figure 7 : Anomalies morphologiques et fonctionnelles du cerveau dans la dépression.

D'après Rot (2009) (104).

Du biologique au neurophysiologique

La meilleure compréhension du rôle du glutamate et du GABA dans la neurobiologie de la dépression ouvre la perspective d'une meilleure connaissance physiopathologique, de l'essor de nouvelles approches thérapeutiques mais aussi du développement de nouveaux outils à visée diagnostique ou pronostique. Parmi les outils pertinents, un marqueur neurophysiologique, la mesure de l'excitabilité corticale par stimulation magnétique transcrânienne (TMS), reflète indirectement l'état de la balance glutamate/GABA (105).

Synthèse

Au final, les connaissances en neurobiologie de la dépression ont considérablement progressé au cours des dix dernières années. Il est désormais établi que l'hypothèse monoaminergique ne rend pas totalement compte des altérations observées. En outre, un rôle croissant est désormais attribué au glutamate et au GABA. S'il n'est pas certain qu'il joue un rôle causal, le système acido-aminergique est en tout cas primordial dans la cascade d'événements conduisant à la dépression.

Ainsi, le trouble dépressif caractérisé apparaît aujourd'hui principalement comme une pathologie de la neuroplasticité et des capacités de résilience neuronale (106). Les futures recherches devront donc s'atteler à identifier des biomarqueurs-trait (à visée diagnostique) ou état (à visée pronostique) pour mieux orienter le diagnostic et prédire la réponse au traitement.

4. Prédiction de la réponse au traitement antidépresseur

4.1 Evolution de la dépression

Des auteurs comme Kupfer et Frank ont proposé de définir les différentes phases évolutives de l'épisode dépressif caractérisé (107). Ces définitions prennent en compte la sévérité symptomatique en fonction du temps. Comme illustré dans la Figure 8, 3 niveaux de présentation clinique sont décrits : le niveau asymptotique (euthymique) indiquant un état mental dans les limites de la normale, le niveau complètement symptomatique correspondant au syndrome dépressif intégral et le niveau partiellement symptomatique incluant toute autre présentation clinique.

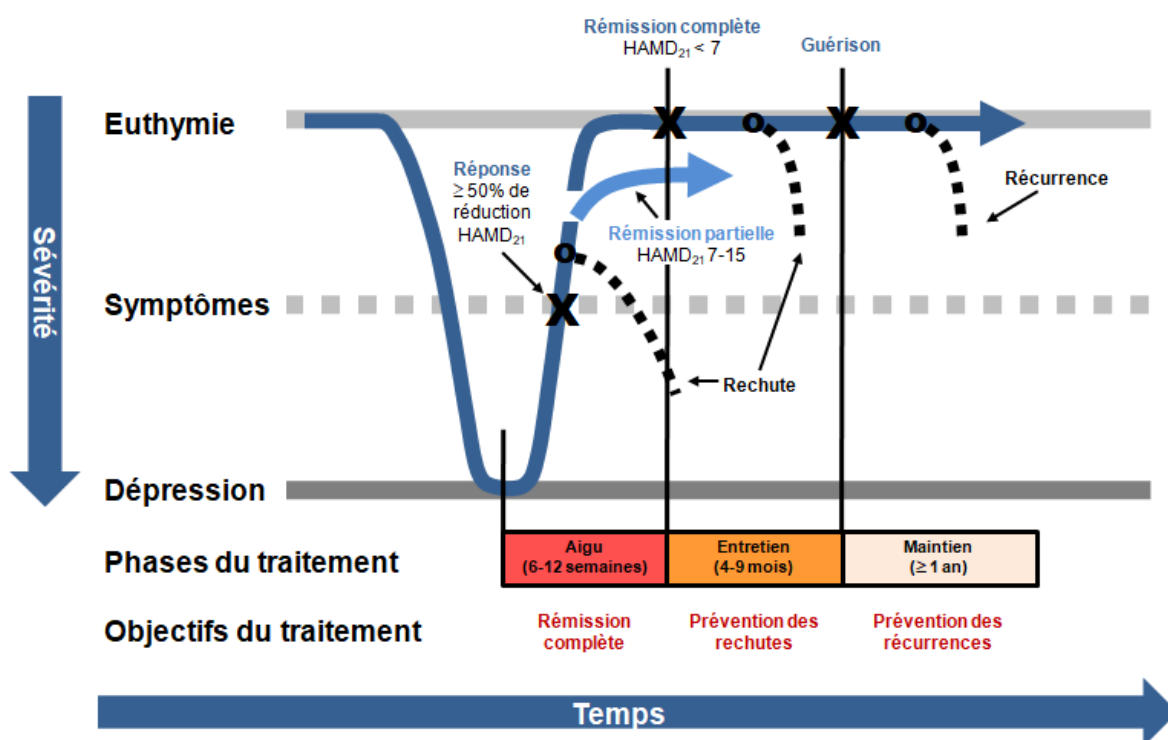


Figure 8 : Evolution de l'épisode dépressif caractérisé.

D'après Kupfer et Frank (1991).

L'évolution spontanée

Elle se fait vers la guérison avec disparitions des symptômes en 6 mois environ dans la majorité des cas (80%) (108). Cependant, le risque de passage à l'acte suicidaire, l'altération de la qualité de vie et la cicatrice neurobiologique induite par l'épisode dépressif justifie le recours aux antidépresseurs qui permettent de raccourcir le délai de guérison à 6-8 semaines. Malheureusement, ce délai peut varier d'un épisode dépressif à l'autre, certains répondant sous 2-3 semaines dans le cas de dépressions récurrentes brèves, d'autres sous 2 ans voire plus dans le cadre des formes chroniques.

L'évolution sous traitement

Elle peut en partie être prédite par des indices cliniques défavorables aux thérapeutiques, notamment le retard à l'introduction d'un antidépresseur, le délai avant obtention d'une réponse clinique, une rémission partielle ou des comorbidités (troubles anxieux, troubles de la personnalité) (109). Cependant, il ne s'agit que d'indices de prédiction relative d'une évolution extrêmement variable.

Les principales séquences du traitement de la dépression comprennent : la phase aiguë (6-12 premières semaines), puis la phase d'entretien (4 à 9 mois) et enfin la phase de maintien (au-delà d'un an de traitement).

- 1) **L'épisode** est défini comme la période de temps pendant laquelle le patient présente un nombre suffisant et stable de critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (selon le DSM 5 ou la CIM-10). Pour le clinicien, cela conduit normalement à la prescription d'un traitement.
- 2) **La réponse** est définie comme la période pendant laquelle est observée une amélioration clinique significative mais incomplète. Le patient répond toujours aux critères diagnostiques de dépression mais le score total baisse de 50% ou plus à l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) ou à l'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS). En pratique clinique, la réponse fait suite à l'administration d'un traitement. Si une réponse n'est pas convertie en rémission après un délai raisonnable, le clinicien devra envisager une modification dans la prise en charge, à savoir une augmentation, une potentialisation ou un changement (*switch*) de traitement.
- 3) **La rémission partielle** constitue une amélioration clinique telle que le patient ne satisfait plus les critères diagnostiques d'épisode dépressif caractérisé, tout en souffrant de symptômes discrets. Le score à l'échelle de Hamilton se situe entre 7 et 15. Les symptômes résiduels les plus fréquents sont similaires aux symptômes prodromiques de dépression, à savoir l'asthénie, les troubles du sommeil et les troubles cognitifs (110). La rémission partielle est un facteur de risque de rechute et de récurrence, 3 à 6 fois plus élevé que lors d'une rémission complète (111).
- 4) **La rémission complète** est caractérisée par une amélioration clinique telle que le patient ne satisfait plus aux critères diagnostiques d'épisode dépressif caractérisé. Le score est inférieur à 7 à l'échelle de Hamilton (ou inférieur à 10 à l'échelle de Montgomery et Asberg). L'obtention d'une rémission complète est l'objectif prioritaire du traitement antidépresseur. Le délai avant la rémission en représente le principal facteur pronostique. L'absence de rémission témoigne d'une résistance au traitement, facteur de risque de chronicité.
- 5) **La guérison** est définie comme la persistance d'une rémission complète sur une durée égale ou supérieure à 6 mois. Elle est généralement associée à une récupération fonctionnelle ad integrum pour le patient.

- 6) **La rechute** se définit comme la réapparition de symptômes avant la guérison, c'est-à-dire avant une période asymptomatique supérieure ou égale à 6 mois. La rechute s'intègre dans un même épisode dépressif tandis que la récurrence signe la survenue d'un nouvel épisode dépressif. D'un point de vue clinique, la récurrence implique la reprise d'un traitement et une actualisation de l'histoire de la maladie.
- 7) **La dépression résistante** : la résistance à un traitement antidépresseur s'évalue en moyenne après 4 à 6 semaines d'un traitement prescrit à doses efficaces. L'authentique pharmacorésistance correspond à l'absence de réponse à 2 traitements antidépresseurs bien conduits, issus de 2 classes pharmacologiques différentes dont un tricyclique. Certains auteurs préconisent, pour accréditer une résistance biologique totale, l'échec de la psychothérapie (112).
- 8) **Le suicide** : l'évolution des épisodes dépressifs comporte un risque variable de passage à l'acte suicidaire. D'après une récente revue de la littérature (113), 30% des suicides sont attribuables à un état dépressif tandis que 15% des patients déprimés décèdent par suicide.

4.2 Concept de neuroprogression

Généralités

Le concept de neuroprogression dans la maladie dépressive est relativement récent et actuellement en plein essor au sein de la littérature scientifique internationale (114, 115).

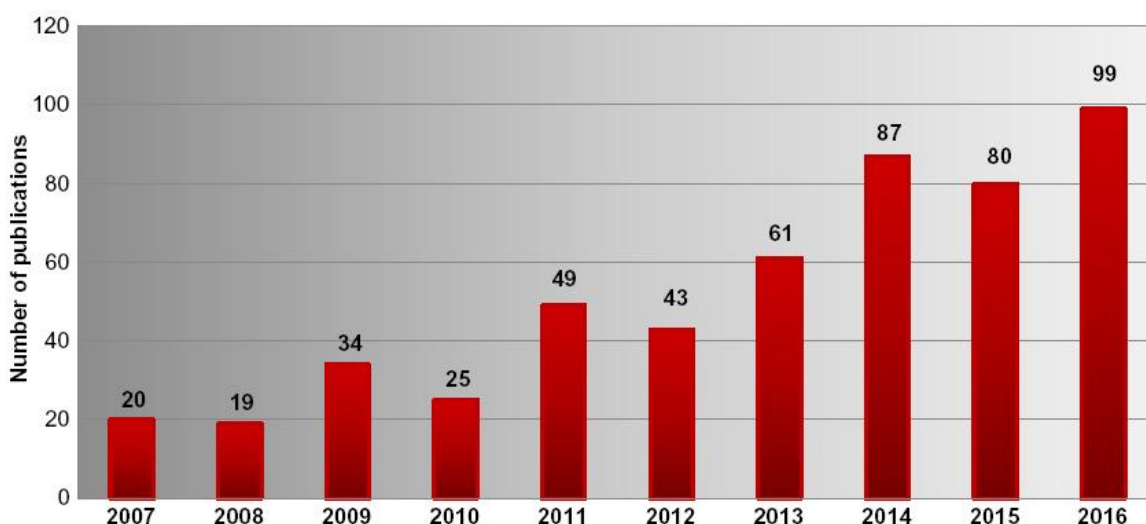


Figure 9 : Nombre annuel de publications concernant le concept de neuroprogression dans la dépression unipolaire (de 2007 à 2016).

D'après Kessing et Andersen (2017).

La notion de neuroprogression correspond à un processus progressif, séquentiel et cumulatif d'altérations neurologiques, morphologiques et fonctionnelles, dans le cerveau des patients déprimés (116). En effet, le trouble dépressif caractérisé s'associe à un certain nombre de modifications neurobiologiques adaptatives ou délétères, incluant une diminution de la neurogénèse, une perte de neuroplasticité et une augmentation de l'apoptose.

Cliniquement, le concept de neuroprogression se matérialise par une augmentation du nombre, de la durée et de la sévérité des épisodes au cours du temps (117), un taux de récurrence plus élevé, une détérioration cognitive progressive et un abaissement du seuil de déclenchement à chaque nouvel épisode (118). De plus, un âge de début plus précoce est associé à un pronostic plus péjoratif avec une plus forte prévalence de comorbidités et un retentissement fonctionnel plus sombre (119).

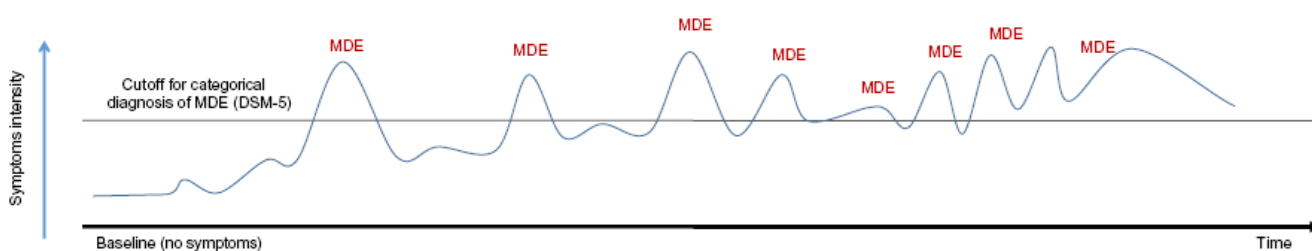


Figure 10 : Schéma du concept de neuroprogression dans la dépression.

D'après Kessing (2015).

MDE = Episode dépressif caractérisé.

Physiopathologie

Deux modèles physiopathologiques différents sont évoqués. Pour chacun d'entre eux, le rôle de l'excitotoxicité induite par le glutamate y est décrit comme fondamental (120).

- 1) **Le modèle par sensibilisation** (« sensitization model ») : il suggère que la répétition de stimuli aversifs entraîne une augmentation progressive de la réactivité neuronale au cours du temps (121). Dans ce modèle, les facteurs de stress organiques ou psychologiques conduisent à une sensibilisation temps-dépendante à l'origine d'un nouveau stressor qui s'autonomise et s'amplifie au cours du temps (122).
- 2) **Le modèle par embrasement** (« kindling model ») : initialement proposé par Kraepelin (123) puis réactualisé au début des années 2000, il est basé sur le modèle de l'épileptologie, à savoir que chaque décompensation dépressive serait à l'origine d'une cicatrice neurobiologique induisant une vulnérabilité croissante et un abaissement du seuil « dépressogène » (124), par analogie au seuil épileptogène.

Synthèse

Le concept de neuroprogression est susceptible de constituer un véritable changement de paradigme dans la dépression. Il reste controversé au sein de la communauté psychiatrique, en particulier dans le trouble dépressif unipolaire (125). Néanmoins, il a le mérite d'inciter les cliniciens à traiter sans relâche les symptômes dépressifs jusqu'à rémission complète et à intervenir le plus précocement possible dans l'histoire de la maladie dans le but de prévenir une évolution péjorative. Il justifie également de revoir notre modèle de prédiction de la réponse aux antidépresseurs.

4.3 Paradigme actuel de la réponse au traitement

Généralités

La prise en charge pharmacologique actuelle de la dépression repose sur une **stratégie médicamenteuse probabiliste et séquentielle dite par « *essai-erreur* »** (trial-and-error strategy), ce qui aboutit dans la majorité des cas à un retard avant obtention d'une réponse puis d'une rémission complète. Un traitement antidépresseur inefficace entretient la souffrance des patients et majore l'impact médico-économique de la pathologie. De plus, des séquences médicamenteuses longues et inefficaces péjorent le pronostic évolutif de la maladie, en diminuant à chaque changement de molécule la probabilité d'atteindre la rémission mais aussi en favorisant les rechutes, la chronicisation et la pharmacorésistance (126).

En pratique clinique, il n'existe actuellement aucun marqueur validé pour prédire la réponse à un traitement antidépresseur donné. L'attribution de telle ou telle molécule s'appuie donc sur un **algorithme probabiliste** tenant compte à la fois :

- du terrain du patient ;
- des comorbidités psychiatriques et/ou somatiques ;
- du phénotype de la maladie ;
- des habitudes du prescripteur.

Le monitoring du traitement repose exclusivement sur l'entretien psychiatrique et les échelles cliniques, désormais remis en cause en raison de leur subjectivité jugée excessive. Une approche thérapeutique personnalisée visant à proposer un traitement individualisé à chaque patient et à en monitorer objectivement l'efficacité permettrait d'améliorer l'efficacité des traitements.

Pour l'ensemble de la communauté scientifique, il apparaît donc crucial d'identifier des prédicteurs, fiables et objectifs, de la réponse au traitement antidépresseur qui permettraient de raccourcir voire d'éviter des séquences thérapeutiques infructueuses, et ce à un stade précoce de la maladie. A ce titre, la validation de biomarqueurs, sensibles, fiables et dynamiques de la réponse au traitement antidépresseur constitue un des objectifs principaux des programmes de recherche de l'Institut National pour la Santé Mentale (NIMH) aux Etats-Unis (NIMH *Strategic Plan for Research*, update 2017).

Un **biomarqueur**, ou indicateur biologique, est défini comme un paramètre biologique mesurable de façon objective et reflétant les processus biologiques physiologiques, pathologiques et les réponses à une intervention thérapeutique (127).

Le paradigme actuel

L'importance de la morbi-mortalité de la dépression s'explique principalement par le délai avant obtention d'une rémission clinique, principal facteur pronostique de la maladie. La rémission complète constitue donc l'objectif prioritaire du traitement antidépresseur (128, 129).

Malheureusement, cet objectif de rémission reste difficile à atteindre en pratique clinique. D'après l'étude de référence STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), la plus grande réalisée sur la prise en charge pharmacologique de la dépression, le taux de rémission après une première ligne de traitement antidépresseur est relativement faible, inférieur à 35% (130). La persistance de symptômes dépressifs résiduels est donc la norme (et non l'exception), ce qui a des conséquences non négligeables en termes de pronostic et d'évolution de la pathologie. En effet, les patients qui n'atteignent pas le stade de rémission lors d'un premier essai thérapeutique voient leur probabilité de l'atteindre diminuer à chaque nouveau changement de traitement. Comme le montre la Figure 11, après une année de traitement séquentiel avec quatre antidépresseurs différents pris 12 semaines chacun, seulement 2/3 des patients bénéficieront d'une rémission complète (131).

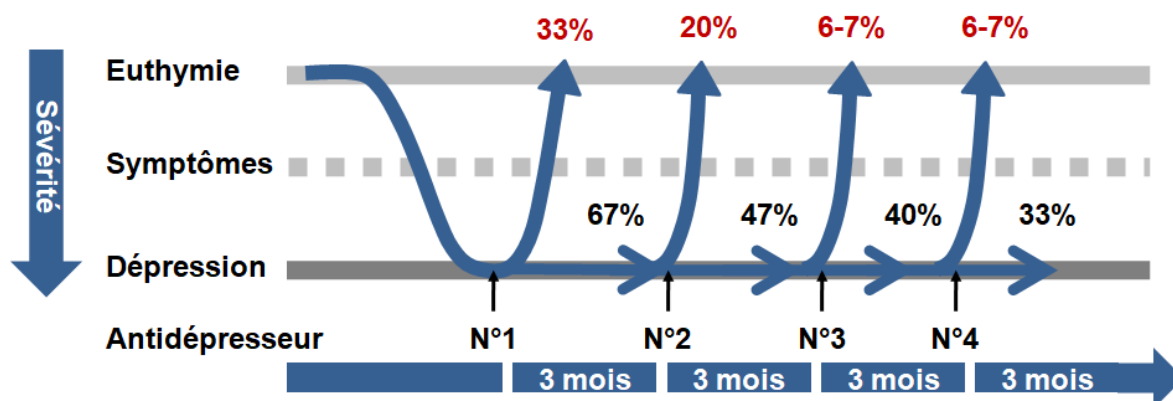


Figure 11 : Taux séquentiels de rémission.

D'après Rush et al. (2006).

Ce faible taux de rémission ne s'explique pas simplement par un manque d'efficacité des antidépresseurs disponibles sur le marché. En France, plus d'une vingtaine de molécules ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) dans l'indication « épisode dépressif caractérisé ». Les dernières recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de 2017 (132) préconisent toujours une attitude

prudente et expectative pour déterminer l'efficacité d'une molécule chez un patient donné. Cette stratégie est calquée sur le modèle américain du « *watchful waiting* » (133). Selon ce modèle, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antidépresseur de première intention (le plus souvent un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou ISRS) en termes de réponse ou de rémission ne pourrait être réalisée avant respectivement au moins 4 semaines (pour la réponse) et 6 semaines (pour la rémission). En pratique clinique, la durée avant rémission sous ISRS serait même parfois plus longue, jusqu'à 12 semaines voire davantage (134).

Avec une telle stratégie attentiste et abstentionniste, il n'est pas surprenant que la majorité des patients soit confrontée à une évolution chronique de leur pathologie. En effet, les études épidémiologiques retrouvent que les patients ayant présenté un premier épisode dépressif ont un risque de 50% d'avoir d'autres épisodes ultérieurement. Pire, environ 20% présentent une chronicisation (durée de l'épisode supérieure à 2 ans) et le nombre moyen d'épisodes par patient est de 5 à 6.

L'échec thérapeutique après une première ligne d'antidépresseur est généralement suivi d'une stratégie séquentielle par « *essai-erreur* » dans laquelle une autre molécule (seule, en combinaison ou en potentialisation) est essayée et ainsi de suite. D'après une revue de la littérature de Levitt et al. (135), cette stratégie échoue dans environ 30% des cas et lorsqu'elle est efficace, elle impose 1 à 2 ans d'essais médicamenteux. De plus, elle conduit à une chute considérable de l'observance du traitement au cours du temps, puisque environ 42% des patients interrompent leur antidépresseur dès les 30 premiers jours et 72% à 3 mois (136).

Les limites du paradigme actuel

Dans la stratégie médicamenteuse séquentielle, chaque choix d'antidépresseur est basé sur le mécanisme d'action putatif de la molécule choisie, avec une préférence pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en première intention et la recommandation de recourir à des mécanismes d'action différents (et/ou complémentaires) lors des étapes ultérieures (137). A l'heure actuelle, l'unique prédicteur d'efficacité dans la chaîne de traitements est l'amélioration constatée à une étape, qui est associée à un pronostic positif de réponse à l'étape ultérieure. Réciproquement, l'échec thérapeutique réitéré à plusieurs étapes est hautement prédictif d'une résistance aux autres molécules et pourvoyeur d'un pronostic fonctionnel péjoratif (138).

Le paradigme actuel reposant sur la stratégie séquentielle par « *essai-erreur* » paraît donc largement perfectible. Le paradoxe réside dans l'inertie inhérente à ce modèle et ce malgré la connaissance scientifique du concept de progression de la maladie dépressive (115) qui stipule que la réduction du risque de rechute, de chronicisation et de pharmacorésistance doit être l'objectif prioritaire d'un traitement antidépresseur incisif d'emblée. Ce traitement doit donc viser à la fois la rémission symptomatique complète et précoce de l'épisode en cours, mais aussi la modification du cours évolutif de la pathologie à long terme.

4.4 Vers un nouveau paradigme

Mieux prédire la réponse aux antidépresseurs

Différentes stratégies peuvent être envisagées pour améliorer le paradigme actuel. L'une d'elle serait de pouvoir identifier des marqueurs pré-thérapeutiques susceptibles de prédire, pour un patient donné, l'antidépresseur qui a le plus de probabilité d'être efficace d'emblée. D'après la littérature scientifique, de tels outils pourraient inclure de la neuro-imagerie, des tests biologiques, des marqueurs génétiques ou des paramètres électrophysiologiques (139, 140).

Ce changement de paradigme est étayé par de nombreuses données au sein de la littérature, notamment la méta-analyse de Szegedi et al. (141) qui a porté sur 6562 patients, principalement traités par mirtazapine mais aussi par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques et de la venlafaxine. Cette étude retrouve que l'amélioration (diminution de 20 à 25% du score à l'échelle de dépression de Hamilton) précoce (au cours des 2 premières semaines d'antidépresseur) est hautement prédictive d'une réponse (sensibilité 81 à 98%) ou d'une rémission (sensibilité 87 à 100%) soutenue à 4 semaines et plus. Cependant, la valeur pronostique de l'amélioration précoce sous antidépresseur est à nuancer en raison de la faible spécificité de ces résultats à la fois en termes de réponse (43 à 60%) et de rémission (19 à 28%). On peut néanmoins émettre l'hypothèse que la variation précoce d'un biomarqueur au cours d'un traitement antidépresseur pourrait être un bon indicateur de son efficacité à des temps ultérieurs.

Valider des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement

L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement antidépresseur représente un nouveau paradigme dans lequel les séquences thérapeutiques à risque d'inefficacité pourraient être arrêtées dès les 2 premières semaines, laissant place à d'autres molécules potentiellement plus efficaces. Les données de la littérature suggèrent que des modifications précoces des symptômes dépressifs, reflétées par des changements de l'excitabilité corticale mesurée par TMS, pourraient constituer des biomarqueurs prédictifs pertinents. Nous postulons que ce nouveau paradigme pourrait conduire à une guérison plus précoce de la maladie et à d'importants bénéfices en termes de qualité de vie et d'économie de Santé Publique. Appliquée au champ de la dépression, ce changement de paradigme permettrait de commuter les pratiques actuelles de psychopharmacologie *probabiliste et générique* en psychopharmacologie *prédictive et personnalisée*.

II. L'EXCITABILITE CORTICALE MESUREE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE

1. La stimulation magnétique transcrânienne

1.1 Généralités

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est un outil neurophysiologique non invasif et scientifiquement validé permettant d'explorer *in vivo* l'excitabilité corticale. Ce dispositif, tel que nous le connaissons actuellement, a été mis au point en 1985 par Baker et ses collaborateurs pour étudier l'état des voies motrices chez des patients présentant des maladies neurologiques comparativement à des sujets contrôles (142). L'équipe de Baker démontra ainsi que la TMS en choc cortical unique appliqué sur le cortex moteur permettait d'explorer les projections cortico-spinales. Plus tard en 1993, l'équipe de Kujirai valida que la TMS en double choc autorisait l'exploration des interneurons corticaux et de l'activité synaptique du cortex (143).

La stimulation magnétique transcrânienne à visée exploratoire opère selon le principe de Faraday d'induction électromagnétique : la transmission d'une brève impulsion de courant électrique à travers une bobine de cuivre génère un champ magnétique perpendiculaire au plan de la bobine, lui-même induisant un champ électrique au niveau du cortex cérébral. Ce champ magnétique local permet une dépolarisation neuronale indirecte mais sélective en regard de certaines aires corticales cibles (principalement le cortex moteur primaire). Les stimuli provoquent ainsi une activation des neurones pyramidaux par voie trans-synaptique. Consécutivement, la propagation de ce stimulus vers la périphérie s'effectue à travers les fibres descendantes cortico-spinales. Appliquée au cortex moteur primaire, cette stimulation produit une secousse musculaire brève (*twitch*) dans le muscle périphérique correspondant. Cette activité musculaire, correspondant à un potentiel évoqué moteur (MEP), peut ainsi être recueillie par des électrodes d'électromyogramme (EMG) placées sur les muscles de la main ou de la jambe.

Couplée à l'électromyographie (EMG), la stimulation magnétique transcrânienne permet donc l'analyse de l'excitabilité corticale et de la plasticité neuronale via l'étude du potentiel évoqué moteur (MEP). La modulation de l'intensité du stimulus ainsi que le recours à différents paradigmes de stimulation permettent à la fois d'étudier l'excitabilité corticale dans sa globalité mais aussi d'analyser sélectivement certains circuits d'intérêt. Ainsi, utilisée en choc cortical unique la TMS permet d'explorer l'excitabilité globale du cortex moteur (voies cortico-spinales), tandis qu'en double choc elle étudie plus spécifiquement l'activité des circuits intra-corticaux et l'intégrité synaptique corticale (144).

Simplified scheme of mechanism of action of TMS of the motor cortex

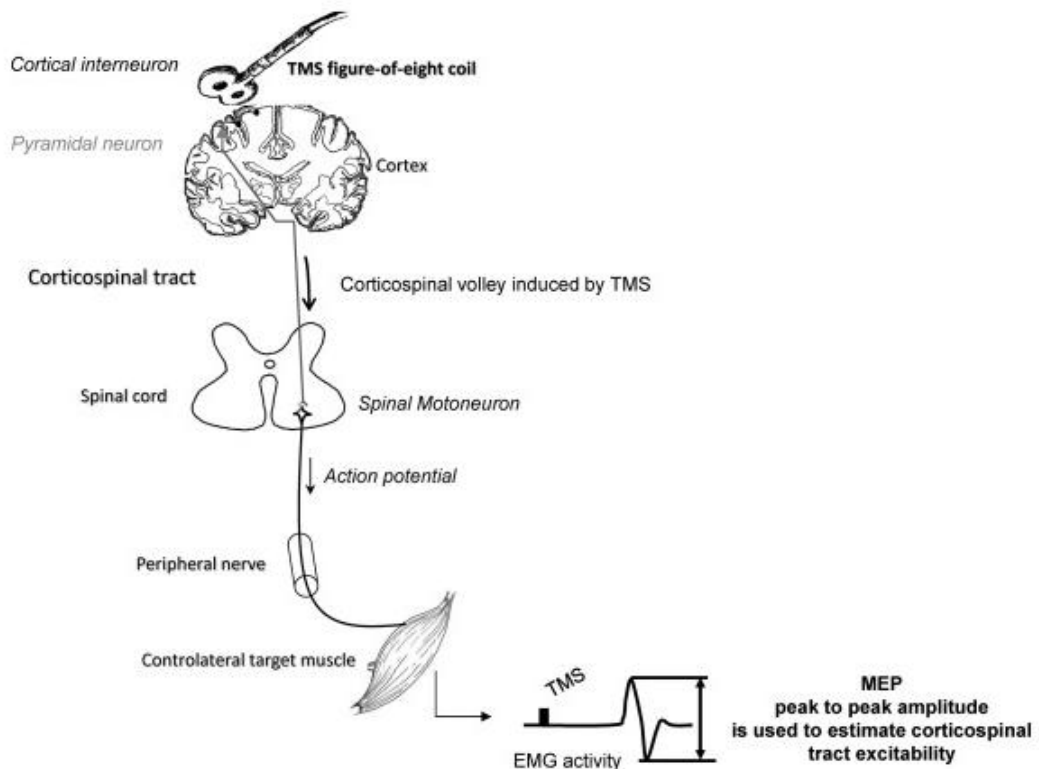


Figure 12 : Principe de la stimulation magnétique transcrânienne couplée à l'EMG.

D'après Klomjay et al. (2015) (145).

1.2 Electrophysiologie corticale

Le principe électrophysiologique du dispositif de TMS repose sur des modifications de l'activité électrique dans le faisceau pyramidal. Pour mémoire, le faisceau pyramidal est un ensemble de projections nerveuses s'étendant des centres de commande corticaux aux motoneurons de la moelle épinière. Les études princeps se basent sur l'étude de l'effet d'une stimulation électrique directe du cortex moteur chez l'animal. La stimulation électrique provoque une première onde descendante dans le faisceau pyramidal, suivie de nombreuses autres volées espacées d'un intervalle de temps relativement fixe (1,5 millisecondes). Lorsque la stimulation est réalisée après destruction de la matière grise, la première onde descendante persiste mais les volées suivantes d'ondes tardives disparaissent.

Des auteurs comme Di Lazzaro et Ziemann (146) suggèrent que la première onde proviendrait de l'activation directe des cellules pyramidales tandis que les suivantes seraient issues de l'activation trans-synaptique des cellules pyramidales via l'activation des interneurons (Figure 13). Les ondes prennent alors le nom d'onde directe « D-wave » et d'ondes indirectes « I-waves », les ondes indirectes sont nommées en fonction de leur ordre d'apparition (la première sera I1, puis I2, etc.). L'onde directe et les ondes indirectes, induites par stimulation électrique, ont été retrouvées chez l'homme (147). Ultérieurement, plusieurs études ont montré que la TMS engendrait également ces volées d'ondes (148, 149).

A de faibles intensités, la TMS génère davantage d'ondes indirectes que la stimulation électrique, du fait de l'organisation particulière du cortex moteur. En effet, quand la bobine est placée de façon tangentielle au scalp, le champ électrique induit se propage parallèlement à la bobine activant préférentiellement les interneurons. Ces interneurons sont eux-mêmes parallèles au scalp, et sont donc en position optimale pour être activés par la TMS.

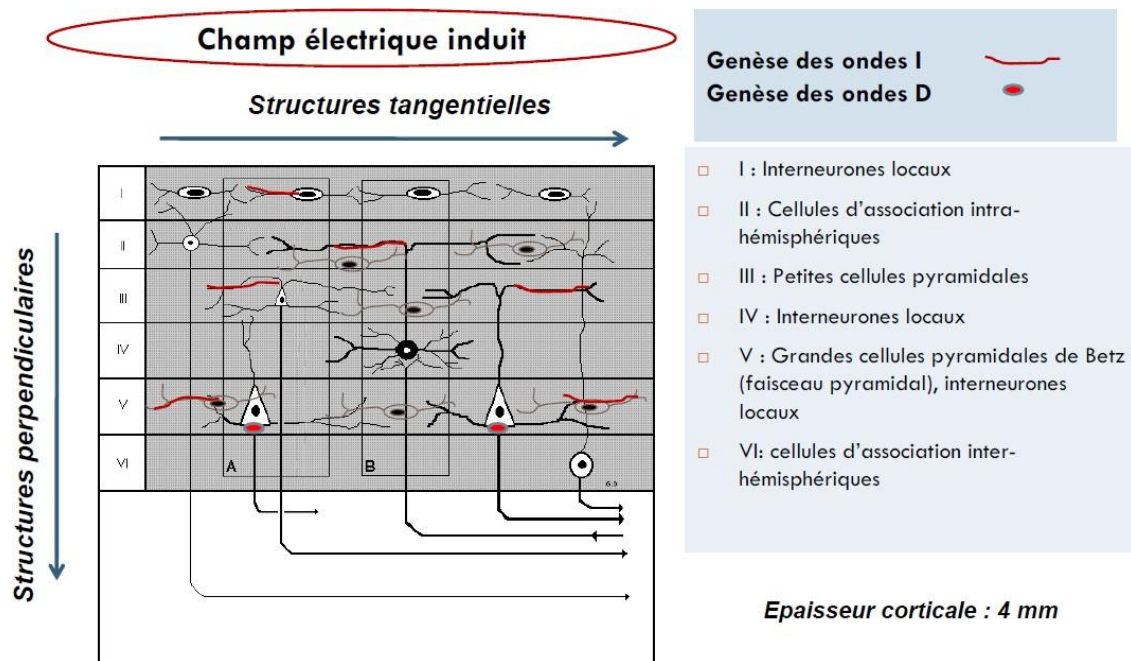


Figure 13 : Schéma de la cyto-architecture corticale.

En 2008, une revue de Di Lazzaro et al. (150) a confirmé que les volées d'ondes générées par TMS varient en fonction 1) de la forme de la bobine de stimulation, 2) du type de courant (monophasique ou biphasique) et 3) de la direction du courant induit dans le cortex.

1.3 Forme de la bobine

Historiquement, les premières bobines utilisées étaient des bobines circulaires. Ces bobines ont un diamètre moyen compris entre 8 et 15 cm et sont composées de 5 à 20 tours de fils de cuivre appelés solénoïdes. Le courant électrique délivré dans la bobine génère un champ électrique circulaire qui tend à être maximum sur la périphérie de la bobine et quasiment nul en son centre (Figure 14). En raison de leur taille, les bobines circulaires présentent l'avantage d'avoir une bonne pénétration au sein du cortex cérébral et sont généralement utilisées pour stimuler les deux hémisphères simultanément, en les plaçant sur le vertex. Le principal inconvénient de ces bobines est leur manque de précision focale. Pour compenser cette difficulté, des bobines en huit (également appelées bobines papillon) ont été développées. Les bobines en huit résultent de la combinaison de deux bobines rondes,

chacune générant son propre champ électrique. Le croisement des deux champs, au point de confluence des deux solénoïdes, est sommé ce qui permet une stimulation plus focale (Figure 14). En réalité, la focalité de la stimulation dépend de son intensité : plus l'intensité est élevée, plus les bords de chaque bobine génèrent du courant et rendent la stimulation multifocale, donc imprécise. Enfin, il existe également des bobines dites en « double-cônes », qui sont des bobines en huit courbées en leur centre, se posant comme un casque sur la tête des sujets et permettant une stimulation plus profonde dans le cortex cérébral, au détriment de la précision.

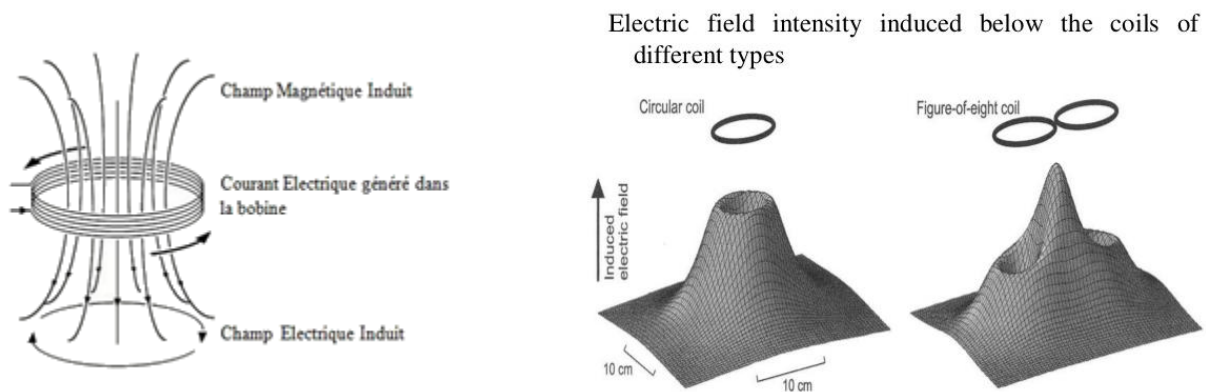


Figure 14 : A gauche : Représentation du courant électrique généré dans la bobine, du champ magnétique et du champ électrique induit. A droite : Champ électrique induit en fonction de la forme de la bobine (circulaire ou en huit).

1.4 Type de courant

Les stimulateurs actuellement disponibles produisent deux types de courants : monophasique (circulant dans un seul sens) ou biphasique (oscillatoire) (Figure 15). Le courant biphasique est actuellement le plus utilisé car permettant une recharge rapide du condensateur entre les impulsions TMS. En effet, la durée d'une impulsion induite avec un courant monophasique est d'environ 600 μs contre 200 μs en biphasique. Ce dernier génère donc des impulsions à plus haute fréquence.

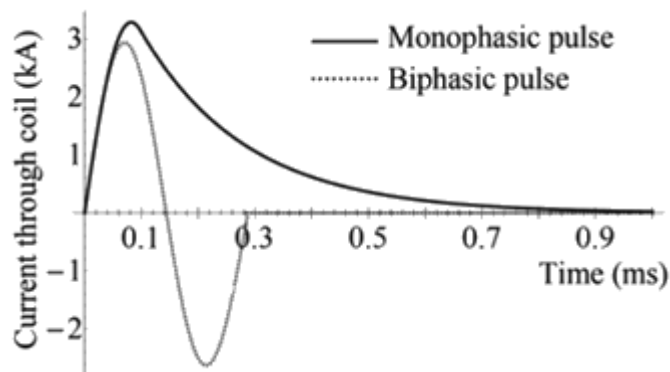


Figure 15 : Représentation du potentiel électrique en courant monophasique (trait plein) et en courant biphasique (pointillé).

D'après Miranda et al. (2011) (151).

Le choix du type de courant, monophasique ou biphasique, influence les volées d'ondes. Les ondes descendantes provoquées par le courant biphasique sont beaucoup plus hétérogènes que celles induites par le courant monophasique. Pour déclencher une même réponse musculaire à l'EMG, l'intensité de stimulation sera plus faible avec un courant biphasique qu'avec un courant monophasique (152).

1.5 Direction du courant

L'équipe de Di Lazzaro et al. (150) a étudié l'impact de la direction du courant pour l'application d'un courant monophasique. Elle retrouve que lorsque la bobine est placée dans le sens postéro-antérieur par rapport au sillon central (sens le plus conventionnel), la TMS génère une onde directe d'1 à 1.4 ms plus tardive que l'onde directe induite par la stimulation électrique. Lorsque le courant induit est latéro-médial, l'onde directe est de même latence que celle générée par la stimulation électrique, mais les réponses EMG sont plus précoces d'environ 1 à 2 ms. Enfin, si le courant est induit dans une direction antéro-postérieure, les réponses EMG sont au contraire plus tardives d'environ 3 ms par rapport au courant postéro-antérieur. La position de la bobine sur le scalp modifie donc les effets de la stimulation. Il est important de noter que si ces remarques valent pour le cortex moteur dont on connaît très bien la structure, elles ne s'appliquent pas de facto aux autres régions corticales, pour lesquelles il est difficile de définir la position optimale de la bobine de stimulation.

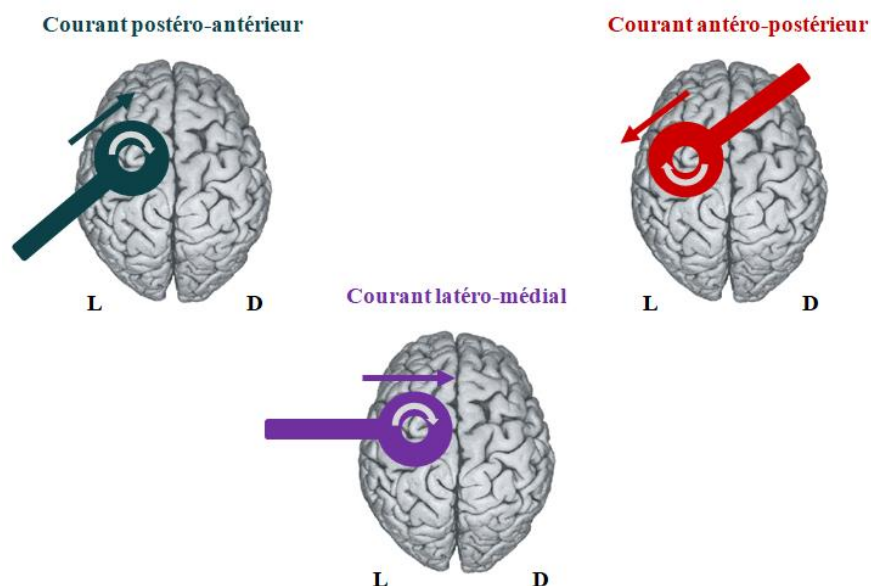


Figure 16 : Représentation de la direction du courant électrique généré par la bobine circulaire, en fonction de sa position. A gauche : courant postéro-antérieur. Au centre : courant latéro-médial. A droite : courant antéro-postérieur.

D'après Di Lazzaro et al. (2008).

1.6 Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications à la TMS

Le risque théorique le plus grave de la TMS est le déclenchement de crises épileptiques susceptibles d'être provoquées par des stimulations à haute fréquence et à intervalles brefs entre les périodes de stimulation. Ce risque concerne donc essentiellement la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). En pratique, aucun cas de crise d'épilepsie induite par la TMS à visée exploratoire n'est décrit dans la littérature.

D'après les guides de bonne pratique en rTMS (153), les autres contre-indications absolues sont :

- Epilepsie non stabilisée ;
- Tout matériel ferromagnétique intra-cérébral ou à proximité (clips chirurgicaux, implants cochléaires, neurostimulateurs, corps étrangers métalliques).

Les contre-indications relatives comprennent :

- Grossesse en cours ;
- Lésion dermatologique au point de stimulation.

Effets indésirables

Egalement basée sur les études portant sur la rTMS, une revue de la littérature a récemment recensé les principaux effets indésirables de la stimulation magnétique transcrânienne (154) :

- Inconfort au point de stimulation (39%) ;
- Contraction des muscles du scalp (34%) ;
- Céphalées transitoires (28%) ;
- Acouphènes (< 1%).

Ces données relèvent davantage du champ théorique que de la réalité pratique et ne représentent pas des contraintes significatives pour les sujets, à fortiori en TMS exploratoire.

2. Excitabilité corticale

2.1 Principes

L'excitabilité corticale est définie comme la propriété du cortex à produire une activité neuronale suite à une stimulation électrique ou magnétique. Une définition plus opératoire stipule que l'excitabilité corticale est un indicateur de la réactivité du cortex *moteur*, évaluée via les réponses musculaires générées par une stimulation TMS et recueillies par EMG. D'un point de vue neurophysiologique, l'excitabilité corticale reflète donc indirectement l'état de la balance glutamate/GABA (155).

2.2 Paramètres de neuroexcitabilité : simple choc et double choc

Paramètres mesurés par TMS en simple choc

- 1) **Le potentiel évoqué moteur** : il est défini par la réponse électrique d'un muscle périphérique induite par TMS et mesurée par EMG (156). Au niveau des muscles squelettiques, sa morphologie typique est celle d'une onde pointue et biphasique. L'amplitude du potentiel évoqué moteur (acronyme MEP en anglais pour Motor Evoked Potential) est généralement mesurée visuellement comme la différence entre le point le plus négatif et le point le plus positif de la courbe mais elle est parfois calculée selon l'aire sous la courbe. Etant donné que la propagation de l'impulsion électrique est soumise à d'importantes variations individuelles (157), chaque MEP peut présenter une différence importante en termes de latence, d'amplitude et de morphologie (158). Il est donc recommandé de calculer une valeur moyenne du MEP sur plusieurs mesures plutôt que d'utiliser une valeur ponctuelle (159). L'amplitude du MEP fournit une estimation de la proportion de neurones cortico-spinaux activés par TMS. Celle-ci augmente avec l'intensité du stimulus selon une courbe sigmoïde appelée courbe de recrutement du MEP (160). Les neurotransmetteurs glutamate et GABA mais aussi d'autres neuromodulateurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine, acétylcholine) pourraient

influencer l'amplitude du MEP, en particulier pour la gamme des MEP de grande amplitude (161).

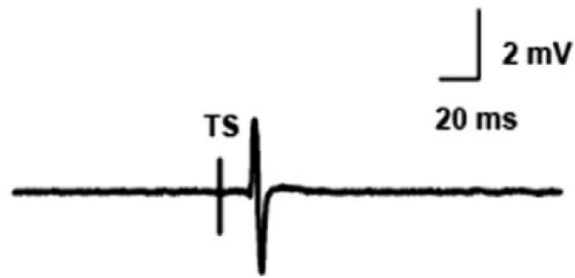


Figure 17 : Représentation EMG d'un potentiel évoqué moteur.

D'après Radhu et al. (2013).

2) **Le seuil moteur** : il constitue la première mesure réalisée en excitabilité corticale, son estimation est primordiale car les intensités des stimulations suivantes sont exprimées en pourcentage de ce seuil, ce qui permet de normaliser les intensités de stimulation entre les sujets en s'adaptant à la réactivité corticale individuelle. Le seuil moteur peut être mesuré dans un muscle au repos, on parlera alors de seuil moteur au repos (RMT, pour l'acronyme anglais Resting Motor Threshold), ou dans un muscle contracté, on parle dans ce cas de seuil moteur actif (AMT, Active Motor Threshold). A un niveau opératoire, il est défini comme la plus faible intensité de stimulation nécessaire pour induire un MEP d'amplitude supérieure à 50 μ V dans au moins 50% de 5 à 10 essais dans un muscle au repos (ou actif) (156). Le seuil moteur est plus faible dans le muscle actif par rapport au muscle au repos et ce d'environ 10%. Le seuil moteur le plus bas est mesuré au niveau des muscles intrinsèques de la main tandis que sa valeur maximale se retrouve au niveau des muscles proximaux du membre supérieur, des muscles du tronc et des membres inférieurs. Le seuil moteur reflète l'activité membranaire neuronale (en particulier la conductivité des canaux ioniques au sodium) des neurones cortico-spinaux se projetant sur le muscle périphérique étudié. Il évalue également l'excitabilité intrinsèque des neurones intra-corticaux et de leurs communications synaptiques excitatrices avec les neurones descendants (150). Les récepteurs canaux-ioniques au sodium voltage-dépendants jouent un rôle crucial dans la régulation de l'excitabilité axonale des neurones descendants tandis que les récepteurs glutamatergiques non-NMDA (notamment les récepteurs AMPA) sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice rapide des neurones intra-corticaux. Il existe également, mais à un moindre degré, des influences inhibitrices (GABAergiques) modulant le seuil moteur (161).

3) **La baseline (ligne de base)** : elle correspond à la réactivité cortico-spinale globale suite à une stimulation supra-liminaire du cortex moteur. D'un point de

vue opérationnel, sa définition varie selon les auteurs. Généralement, elle correspond à la mesure d'amplitude du MEP à une certaine intensité (par convention 120% du RMT) mais elle peut aussi être définie comme l'intensité (en % du RMT) nécessaire pour induire un MEP d'une amplitude d'environ 1 microvolt (mV). Dans le premier cas on s'intéresse donc à une amplitude (en mV) et dans le second à une intensité (en %). La mesure de la baseline n'a pas d'intérêt propre mais elle permet d'exprimer les paramètres d'inhibition et de facilitation intra-corticale par rapport à ce niveau d'activité de base (en % de baseline).

- 4) **La période de silence cortical** : elle est définie par une réduction (ou une suppression) de l'activité musculaire tonique à l'électromyogramme apparaissant jusqu'à 300 millisecondes après une stimulation supra-liminaire (120% du RMT) (162 à 164). Ainsi, la période de silence cortical (Cortical Silence Period ou CSP) doit être évaluée dans un muscle cible maintenant un certain degré de contraction volontaire (30 à 50% de la force maximale). Ce paramètre s'exprime par la durée (en millisecondes) mesurée du début du MEP jusqu'au début de la reprise d'une activité EMG (165). La période de silence cortical peut être subdivisée en 2 phases, précoce et tardive. La phase précoce (50 à 75 premières millisecondes) repose sur des mécanismes inhibiteurs médullaires tandis que la phase tardive reflète l'activité inhibitrice des interneurons corticaux (166). Il semble que ce réseau inhibiteur soit principalement sous l'influence des récepteurs métabotropes GABAergiques de type B (récepteurs GABA-B), bien que d'autres neurotransmetteurs puissent également être impliqués (161, 167, 168). La durée de la période de silence cortical augmente avec l'intensité de la stimulation TMS selon une courbe sigmoïde et peut atteindre des valeurs maximales de 200 à 300 millisecondes dans les muscles de la main.

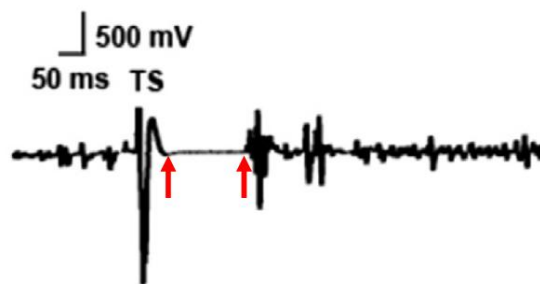


Figure 18 : Représentation EMG d'une période de silence cortical.

D'après Radhu et al. (2013).

Paramètres mesurés par TMS en double choc

Le paradigme TMS du double choc permet d'explorer les paramètres d'inhibition et de facilitation intra-corticale. L'effet modulateur du premier stimulus (dit conditionnant) sur la réponse motrice déclenchée par le second stimulus (dit test) dépend de l'intensité des 2

stimuli, de l'intervalle inter-stimuli (ISI) et de la présence (ou absence) de contraction musculaire volontaire.

1) **L'inhibition intra-corticale** : elle peut être subdivisée en inhibition intra-corticale courte (*short-interval intracortical inhibition ou SICI*) (143) et longue (*long-interval intracortical inhibition ou LICI*) (169).

- **L'inhibition intra-corticale courte (SICI)** : elle est mesurée en appliquant un stimulus conditionnant infra-liminaire (80% du RMT) puis un stimulus test supra-liminaire (120% du RMT) à intervalle rapproché (ISI = 1-5 millisecondes), provoquant une diminution de l'amplitude du MEP de 20 à 40% par rapport à une stimulation test seule. Elle est habituellement mesurée dans un muscle au repos, la contraction musculaire (même minime) pouvant masquer le phénomène. La SICI est généralement exprimée en termes de ratio (%) par rapport à l'amplitude de la baseline. Ce paramètre est principalement rattaché à la neurotransmission GABAergique inhibitrice médiée par les récepteurs GABA-A, de par les effets pharmacologiques des médicaments sur cette mesure (170), la cinétique du potentiel post-synaptique GABA-A (171) et la faible intensité du stimulus conditionnant (172). En réalité, la physiopathologie de la SICI n'est pas aussi univoque et il semble qu'aux intervalles inter-stimuli les plus courts (1-1,5 millisecondes) la période réfractaire des neurones intra-corticaux contribue également à la réduction d'amplitude du MEP test. La variation de la SICI en fonction de l'intensité du stimulus conditionnant décrit une courbe parabolique.

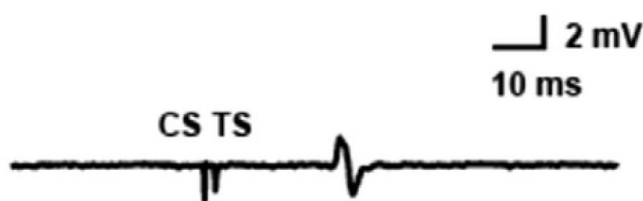


Figure 19 : Représentation EMG de l'inhibition intra-corticale courte.

D'après Radhu et al. (2013).

- **L'inhibition intra-corticale longue (LICI)** : elle implique des stimuli conditionnant et tests à niveau supra-liminaire (120% du RMT) et intervalle prolongé (ISI = 10-20 millisecondes), résultant en une inhibition du MEP de 20 à 40%. Comme son homologue courte, elle s'exprime le plus souvent en termes de ratio (%) par rapport à

l'amplitude de la baseline. Ce paramètre évalue la neurotransmission inhibitrice GABAergique médiée par les récepteurs GABA-B, comme démontrée par les études pharmacologiques (168, 173), la cinétique du potentiel post-synaptique GABA-B (167, 168, 174) et la forte intensité du stimulus conditionnant (172). Ce phénomène présente donc des similarités avec la période de silence cortical (CSP). Cependant, la mesure de ces deux paramètres doit être considérée comme complémentaire (et non redondante) en raison de caractéristiques électrophysiologiques bien distinctes. Les valeurs de la LICI augmentent de manière linéaire avec l'intensité du stimulus conditionnant.

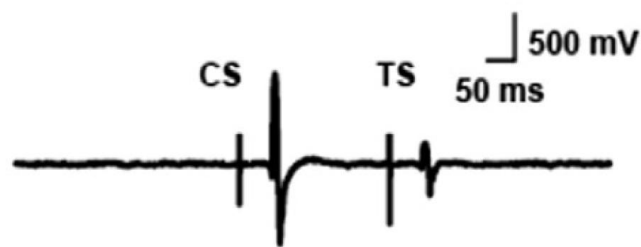


Figure 20 : Représentation EMG de l'inhibition intra-corticale longue.

D'après Radhu et al. (2013).

- 2) **La facilitation intra-corticale** : elle est mesurée en appliquant un stimulus conditionnant infra-liminaire (80% du RMT) puis un stimulus test supra-liminaire (120% du RMT) à intervalle prolongé (ISI = 10-20 millisecondes), provoquant une augmentation d'amplitude du MEP d'intensité extrêmement variable, entre 120 et 300% (175). Il s'agit donc du même protocole que pour l'inhibition intra-corticale courte (SICI) mais à des intervalles inter-stimuli plus longs. Ce paramètre semble donc rattaché au circuit excitateur complémentaire à celui de la SICI. La facilitation intra-corticale (ICF pour Intracortical Facilitation) serait régulée par la neurotransmission glutamatergique excitatrice médiée par les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), bien que la neurobiologie sous-jacente soit moins évidente dans ce cas.

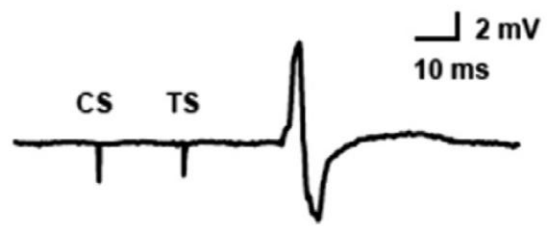


Figure 21 : Représentation EMG de la facilitation intra-corticale.

D'après Radhu et al. (2013).

Résumé des paramètres de neuroexcitabilité

Le Tableau 4 synthétise les différents paramètres de neuroexcitabilité mesurés par TMS.

Mesure	Paramètre	Physiopathologie	Définition	Protocole
I. Excitabilité membranaire	Seuil moteur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Excitabilité membranaire des interneurons corticaux ▪ Conductivité des canaux ioniques au sodium 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intensité minimale du stimulus requis pour produire une réponse définie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Titration graduelle des stimuli pour produire une réponse minimale
	II. Projections cortico-spinales	Potentiel évoqué moteur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GABA ▪ Monoamines ▪ Conductivité des canaux ioniques au sodium et calcium 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse d'un muscle périphérique à un stimulus TMS
Baseline		<ul style="list-style-type: none"> ▪ GABA ▪ Monoamines ▪ Conductivité des canaux ioniques au sodium et calcium 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse d'un muscle périphérique à un stimulus TMS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimulus TMS à 120% du seuil moteur ▪ Sans contraction musculaire
III. Circuits intra-corticaux	Période de silence cortical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurotransmission inhibitrice GABA-B 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Période de silence EMG après délivrance d'un stimulus TMS au cortex moteur durant une contraction musculaire volontaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimulus TMS à 120% du seuil moteur ▪ Contraction musculaire volontaire
	TMS double choc			
	Inhibition intra-corticale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SICI : neurotransmission inhibitrice GABA-A ▪ LICI : neurotransmission inhibitrice GABA-B 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SICI : ISI = 1-5 msec. ▪ LICI : ISI = 10-20 msec. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 stimuli TMS selon le paradigme du double choc
	Facilitation intra-corticale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurotransmission excitatrice glutamatergique (NMDA) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ISI = 10-20 msec. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 stimuli TMS selon le paradigme du double choc

Tableau 4 : Récapitulatif des paramètres de neuroexcitabilité.

2.3 Dépression et excitabilité corticale

Effets de la dépression sur l'excitabilité corticale

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses études ont impliqué le glutamate et le GABA dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé. Il semble donc que le déséquilibre de la balance glutamate/GABA impacte l'excitabilité corticale dans cette pathologie.

En 2013, Radhu et collaborateurs (144) ont réalisé une méta-analyse des études publiées entre 1990 et 2012 portant sur les mesures d'excitabilité corticale dans différentes pathologies psychiatriques, dont le trouble dépressif caractérisé. Elle a permis de dégager un profil d'altérations spécifiques dans la dépression.

Dépression et potentiel évoqué moteur (MEP)

Trois principales études se sont intéressées à l'altération du potentiel évoqué moteur dans le trouble dépressif (176 à 178). **La méta-analyse de Radhu et collaborateurs a conclu à l'absence de différence statistiquement significative** entre les sujets déprimés et les sujets contrôles concernant l'amplitude du MEP (g de Hedge = 0.162 ; $p = 0.49$).

Dépression et seuil moteur (MT)

Huit grandes études ont analysé le seuil moteur dans la dépression (176, 177, 179 à 184). Ceci correspond à 176 patients déprimés comparés à 188 sujets sains. Globalement, les résultats de ces études sont hétérogènes : 2 études retrouvent une augmentation du seuil moteur de repos dans la dépression, 4 autres décrivent l'effet inverse et 2 études ne retrouvent pas de différence. **La méta-analyse de Radhu et al. ne retrouve pas de différence statistiquement significative** concernant le seuil moteur de repos chez les patients déprimés ($g = -0.043$; $p = 0.677$).

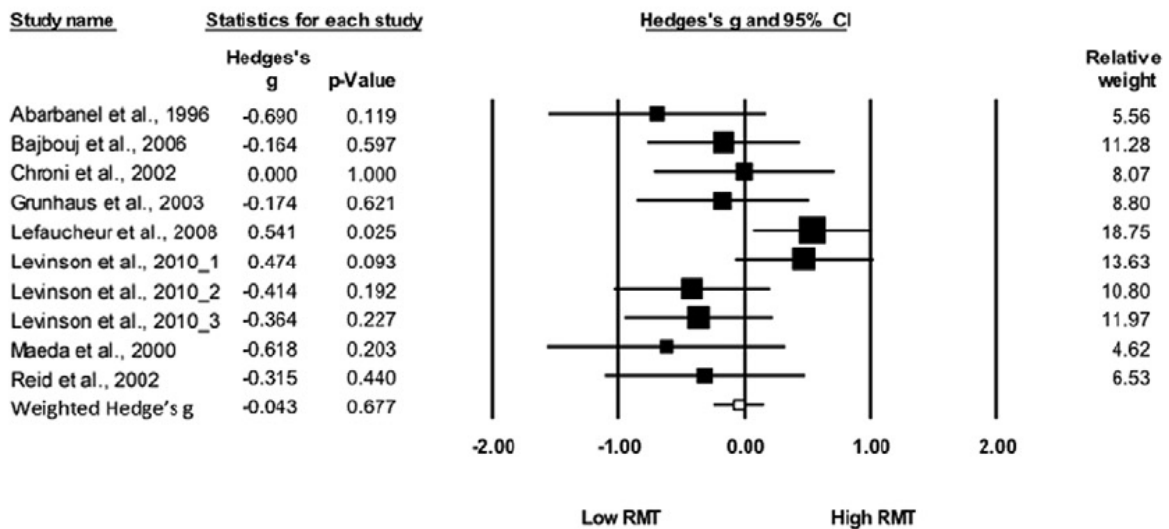


Figure 22 : Forest plot des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des études comparant le seuil moteur dans la dépression par rapport à des sujets contrôles.

_1 = dépression pharmacorésistante ; _2 = patients sans traitement ; _3 = patients avec traitement.

D'après Radhu et al. (2013).

Dépression et période de silence cortical (CSP)

On retrouve 4 études s'intéressant à la période de silence cortical dans le trouble dépressif, permettant de comparer 131 patients déprimés à 149 sujets sains (179, 180, 183 et 185). L'ensemble des résultats est homogène et en faveur d'une **diminution significative de la période de silence cortical** dans la dépression. La méta-analyse de Radhu et al. confirme le niveau de significativité statistique de ces résultats (g = -1.232 ; p = 0.000).

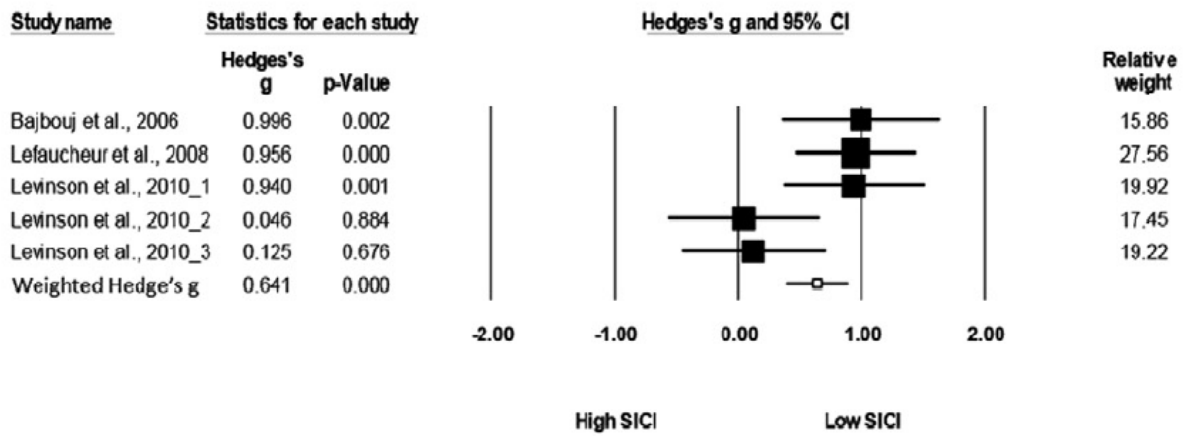


Figure 24 : Forest plot des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des études comparant l'inhibition intra-corticale courte dans la dépression par rapport à des sujets contrôles.

_1 = dépression pharmacorésistante ; _2 = patients sans traitement ; _3 = patients avec traitement.

D'après Radhu et al. (2013).

Dépression et facilitation intra-corticale (ICF)

Comme pour l'inhibition intra-corticale, 3 principales études ont analysé la facilitation intra-corticale dans la dépression (179, 180 et 183). La comparaison a porté sur 115 patients déprimés et 130 sujets sains. Les résultats sont hétérogènes, ne permettant pas de décrire une tendance uniforme. **La méta-analyse de Radhu et al. portant sur ces études n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative** entre sujets déprimés et sujets sains concernant la facilitation intra-corticale ($g = -0.062$; $p = 0.628$).

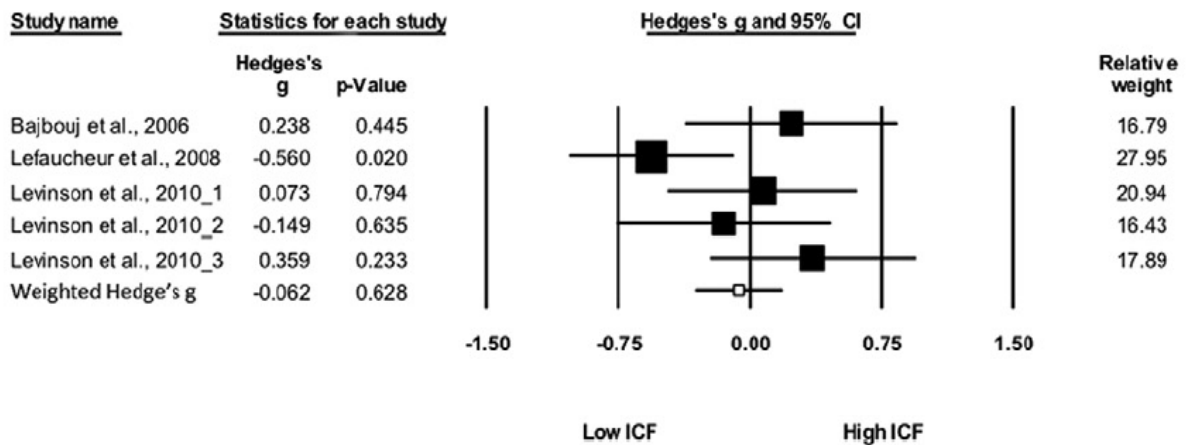


Figure 25 : Forest plot des tailles d'effet (g de Hedge) et des intervalles de confiance des études comparant la facilitation intra-corticale dans la dépression par rapport à des sujets contrôles.

_1 = dépression pharmacorésistante ; _2 = patients sans traitement ; _3 = patients avec traitement.

D'après Radhu et al. (2013).

Synthèse dépression et paramètres de neuroexcitabilité

La méta-analyse de Radhu et collaborateurs suggère un pattern d'altérations de l'excitabilité corticale dans la dépression :

- *Diminution significative de la période de silence cortical (CSP) ;*
- *Diminution significative de l'inhibition intra-corticale courte (SICI).*

Levinson et collaborateurs (180) observent que le déficit de CSP est présent chez l'ensemble des patients déprimés tandis que la diminution de la SICI n'est retrouvée que dans la dépression pharmacorésistante. Les auteurs concluent donc à un déficit GABAergique de type GABA-B dans la dépression et de type GABA-A et GABA-B dans la dépression pharmacorésistante.

2.4 Psychotropes et excitabilité corticale

Effets des psychotropes sur l'excitabilité corticale

La majeure partie des connaissances concernant les paramètres de neuroexcitabilité corticale est issue des expériences de pharmaco-TMS, c'est-à-dire l'étude des effets aigus de médicaments psychotropes (ou neurotropes) sur les paramètres mesurés par TMS (161, 186). La combinaison de molécules à tropisme cérébral et de la TMS exploratoire permet d'une part d'étudier les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les paradigmes TMS et d'autre part de monitorer les effets pharmacologiques sur la physiologie cérébrale. La situation la plus favorable est celle d'un produit psychotrope (ou neurotrope) avec un mode d'action

pharmacologique unique et bien connu. Malheureusement, la plupart des psychotropes disponibles chez l'Homme ne sont pas aussi sélectifs. Dans une majorité de cas, ils présentent une pléiotropie de modes d'action, qui contribuent d'ailleurs à leur efficacité synergique en polythérapie. Ceci constitue la première limite des études pharmacologiques par TMS dont nous devons tenir compte.

Par ailleurs, si la présence d'une pathologie psychiatrique influence les paramètres TMS, il existe aussi des variations inter-individuelles (parfois notables) sur ces mesures TMS. Par exemple chez les sujets sains, des facteurs comme les polymorphismes génétiques (187, 188), l'âge (189), le sexe (190), la consommation d'alcool, de tabac, de caféine (191 à 193) ou bien encore la phase du cycle menstruel (194) sont susceptibles de modifier les mesures par TMS. Ces facteurs représentent la deuxième limite des études pharmaco-TMS.

Enfin, les médicaments psychotropes (ou neurotropes) devant franchir la barrière hémato-encéphalique pour atteindre leur cible, la voie d'administration (orale, intraveineuse, intramusculaire ou intrathécale) constitue une troisième limite aux comparaisons des effets des molécules entre elles.

Malgré ces inconvénients, nous allons essayer de détailler les effets connus à ce jour des médicaments psychotropes sur les paramètres TMS.

Psychotropes et potentiel évoqué moteur (MEP)

Les modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A, comme les benzodiazépines (diazepam, lorazepam ou midazolam) et le barbiturique thiopental provoquent une baisse significative de l'amplitude du MEP (195 à 198).

A l'inverse, **certains antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** (sertraline, paroxétine), la mirtazapine ou bien les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (méthylphénidate, d-amphétamine, reboxétine ou atomoxétine) **entraînent une augmentation de l'amplitude du MEP** (199 à 202). Un antipsychotique de première génération, l'halopéridol, a les mêmes effets.

Psychotropes et seuil moteur (MT)

Les anticonvulsivants, en particulier ceux bloquant les canaux ioniques au sodium voltage-dépendant, induisent une élévation du seuil moteur et donc une hypoexcitabilité des voies cortico-spinales. En psychiatrie, les molécules de cette classe qui sont le plus utilisées sont la carbamazépine et la lamotrigine (203, 204).

A contrario, la kétamine qui agit comme un antagoniste NMDA augmentant la neurotransmission glutamatergique indirectement via les récepteurs AMPA, abaisse le seuil moteur (205). La kétamine est aujourd'hui reconnu comme un antidépresseur d'action ultra-brève mais dont l'intérêt et la sécurité d'emploi n'ont pas été établis en pratique clinique. **Les autres antidépresseurs, toutes classes confondues, ont un effet modeste et inconstant sur le seuil moteur (186).**

Psychotropes et période de silence cortical (CSP)

Les modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A, telles les benzodiazépines ou leurs apparentés hypnotiques (diazepam, lorazepam, zolpidem) produisent des effets contradictoires sur la période de silence cortical (170, 198). Ce phénomène pourrait dépendre de l'intensité du stimulus TMS : une période de silence cortical courte provoquée par un stimulus de faible intensité est prolongée par l'administration de lorazepam tandis que les stimuli de forte intensité seraient raccourcis (197). Ceci confirme la théorie selon laquelle la partie précoce de la période de silence cortical est régulée par les récepteurs GABA-A alors que la partie tardive est sous le contrôle des récepteurs GABA-B (et indirectement par l'auto-inhibition des récepteurs GABA-A).

Le baclofène, un agoniste des récepteurs GABA-B, prolonge de manière inconstante la période de silence cortical (173, 198 et 203).

Parmi les antidépresseurs, seuls le citalopram et la mirtazapine ont été étudiés et ont démontré une prolongation significative de la période de silence cortical (186).

Psychotropes et inhibition intra-corticale courte (SICI)

Les benzodiazépines, agissant comme des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A, entraînent une forte potentialisation de l'inhibition intra-corticale courte (196, 206 à 209). **Dans une moindre mesure, le citalopram potentialise également ce paramètre (210).** Parmi les autres psychotropes, certains inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (méthylphénidate, reboxétine ou atomoxétine) exercent l'effet inverse, d'autres (carbamazépine, lamotrigine, kétamine, olanzapine, sertraline et paroxétine) ont un effet neutre (186).

Psychotropes et inhibition intra-corticale longue (LICI)

De par sa modulation quasi-exclusivement régulée par la neurotransmission inhibitrice GABA-B, il existe peu de médicaments à usage psychiatrique courant pouvant impacter l'inhibition intra-corticale longue. On peut citer le baclofène, un agoniste spécifique des récepteurs GABA-B, qui potentialise ce paramètre (186).

Psychotropes et facilitation intra-corticale (ICF)

Les anticonvulsivants, notamment ceux dont le mécanisme d'action implique un blocage des canaux ioniques au sodium voltage-dépendant, n'exercent aucun effet sur la facilitation intra-corticale (186). Les benzodiazépines (diazepam, lorazepam) (170, 198) diminuent la facilitation intra-corticale.

Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (méthylphénidate, d-amphétamine, reboxétine ou atomoxétine) entraînent une augmentation forte et soutenue de la facilitation intra-corticale, soulignant le rôle majeur de la noradrénaline dans la modulation de la facilitation neuronale indexée sur l'ICF.

Certains antidépresseurs sérotoninergiques (sertraline, citalopram) peuvent diminuer la facilitation intra-corticale, mais cet effet est inconstant d'après la littérature (186).

Globalement, le profil pharmacologique de la facilitation intra-corticale (ICF) présente des similitudes importantes avec celui du potentiel évoqué moteur (MEP), mais plutôt peu avec celui de l'inhibition intra-corticale courte (SICI) ce qui renforce l'hypothèse d'une physiologie distincte entre ces 2 paramètres et réfute la théorie selon laquelle la facilitation intra-corticale n'est qu'un phénomène rebond de l'inhibition précédente.

Résumé de l'effet des psychotropes sur l'excitabilité corticale

Classe thérapeutique	Mode d'action	Molécules	MEP	MT	CSP	SICI	LICI	ICF	
Anticonvulsivants	Blocage des canaux Na ⁺ voltage dépendant	Carbamazépine	○	▲○	○	○○		○	
		Lamotrigine	○	▲▲▲▲	○	○○		○○	
Benzodiazépines Z-drug Barbiturique	Agonistes GABA-A	Diazepam	▼	○○○○	▼○	▲▲○	○	▼▼	
		Lorazepam	▼▼	○○○○○	▲	▲▲▲▲○		▼○	
		Midazolam	▼						
		Zolpidem	▼	○○	▲		▲○	▲	▼
		Thiopental	▼	○	○				
Addictolytique	Agoniste GABA-B	Baclofène	○○	○○○	○○○▲	▲▼	▲	▼	
Antipsychotiques typiques	Antagonisme D2	Halopéridol	▲	○○	○	▼○		▲	
		Sulpiride		○		○		○	
Antipsychotique atypique	Antagonisme D2 + Antagonisme 5-HT2A	Olanzapine	○			○		○	
Stimulants	Inhibition de la recapture de la noradrénaline et/ou dopamine	Méthylphénidate	▲	○○	○	▼▼○		▲▲○	
		D-amphétamine	▲			○		▲	
		Réboxétine	▲▲	○○▼		▼○		▲▲▲	
		Atomoxétine				▼		▲	
Antidépresseurs	Inhibition de la recapture de la sérotonine (ou autre*)	Citalopram	○	○▲	▲	▲▲		○○	
		Paroxétine	▲	○		○		▼	
		Sertraline	▲	○	○	○		▼	
		Mirtazapine*	▲	○	▲	○		○	

Tableau 5 : Récapitulatif des effets des psychotropes sur l'excitabilité corticale.

D'après Paulus et al. (2008).

○ = absence d'effet ; ▼ = diminution ; ▲ = augmentation.

MEP = potentiel évoqué moteur ; MT = seuil moteur ; CSP = période de silence cortical ;
SICI = inhibition intra-corticale courte ; LICI = inhibition intra-corticale longue ; ICF =
facilitation intra-corticale.

2.5 Un biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique ?

L'excitabilité corticale : un biomarqueur du trouble dépressif caractérisé

En synthèse, les études analysant l'excitabilité corticale dans le trouble dépressif caractérisé tendent à montrer un déficit des mécanismes inhibiteurs GABAergiques (CSP et SICI). Ces résultats suggèrent que l'excitabilité corticale est un biomarqueur probant dans la dépression.

Or, les études de pharmaco-TMS retrouvent que certains antidépresseurs, comme le citalopram, allongent la CSP et la SICI.

Ces déficits se normalisent-ils sous antidépresseur chez les patients déprimés ? La normalisation de ces déficits est-elle corrélée à la réponse thérapeutique ? Autrement dit, l'excitabilité corticale peut-elle être utilisée comme biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique dans la dépression ? C'est ce que nous allons essayer de comprendre ci-après.

L'excitabilité corticale : est-elle aussi un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement ?

Vue d'ensemble

A notre connaissance, trois études se sont intéressées à l'intérêt des paramètres TMS comme biomarqueurs prédictifs de la réponse à un traitement antidépresseur chez des patients souffrant de trouble dépressif unipolaire. La première étude (étude de Bajbouj et al.) porte sur la prédiction de l'efficacité antidépressive de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Les 2 autres études (étude KETADep et étude de Croarkin et al.) s'intéressent à prédire l'efficacité thérapeutique de molécules antidépressives.

L'étude de Bajbouj et al. (2005)

La première étude est l'étude de Bajbouj et al. (211), prospective qui a porté sur 30 patients adultes présentant un trouble dépressif caractérisé, dont 12 sous ISRS (stable depuis au moins 4 semaines et non modifié durant l'étude) et 18 sans aucun traitement psychotrope. Aucun des patients inclus n'avait antérieurement bénéficié de rTMS.

Le protocole thérapeutique prévoyait la réalisation de 10 séances de rTMS haute fréquence au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral gauche (protocole conventionnel), réparties sur 2 semaines. L'amélioration clinique était mesurée par l'échelle de Hamilton avant traitement puis à la fin du protocole (S2). La réponse clinique était définie comme une amélioration de plus de 50% du score à la HAMD.

Parallèlement, des mesures de neuroexcitabilité (RMT, MEP, CSP, SICI et ICF) étaient effectuées à 2 temps : avant traitement (T1) et après la dernière séance de rTMS (T2). L'objectif de cette étude était donc de comparer la variation des

paramètres de neuroexcitabilité entre T1 et T2 entre répondeurs et non répondeurs à la rTMS.

Sur les 30 patients, 10 ont été classés répondeurs à la rTMS et 20 non répondeurs. Les auteurs ont effectué des tests t de Student afin de comparer chaque paramètre de neuroexcitabilité au cours du temps (T1 → T2).

Comme le montre le Tableau 6, aucun des paramètres de neuroexcitabilité ne différait statistiquement entre répondeurs et non répondeurs *avant traitement*. Aucune asymétrie inter-hémisphérique n'était relevée.

		Pooled		Left hemisphere		Right hemisphere	
		T1	T2	T1	T2	T1	T2
RMT	All	34.6 ± 5.8	35.3 ± 6.4	35.9 ± 6.5	36.6 ± 7.6	33.1 ± 7.6	33.9 ± 5.9
	Responder	33.7 ± 6.2	34.1 ± 5.9	35.1 ± 6.4	35.5 ± 6.7	32.4 ± 6.4	32.7 ± 5.5
	Non-Responder	34.9 ± 5.7	35.8 ± 6.8	36.4 ± 6.6	37.1 ± 8.1	33.5 ± 5.7	34.6 ± 6.2
	P	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CSP	All	199.9 ± 23.6	205.6 ± 29.7	199.4 ± 25.0	205.3 ± 29.4	198.5 ± 26.7	205.9 ± 31.2
	Responder	208.4 ± 13.2	229.0 ± 18.1	211.4 ± 18.0	229.6 ± 19.1	211.7 ± 14.7	228.5 ± 18.9
	Non-Responder	195.6 ± 26.6	193.9 ± 27.6	193.4 ± 26.2	193.1 ± 26.2	191.8 ± 29.2	194.6 ± 30.1
	P	ns	0.0011	ns	<0.001	ns	0.001
ICI	All	58.2 ± 17.6	40.1 ± 16.4	58.4 ± 17.4	39.0 ± 16.0	58.3 ± 18.2	41.0 ± 17.0
	Responder	58.3 ± 13.9	23.7 ± 7.8	59.4 ± 14.9	22.8 ± 6.8	58.0 ± 13.9	24.6 ± 9.0
	Non-Responder	58.2 ± 19.4	48.2 ± 13.0	57.9 ± 18.9	47.2 ± 12.7	58.5 ± 20.3	49.3 ± 13.7
	P	ns	<0.0001	ns	<0.001	ns	<0.001
ICF	All	119.3 ± 25.6	123.4 ± 11.1	118.7 ± 25.5	122.6 ± 11.7	119.9 ± 25.8	123.7 ± 11.2
	Responder	110.8 ± 25.11	124.4 ± 11.1	109.7 ± 24.9	122.9 ± 11.1	111.8 ± 25.7	124.8 ± 11.8
	Non-Responder	123.5 ± 25.3	122.9 ± 11.3	123.2 ± 25.2	122.5 ± 12.3	123.9 ± 25.6	123.2 ± 11.2
	P	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tableau 6 : Valeurs brutes des paramètres de neuroexcitabilité avant et après traitement par rTMS.

D'après Bajbouj et al. (2005).

RMT = seuil moteur de repos ; CSP = période de silence cortical ; ICI = inhibition intracorticale ; ICF = facilitation intra-corticale.

Après traitement, les auteurs décrivaient des différences statistiquement significatives entre répondeurs et non répondeurs concernant la CSP et l'ICI.

La CSP était retrouvée significativement allongée chez les répondeurs à la rTMS comparativement aux non répondeurs ($+20.6 \pm 14.1$ ms vs -1.7 ± 10.6 ms ; $p = 0.0012$) et l'ICI était significativement renforcée (-34.6 ± 14.4 % vs -9.9 ± 20.1 % ; $p < 0.0001$).

Les autres paramètres de neuroexcitabilité (RMT, ICF) ne différaient pas entre répondeurs et non répondeurs à l'issue des 2 semaines de traitement.

A noter que les paramètres de neuroexcitabilité ne différaient pas entre les patients sous ISRS et ceux sans traitement, et ce que ce soit avant ou après traitement par rTMS.

Le Tableau 7 résume ces principaux résultats.

		Δ (T2-T1)	P
RMT	Responder	0.4 ± 1.1	ns
	Non-responder	0.9 ± 3.5	ns
	All	0.7 ± 2.9	ns
CSP	Responder	20.6 ± 14.1	0.0012
	Non-responder	-1.7 ± 10.6	ns
	All	5.7 ± 15.8	ns
ICI	Responder	-34.6 ± 14.4	<0.0001
	Non-responder	-9.9 ± 20.1	0.0393
	All	-18.2 ± 21.6	<0.0001
ICF	Responder	13.6 ± 22.9	ns
	Non-responder	-0.7 ± 30.9	ns
	All	4.1 ± 28.9	ns

Tableau 7 : Variations des paramètres de neuroexcitabilité après traitement par rTMS chez les répondeurs et les non répondeurs.

D'après Bajbouj et al. (2005).

RMT = seuil moteur de repos ; CSP = période de silence cortical ; ICI = inhibition intra-corticale ; ICF = facilitation intra-corticale.

Au total, cette étude suggère qu'un allongement de la CSP et un renforcement de l'ICI sont associés à une réponse à la rTMS à 2 semaines.

Les patients répondeurs présenteraient donc une normalisation plus soutenue de la CSP et de l'ICI sous traitement. D'un point de vue neurophysiologique, ces résultats suggèrent qu'une normalisation de la neurotransmission GABA au cours d'un traitement par rTMS est associée à une réponse clinique.

L'étude KETADEP (2012-2015)

La seconde étude est l'étude « KETADEP » réalisée entre 2012 et 2015 par l'équipe de Psychiatrie du CHU de Grenoble (Dr Holtzmann, Dr Courvoisier) (212). Cette étude n'a jamais fait l'objet de publication officielle et appartient donc à la *littérature grise*. Elle s'intègre dans un protocole clinique en double aveugle évaluant l'efficacité d'une bithérapie antidépressive par kétamine et venlafaxine dans une population de patients adultes présentant un trouble dépressif caractérisé sévère (non pharmacorésistant). L'efficacité du traitement expérimental (kétamine + venlafaxine) était comparée à un traitement contrôle (placebo + venlafaxine). L'amélioration clinique était mesurée sur l'échelle MADRS complétée 3 jours avant introduction du traitement (J-3), le jour de l'injection de kétamine (ou de placebo) (J0) puis une fois par semaine jusqu'à la fin du protocole (6 semaines). La réponse clinique était définie comme une amélioration de plus de 50% du score à la MADRS.

Parallèlement, des mesures de neuroexcitabilité (MEP, CSP, SICI et ICF) étaient effectuées à 2 temps : avant traitement (J-3) et à la dernière semaine de suivi (S6).

L'un des objectifs de cette étude était donc de vérifier la corrélation entre l'amélioration clinique et la variation des paramètres de neuroexcitabilité.

Au total, l'étude a permis d'analyser les résultats chez 14 patients adultes (10 hommes et 4 femmes). Sur ces 14 patients, 7 ont été classés répondeurs et 7 non répondeurs (sans que l'on sache, rappelons-le, à quel bras de traitement ils appartenaient). Les auteurs ont réalisé une analyse de variance multifactorielle (ANOVA) à mesure répétée avec le facteur jour à 2 modalités (début et fin de traitement), le facteur réponse au traitement (répondeurs et non répondeurs) et le facteur hémisphère à 2 modalités (hémisphère gauche et hémisphère droit) sur les mesures du MEP, de la CSP, de la SICI et de l'ICF. Le Tableau 8 résume les valeurs significatives ou tendanciennes obtenues pour les différents paramètres de neuroexcitabilité.

	Répondeurs				Non-Répondeurs			
	J-3		S6		J-3		S6	
	HG	HD	HG	HD	HG	HD	HG	HD
MEP (mV)	1.17 ± 0.17	1.37 ± 0.29	1.64 ± 0.34	1.73 ± 0.40	1.98 ± 0.44	1.45 ± 0.22	1.62 ± 0.25	1.9 ± 0.39
SICI (%Δb)	- 19.33 ± 17.63	- 61.23 ± 6.6	- 13.32 ± 13.73	- 59.47 ± 7.02	- 57.21 ± 10.89	- 61.26 ± 6.8	- 51.79 ± 8.55	- 46.67 ± 5.8
ICF (%Δb)	14.63 ± 12.73	42.57 ± 24.36	115.99 ± 46.18	51.72 ± 25.01	76.94 ± 35.38	89.64 ± 55.77	41.72 ± 48.01	60.99 ± 22.96
CSP (ms)	65.7 ± 6.68	89.06 ± 14.69	59.22 ± 5.11	72.27 ± 11.44	66.22 ± 9.42	76.54 ± 17.54	57.17 ± 6.14	66.23 ± 9.31

Tableau 8 : Récapitulatif des valeurs des paramètres de neuroexcitabilité (MEP, SICI, ICF et CSP) en fonction du jour de mesure, du statut répondeur ou non répondeur et de l'hémisphère stimulé.

A noter que les amplitudes des SICI et ICF sont exprimées en pourcentage de changement par rapport au MEP de base (%Δb).

D'après Courvoisier et al. (2013).

L'ANOVA n'a révélé que des effets tendanciels et uniquement sur les mesures de CSP et de SICI.

L'analyse de la CSP réalisée sur 9 patients (en raison de problèmes techniques) montre un effet tendanciel de l'hémisphère avec des CSP plus courtes sur l'hémisphère gauche (62.11 ± 6.38 ms) que le droit (76.54 ± 12.64 ms) ($F(1,7) = 4.06$; $p = 0.08$).

L'analyse de la SICI conduite sur 12 patients (exclusion des résultats aberrants) retrouve également un effet tendanciel de l'hémisphère avec un défaut d'inhibition de l'hémisphère gauche (-35.41 ± 13.51 %) par rapport au droit (-57.16 ± 6.39 %) ($F(1,10) = 2.89$; $p = 0.12$).

En résumé, cette étude ne retrouvait pas de différence significative des paramètres de neuroexcitabilité en fonction de la réponse au traitement. Les seuls résultats tendanciel concernent un déséquilibre inter-hémisphérique de l'inhibition (CSP et SICI) en défaveur de l'hémisphère gauche, et ce indépendamment du jour de mesure et de la réponse au traitement.

L'étude de Craorkin et al. (2014)

L'étude prospective de Paul E. Croarkin et al. (213) a été menée en 2014 en population pédiatrique sur un effectif de 16 patients (9 filles et 7 garçons), âgés de 9 à 17 ans et présentant un trouble dépressif caractérisé naïf de traitement psychotrope. L'hypothèse de l'étude était qu'un déséquilibre en glutamate et/ou GABA serait à l'origine d'une non-réponse à un ISRS, la fluoxétine.

L'amélioration clinique était mesurée sur l'échelle de dépression adaptée aux enfants (*Children's Depression Rating Scale-Revised* ou *CDRS-R*) et à l'échelle d'impression clinique globale (*Clinical Global Impression Severity Scale* ou *CGI*) réalisées avant introduction de la fluoxétine puis à 6 semaines. Ainsi, la réponse à la fluoxétine était définie par un score < 40 à la *CDRS-R* et un score de 1 ou 2 à la *CGI* après 6 semaines de traitement par fluoxétine à posologie efficace (20-40 mg/jour).

En parallèle, des mesures de neuroexcitabilité étaient effectuées *uniquement avant traitement*. L'objectif de cette étude était donc d'identifier certains paramètres de neuroexcitabilité pré-traitement prédictifs de la réponse à la fluoxétine à 6 semaines.

Sur les 16 patients, 8 ont été classés répondeurs à la fluoxétine et 8 non répondeurs. Comme pour l'étude « KETADEP », les auteurs ont effectué une analyse de variance multifactorielle (ANOVA) à mesure répétée avec le facteur réponse au traitement (répondeurs et non répondeurs) et le facteur hémisphère à 2 modalités (hémisphère gauche et hémisphère droit) sur les mesures de la SICI, de la LICI et de l'ICF. Ils ont également réalisé une moyenne des moindres carrés (« *least squares mean* ») qui permet de modéliser une éventuelle relation entre les covariables (paramètres TMS, statut répondeur/non répondeur et hémisphère stimulé).

Le Tableau 9 résume les valeurs significatives obtenues, uniquement pour la LICI.

TMS measure	Responders (n = 8)	Nonresponders (n = 8)	P value
	Least squares mean ^a (95% CI)	Least squares mean ^a (95% CI)	
LICI-100	0.03 (0.01–0.07)	0.17 (0.08–0.35)	0.01 (0.02) ^b
Right hemisphere	0.03 (0.01–0.10)	0.17 (0.06–0.48)	0.04 (0.08) ^c
Left hemisphere	0.03 (0.01–0.10)	0.17 (0.07–0.44)	0.04 (0.08) ^c
LICI-150	0.04 (0.01–0.10)	0.19 (0.08–0.47)	0.03 (0.03) ^b
Right hemisphere	0.04 (0.01–0.18)	0.19 (0.06–0.63)	0.12 (0.12) ^c
Left hemisphere	0.03 (0.01–0.13)	0.20 (0.06–0.65)	0.06 (0.09) ^c
LICI-200	0.44 (0.22–0.84)	1.53 (0.87–2.69)	0.01 (0.02) ^b
Right hemisphere	0.40 (0.16–1.01)	1.80 (0.83–3.88)	0.02 (0.08) ^c
Left hemisphere	0.47 (0.20–1.09)	1.29 (0.60–2.79)	0.09 (0.11) ^c

Tableau 9 : Récapitulatif des valeurs de la LICI en fonction du statut répondeur ou non répondeur et de l'hémisphère stimulé.

Abréviations : LICI = inhibition intra-corticale longue ; LICI-100 = LICI mesurée à un intervalle inter-stimulus de 100 ms ; LICI-150 = LICI mesurée à un intervalle inter-stimulus de 150 ms ; LICI-200 = LICI mesurée à un intervalle inter-stimulus de 200 ms ; « a » = moyenne des moindres carrés ; « b » = valeur de p ajustée sur les principaux effets de groupe ; « c » = valeur de p ajustée sur les effets de groupe au sein de chaque hémisphère.

D'après Croarkin et al. (2014).

L'analyse multifactorielle (ANOVA)

L'ANOVA a retrouvé des effets significatifs sur les mesures de la LICI, mais pas sur celles de la SICI ou de l'ICF.

L'analyse de la LICI mesurée à intervalle inter-stimulus de 100 millisecondes (LICI-100) montre un effet significatif du groupe avec une inhibition plus faible chez les patients non répondeurs à la fluoxétine ($F = 8.16$; $df = 1.19$; p brut = 0.01 ; p ajusté = 0.02).

L'analyse de la LICI mesurée à intervalle inter-stimulus de 150 millisecondes (LICI-150) montre également un effet significatif du groupe avec une inhibition plus faible chez les patients non répondeurs à la fluoxétine ($F = 5.56$; $df = 1.18$; p brut = 0.03 ; p ajusté = 0.03).

Enfin, l'analyse de la LICI mesurée à intervalle inter-stimulus de 200 millisecondes (LICI-200) retrouve des résultats similaires ($F = 7.93$; $df = 1.18$; p brut = 0.01 ; p ajusté = 0.02).

La moyenne des moindres carrés

La méthode des moindres carrés a permis de préciser que *chez les non répondeurs à la fluoxétine*, le déficit d'inhibition corticale avait tendance à prédominer dans l'hémisphère gauche.

L'analyse de la LICI à 100 millisecondes (LICI-100) ne retrouve pas de différence inter-hémisphérique.

L'analyse des LICI mesurée à 150 millisecondes (LICI-150) et 200 millisecondes (LICI-200) retrouvent des résultats tendanciels, c'est-à-dire un effet de l'hémisphère avec un défaut d'inhibition au détriment de l'hémisphère gauche (respectivement 0.20 ; p ajusté = 0.09 versus 0.19 ; p ajusté = 0.12 et 1.80 ; p ajusté = 0.08 versus 1.29 ; p ajusté = 0.11).

Au total, le principal résultat de cette publication retrouve qu'un déficit pré-traitement en inhibition intra-corticale longue (LICI) chez de jeunes patients déprimés est associé à un risque de non réponse à la fluoxétine significativement plus élevé. Les autres paramètres TMS (SICI et ICF) n'étaient pas associés à la réponse au traitement.

Les patients non répondeurs présenteraient donc de base un défaut d'inhibition corticale prédominant dans l'hémisphère gauche et caractérisé par des amplitudes du MEP plus élevées dans le paradigme de l'inhibition intra-corticale. D'un point de vue neurophysiologique, ces résultats suggèrent qu'un déficit pré-traitement en neurotransmission GABA-B est un facteur pronostique de non réponse à la fluoxétine.

Conclusion

Parmi les 3 études s'intéressant à prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur en fonction des paramètres de neuroexcitabilité, 2 retrouvent des résultats positifs et 1 est négative. Concernant les 2 études positives, il semble qu'un consensus se dégage autour des mesures reflétant la neurotransmission GABA (CSP et ICI). *Néanmoins, ces études sont en désaccord sur la pertinence de mesurer les paramètres de neuroexcitabilité de manière statique (à 1 seul temps, en pré-traitement type étude de Croarkin et al.) ou dynamique (à différents temps, en per-traitement, type étude de Bajbouj et al.).* Nous reviendrons plus en détails dans la partie Discussion sur les points forts/points faibles de chacune de ces études et sur les enseignements que nous pouvons en tirer.

	Etude de Bajbouj et al. (2005)	Etude KETADEP (2012-2015)	Etude de Croarkin et al. (2014)
Points forts	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{ère} étude sur le potentiel prédictif de l'excitabilité corticale dans la réponse à un traitement antidépresseur ▪ Etude sur population adulte ▪ Mesure de l'ensemble des paramètres de neuroexcitabilité (RMT, MEP, SICI, ICF et CSP) selon les paradigmes conventionnels ▪ Etude « semi-dynamique » avec mesure à 2 temps : pré-traitement puis à la fin du protocole (2 semaines) ▪ Analyse de la <i>variation</i> des paramètres de neuroexcitabilité au cours du temps ▪ Résultats en faveur d'une normalisation plus soutenue de la CSP et de la SICI chez les répondeurs, ce qui correspond à l'hypothèse neurophysiologique la plus plausible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{ère} étude sur le potentiel prédictif de l'excitabilité corticale dans la réponse à un traitement antidépresseur pharmacologique ▪ Chaque bras de traitement reçoit au moins un antidépresseur (kétamine + venlafaxine ou placebo + venlafaxine) ▪ Etude sur population adulte ▪ Mesure de l'ensemble des paramètres de neuroexcitabilité (RMT, MEP, SICI, ICF et CSP) selon les paradigmes conventionnels ▪ Etude « semi-dynamique » avec mesure à 2 temps : pré-traitement puis à la fin du protocole (6 semaines) ▪ Analyse de la <i>variation</i> des paramètres de neuroexcitabilité au cours du temps 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{ère} étude <i>publiée</i> sur le potentiel prédictif de l'excitabilité corticale dans la réponse à un traitement pharmacologique ▪ Etude sur une population naïve de traitement psychotrope et sans co-prescription ▪ Etude de l'effet d'une molécule de 1^{ère} intention, à savoir l'ISRS fluoxétine
Points faibles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible effectif de patients (30) ▪ Co-prescription d'ISRS chez 40% des sujets inclus ▪ Etude de l'effet antidépresseur d'une stratégie de 2^{ème} intention (rTMS) ▪ Absence d'appréciation de la variation des paramètres de neuroexcitabilité à des temps précoces (J3, J7) ▪ Absence de répliation de ces résultats dans la littérature 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible effectif de patients (14) ▪ Dépression d'intensité sévère ▪ Absence d'étude de référence sur les effets de la kétamine ou de la venlafaxine sur l'excitabilité corticale ▪ Autorisation de la co-prescription de 2 molécules : hydroxyzine et cyamémazine (effet sur l'excitabilité corticale ?) ▪ Absence de mesure de la variation des paramètres de neuroexcitabilité à des temps intermédiaires sous traitement 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible effectif de patients (16) ▪ Etude sur population pédiatrique (maturation cérébrale, peu de références) ▪ Mesure limitée à certains paramètres (SICI, LICI et ICF) et selon des paradigmes non conventionnels ▪ Absence d'étude de référence sur les effets spécifiques de la fluoxétine sur l'excitabilité corticale ▪ Etude « statique » avec 1 seule mesure (pré-traitement)
Conclusions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valeur prédictive des paramètres de neuroexcitabilité, notamment ceux reflétant la neurotransmission GABA (CSP et SICI) ▪ Pour EXCIPSY : intérêt de la variation des mesures au cours du temps ▪ Pour EXCIPSY : intérêt de répliquer ces résultats sur un traitement de 1^{ère} intention (ISRS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résultats négatifs venant nuancer ceux de Bajbouj et al. ▪ Utilité de mesurer la variation des paramètres de neuroexcitabilité lors du pic d'activité de la kétamine (24 heures) ? ▪ Pour EXCIPSY : prévoir une mesure lors du pic d'activité du citalopram, par exemple après la première prise (visite V2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valeur prédictive du déficit en LICI chez les non répondeurs à la fluoxétine ▪ Pour EXCIPSY : intérêt d'inclure la LICI parmi les mesures de neuroexcitabilité ▪ Pour EXCIPSY : intérêt d'un design d'étude beaucoup plus dynamique avec des mesures à des temps plus précoces (J3, J7, J14, J28)

Tableau 10 : Synthèse des 3 études sur l'excitabilité corticale comme biomarqueur prédictif de la réponse à un traitement antidépresseur.

Etude EXCIPSY : rationnel et hypothèses

Parmi toutes les mesures de neuroexcitabilité, la période de silence cortical (CSP) est la seule qui est retrouvée diminuée de façon homogène chez les patients déprimés. Elle reflète l'activité inhibitrice GABAergique (de type B) et est donc intéressante si on considère qu'une partie de l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs serait médiée par cette voie. Quant aux effets des antidépresseurs connus pour allonger la CSP (citalopram et mirtazapine), ils n'ont jamais été corrélés à l'efficacité thérapeutique à notre connaissance.

Ainsi, nous pourrions émettre l'hypothèse que l'augmentation du CSP au cours du traitement par antidépresseur pourrait être un marqueur de son efficacité et notamment à des temps précoces (J3, J7 ou J14). Si cette hypothèse se vérifiait, nous pourrions disposer d'un marqueur précoce prédictif de réponse aux antidépresseurs. Comme nous l'avons vu, de nombreuses études suggèrent qu'une réponse précoce (à 15 jours) aux antidépresseurs est prédictive d'une réponse plus importante à 4 semaines de traitement et également à des temps supérieurs (141).

Les traitements antidépresseurs montrant tous une action différente sur l'excitabilité corticale (et même au sein d'une même classe, les ISRS), nous avons choisi d'étudier l'action d'un seul antidépresseur, le citalopram.

Ainsi, notre hypothèse principale est que la variation du CSP entre J1 et J28 sera supérieure chez les répondeurs au traitement par citalopram par rapport aux non répondeurs.

Nos hypothèses secondaires :

- La variation du CSP entre J1 et J7 sera supérieure chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs.
- La variation du CSP sera égale entre J1 et J3, J1 et J7 et J1 et J14 chez les répondeurs.
- Les patients qui ont répondu d'au moins 20% à l'échelle de Hamilton (HAMD-21) à J14, répondront d'au moins 50% à la HAMD-21 à J28 et seront en rémission à J60 (HAMD-21 < 7).

III. ETUDE PILOTE SUR L'IDENTIFICATION DE MARQUEURS DE L'EXCITABILITE CORTICALE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR

1. Type d'étude

1.1 Design de l'étude

L'étude EXCIPSY (pour EXCItabilité corticale et PSYchiatric) est une étude :

- Prospective ;
- Multicentrique (3 centres sont impliqués : le CH du Rouvray, le Centre Esquirol au CHU de Caen et l'EPS Ville Evrard) ;
- Pilote ;
- En ouvert.

Elle est classée en recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales.

1.2 Inscription du projet dans une démarche de soins personnalisés

Ce projet de recherche s'inscrit dans une volonté d'améliorer la qualité des soins apportés aux patients souffrant de dépression et d'optimiser leur prise en charge. A ce titre, le service hospitalo-universitaire du Centre Hospitalier du Rouvray a créé en avril 2016 l'Unité START (Service de Traitement A vocation Régionale des Troubles thymiques complexes) dont l'objectif est de proposer des soins personnalisés aux patients dépressifs en combinant différentes approches, qu'elle soit pharmacologique, psychothérapeutique ou de la neurostimulation (l'électroconvulsivothérapie, de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive rTMS et de la stimulation électrique à courant continu tDCS), après une analyse globale de leur symptomatologie (évaluation de l'humeur, des comorbidités anxieuses ou addictives et du fonctionnement cognitif et social). Pouvoir prédire la réponse à un antidépresseur permettrait une intervention plus efficace auprès du patient, de raccourcir la durée de son épisode dépressif et de préserver son insertion socio-professionnelle.

Quant aux équipes du Dr Januel à l'EPS Ville-Evrard et des Dr Etard et Nathou au Centre Esquirol de Caen, il s'agit d'équipes entraînées à la pratique de la rTMS, qui ont de nombreuses publications sur le sujet et qui font partie depuis de nombreuses années d'un réseau de recherche en neurostimulation (la faction STEP de l'AFPBN, l'Association Française de Psychiatrie Biologique).

2. Objectifs principal et objectifs secondaires

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est de comparer la variation d'un marqueur de l'excitabilité corticale (= la période de silence cortical CSP) entre J1 et J28 chez des patients répondeurs à un traitement antidépresseur par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), le citalopram, par rapport à des patients non-répondeurs. Les patients répondeurs ont une diminution $\geq 50\%$ à l'échelle de dépression de Hamilton-21 items (HAMD-21) à J28.

2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer la variation d'autres marqueurs de l'excitabilité corticale (= le seuil moteur de repos (RMT), le potentiel évoqué moteur (MEP), l'inhibition intracorticale (ICI) et la facilitation intra-corticale (ICF)) entre J1 et J28 entre des répondeurs et non-répondeurs au citalopram.
- Comparer les variations du CSP, RMT, MEP, ICI et ICF entre répondeurs et non-répondeurs à d'autres temps : entre J1 et J3, entre J1 et J7 et entre J1 et J14.
- Montrer que des répondeurs précoces au traitement par citalopram à J14 répondront de façon plus importante à J28 et J60.
- Etudier le profil de tolérance et de compliance au traitement par citalopram.

3. Méthode

3.1 Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Patient majeur, entre 18 et 65 ans.
- Avec un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (selon les critères du DSM 5) (Annexe 1).
- Sévérité de la dépression mesurée par l'échelle de Hamilton Rating Scale for Depression 21 items (HAMD-21) : score > 15 (dépression cliniquement significative), faible risque suicidaire à l'item suicide (< 2) (Annexe 2).
- Patient naïf de traitement antidépresseur ou traitement antidépresseur interrompu depuis au moins 3 mois.
- Patient affilié à un régime de Sécurité Sociale.
- Patient ayant lu et compris la lettre d'information et signé le formulaire de consentement.
- Pour les femmes en âge de procréer, contraception efficace (œstro-progestatifs ou dispositif intra-utérin ou ligature des trompes) depuis 1 mois (test de grossesse négatif).

Les critères de non inclusion sont :

- Co-prescription de traitements psychotropes ou neurotropes connus pour altérer les indices de neuroexcitabilité corticale (Annexe 3).
- Pathologies psychiatriques comorbides (troubles psychotiques, troubles du comportement alimentaire).
- Changement de molécule antidépressive pendant l'étude.
- Abus ou addiction à des substances autre que nicotine ou caféine.
- Absence de consommation stable en nicotine et caféine, depuis au moins 1 mois.
- Maladie dermatologique, démence, antécédent d'épilepsie, tumeur cérébrale, implants métalliques cérébraux.
- Sujets déjà traités par une technique de stimulation magnétique ou électrique (ex : stimulation transcutanée ou radiculaire).
- Femme en âge de procréer ne prenant pas de contraception efficace, enceinte ou allaitante.
- Patient participant ou ayant participé à un essai clinique interventionnel dans les 30 jours précédant la visite d'inclusion.
- Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire ou personne placée sous sauvegarde de justice (tutelle ou curatelle).

3.2 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la différence entre les variations de la mesure de la période de silence cortical (CSP) entre J1 et J28 entre les répondeurs ou non-répondeurs au citalopram. Les patients répondeurs ont une diminution $\geq 50\%$ à l'échelle de dépression de Hamilton-21 items (HAMD-21) à J28.

Hamilton Rating Scale for Depression 21 items (Annexe 2)

L'échelle de dépression de Max Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression* en anglais, abrégé par HAMD) est un outil utilisé pour mesurer la sévérité et l'évolution de l'état dépressif d'un patient au cours d'un entretien structuré (7). Elle a été publiée pour la première fois en 1960 et reste à l'heure actuelle l'échelle d'évaluation de la dépression la plus utilisée dans le monde. Cette échelle a été validée en langue française.

L'instrument a été initialement conçu afin de mesurer les changements d'intensité de la symptomatologie dépressive lors de traitements par antidépresseur. Les items qu'elle contient dérivent d'une part de symptômes fréquemment observés, et d'autre part, de symptômes plus rarement observés mais qui indiquent une forme clinique particulière de dépression.

L'échelle de Hamilton se présente sous la forme d'un hétéro-questionnaire qui existe en plusieurs versions, plus ou moins étendues, de 17 à 24 voire 26 items. La forme considérée comme définitive est celle comportant 21 items, soit 17 premiers items gradués de 0 à 2 (ou de 0 à 4) pour apprécier l'intensité du syndrome dépressif et 4 items additionnels pour évaluer certains sous-types de dépression.

Dès 1991, des auteurs comme Kupfer et Frank (107) ont voulu conceptualiser les termes de réponse, rémission et rechute dépressive en proposant des scores-repères précis pour définir, sur la base des 17 premiers items, un score de réponse (diminution du score \geq 50%), de rémission (score $<$ 7) pour le niveau asymptomatique et un score de 15 comme seuil de dépression manifeste et « entièrement symptomatique » avec, entre les deux (score entre 7 et 15), une zone grise de dépression « partiellement symptomatique ». Ces repères sont d'un intérêt pratique indiscutable mais n'ont d'intérêt que lorsqu'on étudie des groupes de patients. Ils n'ont aucune valeur diagnostique individuelle. Dans de nombreux essais thérapeutiques, un score global suffisant à l'échelle de Hamilton représente un critère d'inclusion dans l'étude.

De nombreuses critiques ont été adressées à l'échelle de Hamilton en tant qu'instrument d'évaluation. Ces critiques ont été synthétisées dans une revue générale de référence publiée par de Bagby et al. en 2004 (214). Malgré ces imperfections, cette échelle reste le « *gold standard* » en raison de son ancienneté, de sa validation par de multiples études bien conduites et de sa fiabilité pour évaluer la sévérité de la dépression et l'évolution de celle-ci sous traitement.

3.3 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- Les différences de variations d'autres marqueurs de l'excitabilité corticale (= le seuil moteur de repos (RMT), le potentiel évoqué moteur (MEP), l'inhibition intra-corticale (ICI) et la facilitation intra-corticale (ICF)) entre J1 et J28 entre des répondeurs et non-répondeurs au citalopram.
- Les différences de variations du CSP, RMT, MEP, ICI et ICF entre répondeurs et non-répondeurs à d'autres temps : entre J1 et J3, entre J1 et J7, entre J1 et J14.
- Les variations de la HAMD-21 à J60 chez les patients ayant diminué leur HAMD-21 d'au moins 50% à J28.
- Les scores et variations des scores à l'échelle UKU adaptée au traitement antidépresseur mesurant l'intensité des effets indésirables à J3, J7, J14, J28 (et J60 pour les patients répondeurs de plus de 50% à la HAMD-21 à J28) (Annexe 4).
- Les scores et variations des scores au questionnaire de compliance au traitement de Morisky à J3, J7, 14, J28 (et J60 pour les patients répondeurs de plus de 50% à la HAMD-21 à J28) (Annexe 5).

Echelle des effets indésirables adaptée au traitement antidépresseur (UKU) (Annexe 4)

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'échelle spécifique évaluant les effets secondaires pouvant survenir sous traitement antidépresseur. Nous proposons donc d'adapter l'échelle des effets indésirables UKU qui est largement utilisée pour évaluer les effets secondaires chez les patients traités par des psychotropes, et plus particulièrement par des neuroleptiques.

Nous avons sélectionné les items en fonction des effets secondaires répertoriés dans la littérature portant sur l'utilisation des antidépresseurs. Sont notamment explorés les effets

indésirables psychiques (asthénie, sédation, fatigabilité, anxiété et agitation). Au niveau neurologique, la survenue de mouvements anormaux (tremblement, hyperkinésie) ou de sensations désagréables (akathisie, paresthésies, jambes sans repos) sont répertoriés. Au niveau neurovégétatif, le risque de survenue de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), de troubles génito-urinaires (dysurie) et d'autres phénomènes dysautonomiques (palpitations, vertige orthostatique, xérostomie) sont évalués. Enfin, d'autres effets secondaires comme la prise de poids ou les troubles de la libido sont également mesurés.

L'analyse item par item tient compte de la nature des effets constatés et de leur intensité. L'échelle prévoit que soit noté, en outre, le degré d'imputabilité estimé pour chaque effet.

L'échelle UKU adaptée au traitement antidépresseur est constituée de 28 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définis et en 3 degrés d'imputabilité.

Questionnaire de compliance au traitement de Morisky (Annexe 5)

Le questionnaire de Morisky évalue la compliance du patient à son traitement.

Il n'existe aucune mesure parfaite de l'adhésion au traitement. Le questionnaire le plus connu pour évaluer ce paramètre est celui de Morisky et al. (215). La version la plus récente comprend 8 items, les 7 premiers cotés de 0 à 1 selon la fréquence de survenue de l'affirmation et le huitième coté entre 0 et 1 par quart de point. L'adhésion est considérée comme satisfaisante pour les patients obtenant un score ≥ 8 , moyenne pour un score de 6 ou 7 et faible pour un score ≤ 5 .

3.4 Modalités de recrutement

Les patients qui participent à cette étude sont des patients consultant un des centres de soins du Centre Hospitalier du Rouvray, de l'EPS Ville Evrard et du Centre Esquirol à Caen. Pour la réalisation du protocole, ils seront ensuite dirigés vers l'unité START (Service de Traitement A Vocation Régionale des Troubles thymiques) du CHR, l'URC (Unité de Recherche Clinique) de l'EPS Ville-Evrard ou l'unité de Psychiatrie adulte du Centre Esquirol à Caen. Ces trois services disposent du matériel de rTMS et d'un moniteur de MEP.

Le Centre Hospitalier du Rouvray, qui a va être le principal recruteur, a une file active importante de patients présentant un épisode dépressif caractérisé. Pour exemple, si on comptabilise le nombre de patients diagnostiqués pour un premier épisode dépressif caractérisé en 2017 sur l'Unité START, le Centre Médico-Psychologique Saint-Gervais ou le CASP, service de consultation non programmée situé en centre-ville de Rouen (les trois services faisant partie du même pôle d'activité), l'effectif atteint 188 patients.

Les patients concernés par l'étude, c'est-à-dire présentant un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé et n'ayant pas débuté le traitement antidépresseur seront informés de l'étude par leur médecin lors d'une consultation de suivi classique dans un des centres de soins de l'hôpital sus-cités. Les objectifs et les bénéfices de la recherche leur seront décrits, et s'ils

souhaitent participer à l'étude, un rendez-vous sera fixé avec eux pour la visite d'inclusion au sein de l'unité START, sous un délai maximum de 72 heures.

Lors de cette visite, les critères d'inclusion et de non-inclusion seront vérifiés, puis le consentement du patient sera recueilli par écrit après description détaillée de l'étude (objectifs, contraintes, bénéfices attendus, risques). Le patient sera inclus dans l'étude à l'issue de cette visite.

La procédure sera la même à l'EPS Ville-Evrard et au Centre Esquirol à Caen.

3.5 Déroulement de l'étude : protocole TMS, visites et schéma de l'étude

Le déroulement du protocole est le suivant :

- Le patient poursuit son traitement médicamenteux habituel. Il n'a pas besoin d'être à jeun avant les séances.
- Le patient n'est pas hospitalisé dans le service au cours de l'étude et peut retourner au domicile après chaque séance.
- Aucun évènement indésirable grave au décours de la TMS n'est décrit, ne justifiant pas de surveillance particulière post-stimulation. Le patient peut retourner au domicile immédiatement après la séance.
- Au cours de ce protocole, les patients ne devront pas être traités par une autre technique de stimulation électrique ou magnétique (exemple : stimulation transcutanée ou radiculaire).
- Tous les médicaments habituellement pris par le patient et nécessaires sont autorisés au cours de l'étude.

Les séances de mesure TMS se déroulent comme suit :

- **Généralités**
 - o La passation d'une séance de mesure des paramètres de neuroexcitabilité par TMS dure environ 30 minutes (10 minutes d'installation et 20 minutes de mesure). Au cours d'une séance, une soixantaine de stimulations magnétiques vont être délivrées au sujet.
 - o Pendant la passation, le sujet est confortablement assis dans un fauteuil. Les mains reposent sur les accoudoirs du fauteuil, face palmaire vers le haut. La principale consigne donnée au sujet est de relâcher au maximum les muscles du bras et de l'avant-bras afin de limiter le bruitage du signal EMG. Après désinfection locale, trois électrodes de surface (non invasives) vont enregistrer les MEP du muscle premier interosseux dorsal de la main gauche : la première sur la face dorsale du muscle premier interosseux, la deuxième sur la partie proximale de l'index et la troisième au niveau de l'extrémité distale de l'ulna (référence).
 - o L'examen ne requiert la présence que d'un seul examinateur qui positionne la bobine de stimulation et règle le moniteur de MEP. L'examinateur utilise une bobine circulaire qui est positionnée en regard du vertex selon le système EEG international 10-20 (repère Cz) puis légèrement décalée en position para-sagittale

droite (+ 5 cm latéralement et + 0 à 1 cm en avant) afin de cibler le cortex moteur primaire droit. Le recueil EMG en mode statique permet la mesure du RMT, du MEP, de la SICI, de la LICI et de l'ICF. En mode dynamique, il permet de mesurer la CSP.

- **Mesure des paramètres de neuroexcitabilité :** pour chaque séance, 6 étapes se succèdent.

1) *Détermination du seuil moteur de repos (RMT)*

Le RMT correspond à la plus faible intensité de stimulation (en % de la machine) permettant d'obtenir une réponse MEP d'amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$ (de pic à pic) dans au moins 50% d'une série de 5 à 10 essais. Le RMT est déterminé de manière visuelle en paramétrant la sensibilité de détection du moniteur de MEP sur une échelle de $50 \mu\text{V}$ par division. Sa mesure s'effectue par titration inverse, c'est-à-dire que l'on démarre par des stimulations à 60 ou 65% puis on diminue progressivement l'intensité jusqu'au seuil où l'on ne détecte plus de MEP d'amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$ dans au moins 50% des essais.

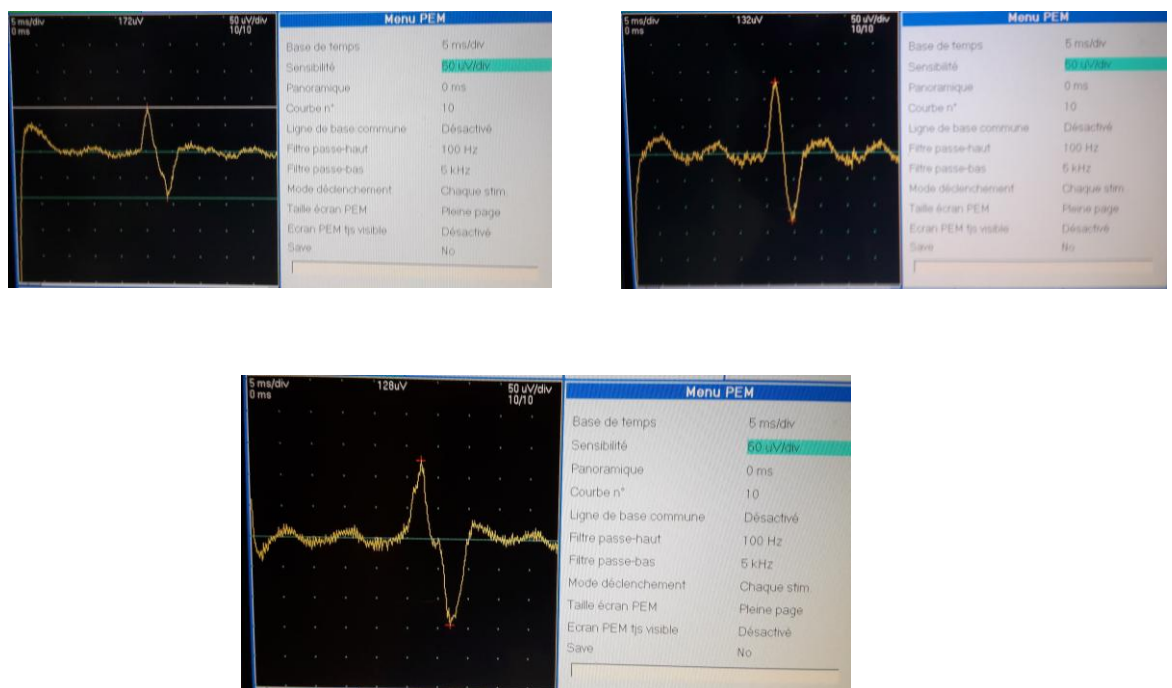


Figure 26 : Exemples de mesure du seuil moteur de repos (RMT).

2) *Mesure d'amplitude du MEP (baseline)*

La mesure de la ligne de base (*baseline*) correspond à la mesure de l'amplitude du MEP à une stimulation supra-liminaire, par convention à 120% du RMT. Par exemple, pour un RMT de 43%, il faut mesurer l'amplitude des MEP à $(120 \times 43)/100$ soit 52%. La détermination du MEP est réalisée sur une série de 5 mesures consécutives.

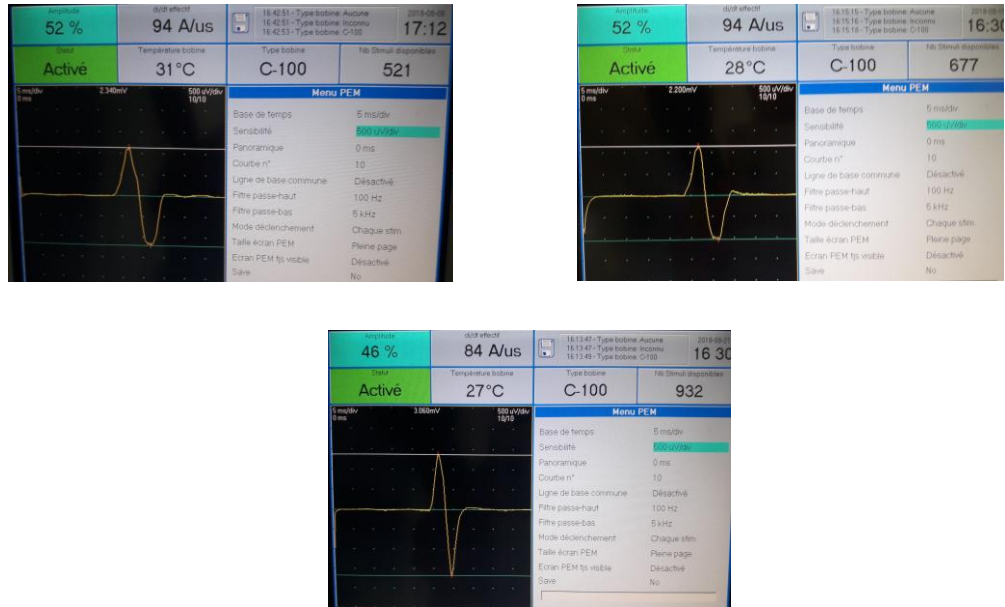


Figure 27 : Exemples de mesure du potentiel évoqué moteur (MEP).

3) Détermination de l'inhibition intra-corticale courte (SICI)

La mesure de la SICI s'effectue selon le paradigme du double choc. La première stimulation dite « conditionnante » est à 80% du RMT et la seconde dite « test » est à 120% du RMT. On mesure la SICI à 2 intervalles inter-stimuli (2 millisecondes et 4 millisecondes) afin de maximiser la reproductibilité des mesures. Pour chaque intervalle inter-stimulus, une série de 5 mesures consécutives est réalisée.

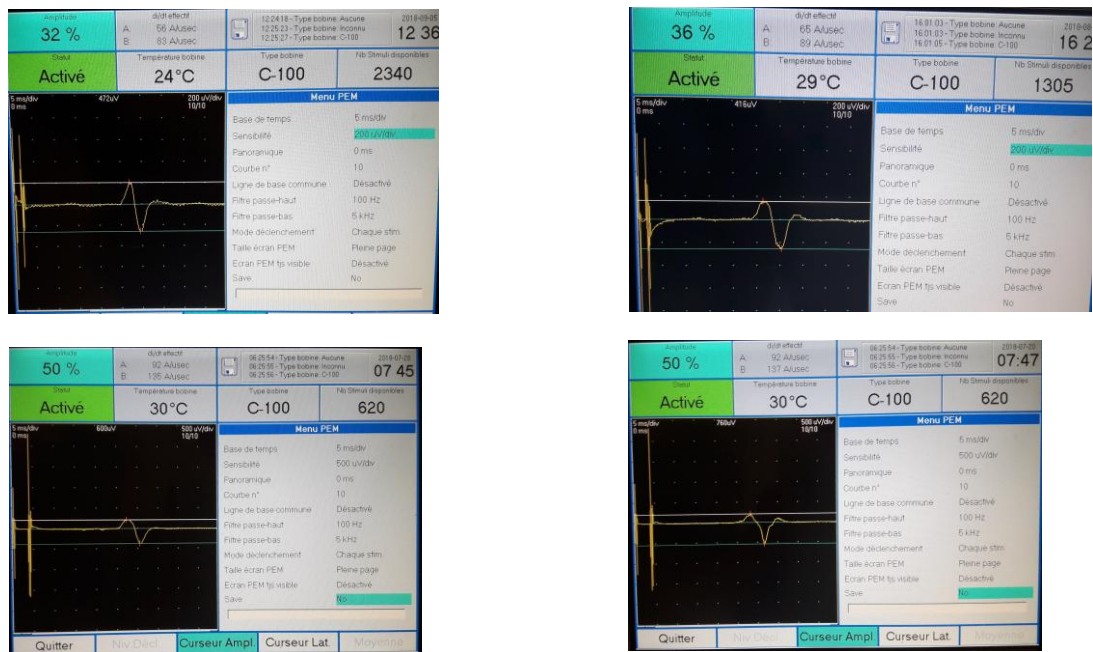


Figure 28 : Exemples de mesure de l'inhibition intra-corticale courte (SICI).

En haut SICI 2 ms et en bas SICI 4 ms.

La SICI est exprimée en en pourcentage de la mesure de *baseline* selon la formule suivante :

$$\frac{MEP \text{ ISI } 2 \text{ ou } 4 \text{ ms} - MEP \text{ Baseline}}{MEP \text{ (Baseline)}} \times 100$$

4) Détermination de l'inhibition intra-corticale longue (LICI)

La mesure de la LICI est également réalisée selon le paradigme du double choc. Les 2 stimulations (conditionnante et test) sont supra-liminaires, par convention à 120% du RMT. Comme pour la SICI, on mesure la LICI à 2 intervalles inter-stimuli (10 millisecondes et 15 millisecondes) pour optimiser la reproductibilité des mesures. Pour chaque intervalle inter-stimulus, une série de 5 mesures consécutives est réalisée.

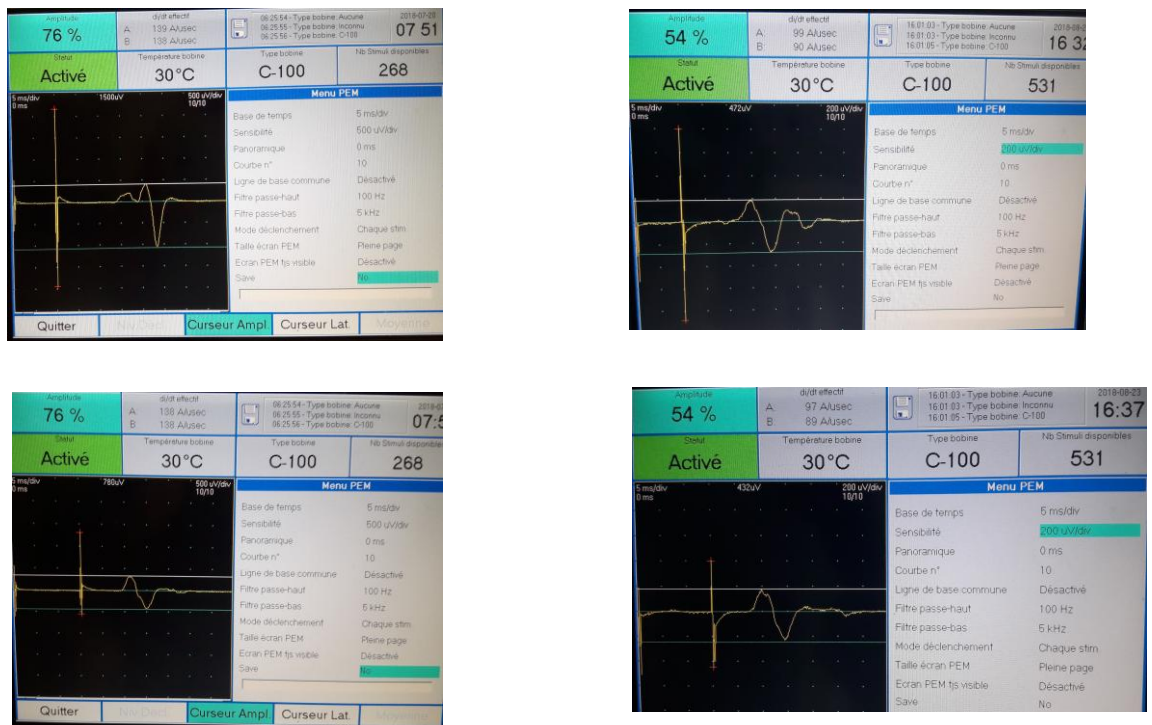


Figure 29 : Exemples de mesure de l'inhibition intra-corticale longue (LICI).

En haut LICI 10 ms et en bas LICI 15 ms.

La LICI est exprimée en en pourcentage de la mesure de *baseline* selon la formule suivante :

$$\frac{MEP \text{ ISI } 10 \text{ ou } 15 \text{ ms} - MEP \text{ Baseline}}{MEP \text{ (Baseline)}} \times 100$$

5) Détermination de la facilitation intra-corticale (ICF)

La mesure de l'ICF s'effectue en double choc. La stimulation conditionnante est à 80% du RMT et la stimulation test est à 120% du RMT. On utilise à nouveau 2 intervalles inter-stimuli (10 millisecondes et 15 millisecondes). Pour chaque intervalle inter-stimulus, une série de 5 mesures consécutives est réalisée.

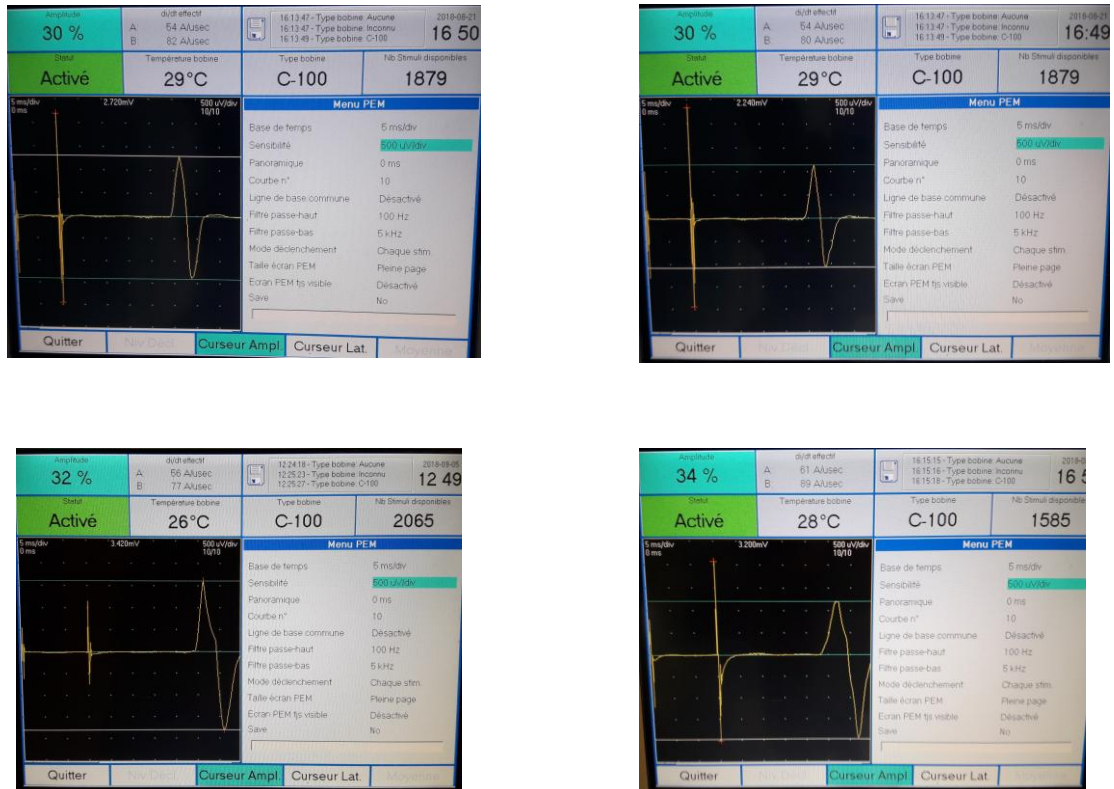


Figure 30 : Exemples de mesure de la facilitation intra-corticale (ICF).

En haut ICF 10 ms et en bas ICF 15 ms.

L'ICF est exprimée en en pourcentage de la mesure de *baseline* selon la formule suivante :

$$\frac{MEP_{ISI\ 10\ ou\ 15\ ms} - MEP_{Baseline}}{MEP_{Baseline}} \times 100$$

6) Détermination de la période de silence cortical (CSP)

La CSP correspond à l'extinction de l'activité EMG d'un muscle contracté volontairement suite à une impulsion TMS. Il est donc demandé au sujet de serrer un cube avec la pince pouce-index à environ 50% de sa force maximale. Après 5 secondes, on délivre une stimulation supra-liminaire à 120 du RMT. On réalise ainsi une série de 5 mesures consécutives.

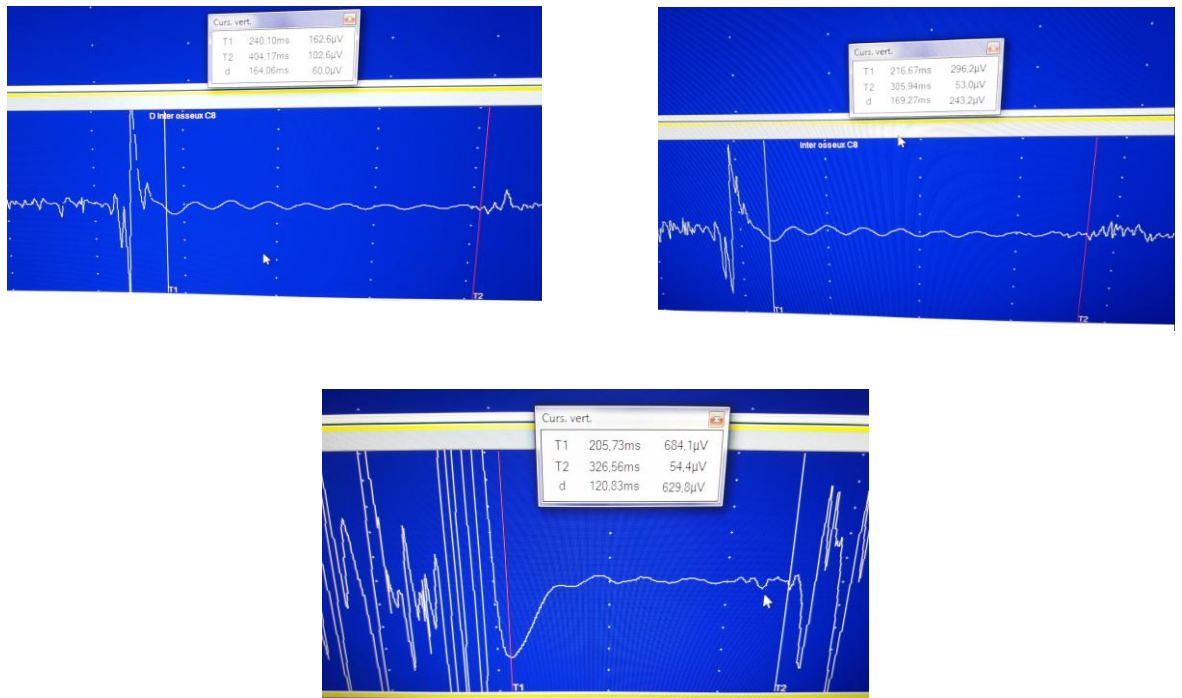


Figure 31 : Exemples de mesure de la période de silence cortical (CSP).

La mesure de la CSP s'effectue de manière visuelle sur l'écran du moniteur : une première borne de temps (T1) est placée au niveau du point de suppression de l'activité EMG et une seconde borne de temps (T2) est positionnée en regard du point de reprise de l'activité EMG. Le logiciel (Synergy®) calcule automatiquement la différence de temps (Δ temps) entre T1 et T2 qui correspond donc à la CSP.

Le calendrier de l'étude EXCIPSY est le suivant :

- Durée de la période d'inclusion : 24 mois.
- Durée de participation de chaque patient : 28 à 60 jours.
- Durée totale de la recherche : 25 à 26 mois.

Visite de pré-inclusion (V0)

- La visite de pré-inclusion correspond à une consultation de suivi classique avec le médecin référent du patient. Les médecins informent le patient de la recherche en cours et lui expliquent l'objectif de la recherche, la méthodologie, le bénéfice attendu et les risques.
- Si le patient accepte de participer à la recherche, un rendez-vous est pris dans les 72 heures avec le médecin investigateur pour la visite d'inclusion, à l'unité START au CH du Rouvray.
- Le délai de 72 heures a été fixé pour ne pas retarder la prise en charge du patient et l'instauration d'un traitement. Après cette information, le patient dispose donc d'un temps de réflexion.

Visite d'inclusion (V1, dans les 72 heures)

- La visite est assurée par l'un des médecins investigateurs à l'unité START au CH du Rouvray. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient.
- L'investigateur informe à nouveau le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles, les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre de la recherche et remet un exemplaire de la note d'information et du consentement au patient.
- Il est de la responsabilité de l'investigateur de vérifier les critères d'éligibilité du patient avant la signature du consentement par le patient. Si le patient donne son accord de participation, le patient et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms, datent et signent le formulaire de consentement. Une copie de ce document est remise au patient et l'original est conservé par l'investigateur.
- Une fois le consentement signé, des mesures TMS de référence (pré-traitement) seront effectuées (en particulier la période de silence cortical). Puis le patient se verra prescrire le traitement par citalopram selon le schéma suivant :
 - Instauration du traitement à la dose de 20 mg/jour.
 - A J14, si les patients répondent d'au moins 20% : poursuite à 20 mg/jour.
 - A J14, si les patients ne répondent pas d'au moins 20% : augmentation du traitement à 40 mg/jour.
- Les patients n'ayant pas répondu d'au moins 50% sur l'échelle de Hamilton à J28 sortent de l'étude et changeront de traitement.
- Les patients qui auront répondu de plus de 50% à la Hamilton à J28 poursuivront le traitement à même dose et seront réévalués à J60.

Visites de suivi : V2 (J3), V3 (J7), V4 (J14) à V5 (J28)

- Examen clinique avant chaque séance de TMS.
- Mesure des paramètres de neuroexcitabilité (RMT, MEP, CSP, ICI et ICF) sous traitement antidépresseur.
- Score à l'échelle HAMD-21 pour évaluer la sévérité et l'évolution de l'épisode dépressif.
- Score à l'échelle UKU adaptée au traitement antidépresseur pour recenser les éventuels effets secondaires.
- Score au questionnaire de Morisky pour apprécier l'adhésion au traitement.

Visites de fin de suivi V6 (J60)

Pour les patients ayant répondu de plus de 50% à la HAMD-21 à V5 (J28), les patients poursuivront le citalopram au même dosage et seront réévalués à J60 :

- Examen clinique.
- Mesure des paramètres de neuroexcitabilité (RMT, MEP, CSP, ICI et ICF) sous traitement antidépresseur.

- Score à l'échelle HAMD-21 pour évaluer la sévérité et l'évolution de l'épisode dépressif.
- Score à l'échelle UKU adaptée au traitement antidépresseur pour recenser les éventuels effets secondaires.
- Score au questionnaire de Morisky pour apprécier l'adhésion au traitement.

	Pré-inclusion V0	Inclusion V1 (dans les 72h)	Visites V2 à V5 (J3, J7, J14 et J28)	Visite V6 (J60, pour les patients ayant répondu de plus de 50% à J28)
Information du patient	✓			
Signature du consentement		✓		
Données socio-démographiques	✓			
Critères diagnostiques DSM 5	✓			
Examen clinique ¹		✓	✓	✓
Test de grossesse urinaire		✓		
HAMD-21	✓		✓	✓
UKU			✓	✓
Morisky			✓	✓
TMS (30 min pour chaque séance)		RMT, MEP, CSP, ICI, ICF	RMT, MEP, CSP, ICI, ICF	RMT, MEP, CSP, ICI, ICF

Tableau 11 : Récapitulatif du suivi du patient dans l'étude EXCIPSY.

¹ Examen clinique : constantes, précision des traitements, plaintes somatiques.

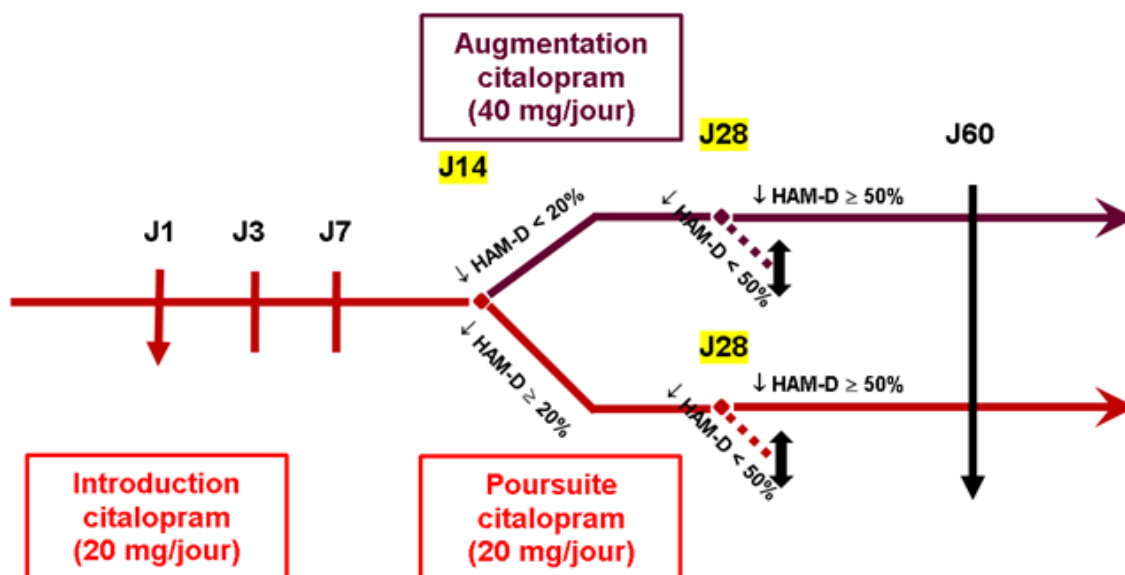


Figure 32 : Schéma de l'étude EXCIPSY.

↕ = sortie d'étude.

3.6 Dispositif de recherche

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) à visée exploratoire est réalisée à l'aide d'un neurostimulateur « MagPro X100 » de MagVenture®. L'appareil se présente sous la forme d'une bobine électromagnétique circulaire orientée au niveau du vertex (repère Cz selon le système EEG international 10-20), en position para-sagittale droite. Le dispositif est complété par une électrode non invasive de recueil musculaire placée au niveau du muscle de la main premier interosseux dorsal gauche. L'installation du matériel est rapide et permet de garantir au patient une position confortable dans un fauteuil avec appui-tête. Cet appareil a été acquis par le Centre Hospitalier du Rouvray avec l'aide de la Fondation Charles Nicolle. Il est installé dans une salle dédiée à la neurostimulation dans l'unité START au CH du Rouvray.

Le « MagPro X100 » permet de délivrer des stimulations magnétiques selon les caractéristiques choisies pour l'étude :

- Choc cortical unique : pour la mesure du seuil moteur de repos (RMT), du potentiel évoqué moteur (MEP) et de la période de silence cortical (CSP).
- Double choc : pour la mesure de l'inhibition intra-corticale (ICI) et de la facilitation intra-corticale (ICF).
- Pour le paradigme en double choc : intervalles inter-stimuli allant de 1 à 20 millisecondes, réglage en intensité des stimuli infra-liminaire (80% du seuil moteur de repos) et supra-liminaire (120% du seuil moteur de repos).
- Durée de la procédure : 30 minutes.
- Nombre de séances de mesure : 5 à 6.

3.7 Accord administratif

Cette recherche a obtenu un avis favorable auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de-France IV le 19/04/2018 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) le 07/05/2018.

3.8 Financement de l'étude

Une partie de l'étude a été financée grâce à la Fondation Pierre Deniker pour la recherche médicale dont le but est de soutenir et de promouvoir la recherche et l'innovation en santé mentale. Elle a été créée en 2007 par les Professeurs de Psychiatrie Henri Lôo et Jean-Pierre Olié. Son siège se situe au 36 Avenue Raymond Poincaré, 75016 Paris.

3.9 Analyse statistique

Etude EXCIPSY

Description des méthodes statistiques

- Les caractéristiques des patients seront décrites globalement pour tous les patients inclus en utilisant les paramètres suivants : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et valeurs extrêmes pour les caractéristiques de nature quantitative ; fréquence et fréquence cumulée (si pertinent) pour les caractéristiques qualitatives.
- Concernant le critère de jugement principal, c'est-à-dire la comparaison des variations du CSP entre J1 et J28 entre les réponders et non-réponders au citalopram, les analyses suivantes seront conduites : la moyenne et la médiane de ce critère seront estimées ainsi que l'écart-type. L'existence d'une différence entre J1 et J28 sera évaluée par le test non paramétrique de Mann-Whitney.
- En ce qui concerne les critères secondaires (variations relatives des autres paramètres de neuroexcitabilité corticale et variations absolues de ces autres paramètres), les mêmes analyses seront effectuées.

Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche

- Il s'agit d'une étude pilote qui nécessite peu de patients. A notre connaissance, aucune étude n'a mesuré la variation des marqueurs de neuroexcitabilité entre les patients réponders ou non-réponders à un traitement par ISRS, le citalopram.
- Dans l'étude de Robol et al. (2004) sur l'influence de la prise de citalopram sur les marqueurs de neuroexcitabilité, les auteurs retrouvent une différence de 20 ± 11 ms entre le CSP avant et après prise de citalopram (à 2,5 heures après). Nous pouvons faire l'hypothèse que cet effet persiste sur des temps plus longs et que cette diminution de l'excitabilité corticale soit un marqueur de la réponse au traitement.

- Dans ce cas, en considérant un risque alpha de 0.05 et une puissance de 0.9, dans le cadre d'un test unilatéral, il faudrait 6 patients par groupe pour montrer cette différence.
- De plus, nous estimons qu'au cours d'un suivi pour dépression, seuls 50% des patients répondent d'au moins 50% à J28 et que nous pouvons compter 30% de perdus de vue. Nous prévoyons donc d'inclure 22 patients sur une période de 24 mois pour avoir le nombre suffisant de patients à analyser.

Degré de signification prévu : Le seuil habituel de significativité de 0.05 sera retenu pour les tests statistiques réalisés.

Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides : Pour d'éventuels patients sans mesure de la variation de la période de silence cortical, le critère principal de jugement ne sera pas disponible. Pour ces patients éventuels, on considèrera que la variation de la mesure de la période de silence cortical est nulle pour l'analyse principale. Une analyse de sensibilité sera effectuée en excluant ces patients.

Choix des personnes à inclure dans les analyses : Seuls les patients qui auront effectué au moins la moitié des mesures (3 séances de TMS) seront pris en compte dans l'analyse.

Modalités de remplacement/sorties prématurées : Une procédure de remplacement est prévue afin de conserver le nombre de patients prévu initialement dans l'étude. Cette procédure est prévue dans le cas d'un arrêt du traitement antidépresseur pour mauvaise tolérance pendant l'étude ou de la réalisation de moins de la moitié des séances de TMS.

Etude sur la mise au point des mesures

Description de l'étude sur la mise au point des mesures

- Au préalable de l'étude EXCIPSY, des séances de mise au point des mesures TMS ont été réalisées auprès de membres volontaires de l'équipe médicale ou paramédicale du pôle universitaire de Psychiatrie adulte du CH du Rouvray. Le but de ces mesures était de vérifier la fiabilité et la reproductibilité des mesures au cours de 2 séances (V1 et V2, espacées de 7 à 21 jours selon les sujets).

Description des méthodes statistiques

- *Traitement des données de neuroexcitabilité*
 - Deux méthodes de traitement des données ont été utilisées pour exploiter les informations recueillies lors des séances de mise en place de l'étude EXCIPSY.

- La méthode par moyennage des mesures : elle consiste, pour chaque paramètre de neuroexcitabilité (MEP, SICI, LICI, ICF et CSP), à calculer la moyenne sur les 5 mesures consécutives réalisées pendant les séances de TMS.
 - La méthode par homogénéisation des mesures : elle implique dans un premier temps, pour chaque paramètre de neuroexcitabilité (MEP, SICI, LICI, ICF et CSP), d'exclure la valeur la plus basse et la valeur la plus haute afin d'uniformiser les résultats. On effectue ensuite une moyenne sur les 3 mesures restantes.
 - Ces 2 méthodes sont décrites dans la littérature (183). Nous avons choisi d'exploiter les données des séances de mise en place selon ces 2 modèles et de vérifier leur concordance.
- **Analyse statistique**
- L'analyse statistique de concernant la mise en place de l'étude porte sur 5 sujets, à l'origine de 82 valeurs chacun sur l'ensemble des 2 séances de mesure.
 - En raison du faible nombre de sujets, on ne peut exclure que la distribution des données n'obéisse pas à la loi normale. Ainsi, nous avons calculé :
 - 1) *des mesures de dispersion* (médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartiles, étendue, moyenne) pour chaque paramètre de neuroexcitabilité ;
 - 2) des tests statistiques non paramétriques, un *test des rangs signés de Wilcoxon* (qui vérifie la cohérence des mesures TMS à différents temps chez un même sujet) et une *corrélation de Spearman* (qui évalue la fidélité test-retest, c'est-à-dire la reproductibilité des mesures au cours du temps).

4. Résultats : mise en place de l'étude

4.1 Population de l'étude

Nous avons pu effectuer des mesures sur 5 sujets volontaires, toutes réalisées par un seul et même examinateur. Aucun des sujets ne présentait de contre-indication à la TMS. Aucun traitement médicamenteux ne leur a été prescrit. L'ensemble des résultats recueillis sont strictement anonymes et ne feront l'objet d'aucune publication. Il s'agit uniquement de séances préparatoires afin d'optimiser les procédures de recueil des paramètres TMS.

Les principales caractéristiques de ces sujets sont résumées ci-après.

Caractéristiques	Population		
	Moyenne (+/- écart type)	Médiane	Etendue
Age (ans)	30 +/- 8	27	22 - 45
Sexe	Homme	Femme	
	N = 2 (40%)	N = 3 (60%)	
Latéralité	Droitier	Gaucher	
	N = 5 (100%)	N = 0 (0%)	
Statut marital	En couple	Célibataire	
	N = 3 (60%)	N = 2 (40%)	
Tabagisme	Oui	Non	
	N = 4 (80%)	N = 1 (20%)	
Consommation de café	Oui	Non	
	N = 4 (80%)	N = 1 (20%)	

Tableau 12 : Caractéristiques socio-démographiques des sujets ayant participé aux séances de mise en place de l'étude EXCIPSY.

A propos des caractéristiques socio-démographiques des sujets, l'effectif se composait de 3 femmes et de 2 hommes. L'âge médian de l'échantillon était de 27 ans et se rapprochait de la moyenne (30 ans). 4 sujets étaient fumeurs (dont 2 hommes et 2 femmes) et 4 avaient une consommation régulière de caféine (dont 1 homme et 3 femmes). Pour conclure, l'ensemble des sujets étaient droitiers.

4.2 Paramètres de neuroexcitabilité

Généralités

Les valeurs des paramètres sont représentées à l'aide d'un code couleur. La même couleur est conservée pour chaque sujet tout au long de la description des résultats.

A noter que le RMT est exprimé en pourcentage (%) et la CSP en millisecondes (ms) tandis que le MEP, la SICI (2 et 4 ms), la LICI (10 et 15 ms) et l'ICF (10 et 15 ms) sont exprimés en millivolts (mV).

Valeurs brutes des paramètres de neuroexcitabilité

Les valeurs brutes obtenues pour chaque paramètre de neuroexcitabilité sont disponibles dans l'Annexe 6.

Le critère de jugement principal : la période de silence cortical (CSP)

Pour la comparaison des CSP, on utilise la moyenne calculée sur 5 mesures chez chacun des sujets.

Pour la CSP à la 1^{ère} séance de mesure (V1), la valeur médiane est de 118,14 ms avec une étendue de 75,64 ms.

Pour la CSP à la 2^{ème} séance (V2), la valeur médiane est de 125,04 mV avec une étendue de 28,78 ms.

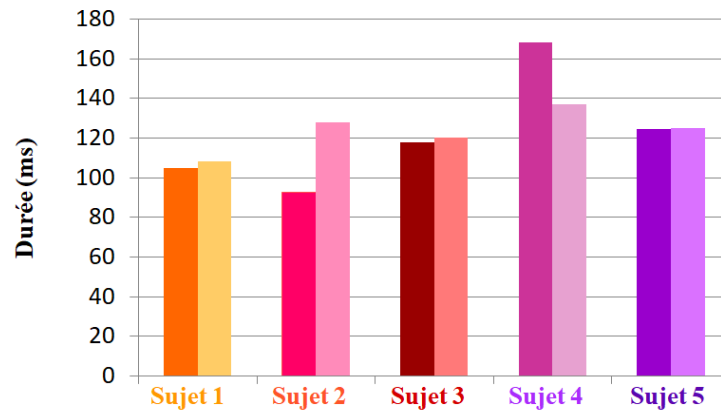


Figure 33 : Histogramme des valeurs moyennes de la CSP pour chaque sujet (respectivement à V1 et V2).

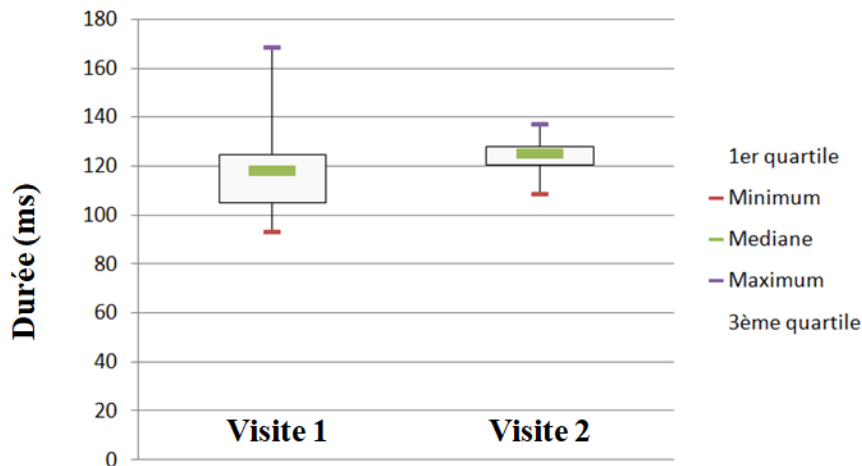


Figure 34 : Digramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs moyennes de la CSP en fonction de la visite.

V1 : médiane = 118,14 mV ; premier quartile = 104,8 ms ; troisième quartile = 124,52 ms ; moyenne = 121,79 ms.

V2 : médiane = 125,04 ms ; premier quartile = 120,52 ms ; troisième quartile = 128,14 ms ; moyenne = 123,87 mV.

Les critères de jugement secondaires : RMT, MEP (baseline), SICI, LICI et ICF

RMT

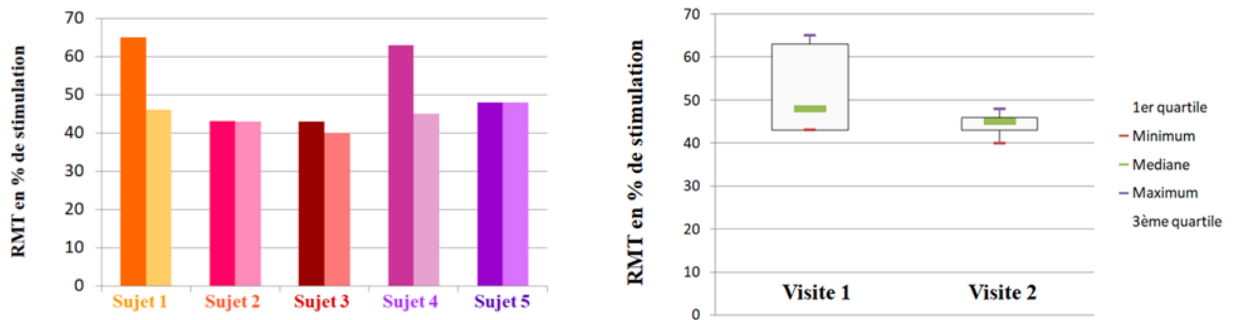


Figure 35 : Histogramme des valeurs de RMT pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs du RMT en fonction de la visite (à droite).

MEP (baseline)

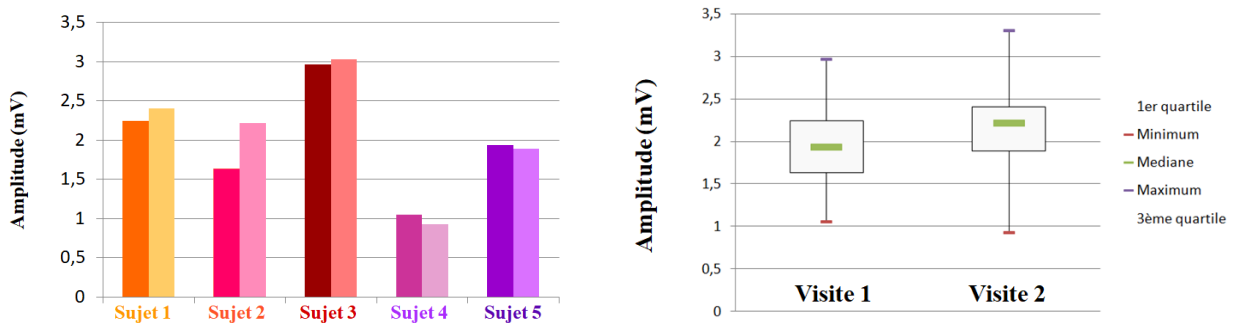


Figure 36 : Histogramme des valeurs du MEP pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs du MEP en fonction de la visite (à droite).

SICI à 2 ms (SICI-2)

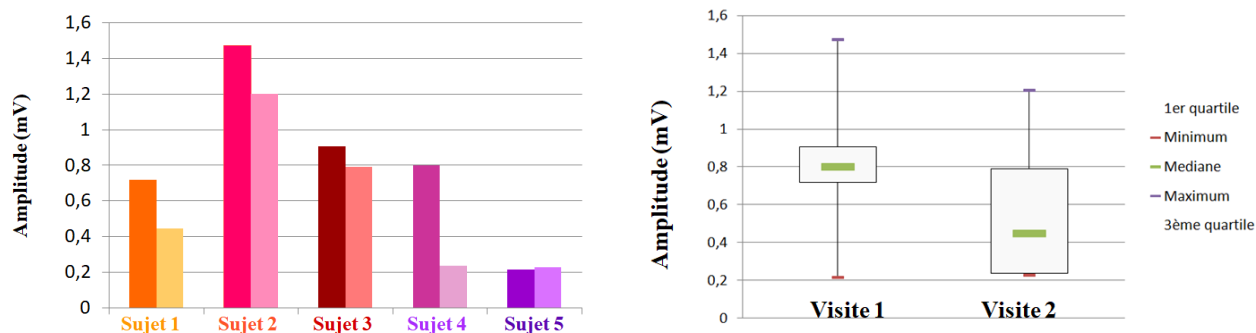


Figure 37 : Histogramme des valeurs de la SICI-2 pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs de la SICI-2 en fonction de la visite (à droite).

SICI à 4 ms (SICI-4)

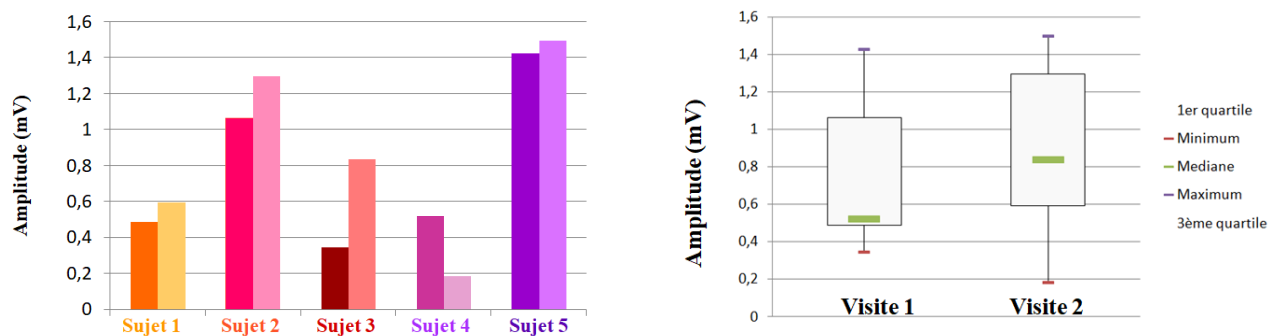


Figure 38 : Histogramme des valeurs de la SICI-4 pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs de la SICI-4 en fonction de la visite (à droite).

LICI à 10 ms (LICI-10)

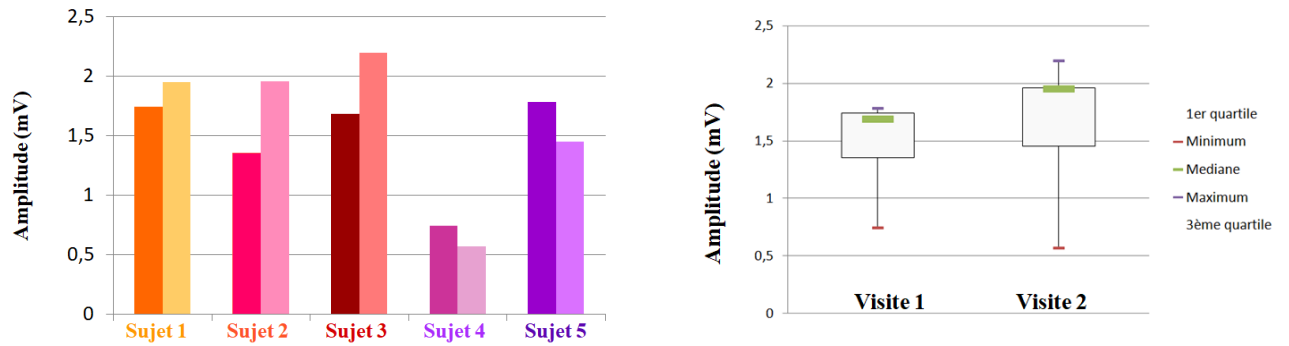


Figure 39 : Histogramme des valeurs de la LICI-10 pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs de la LICI-10 en fonction de la visite (à droite).

LICI à 15 ms (LICI-15)

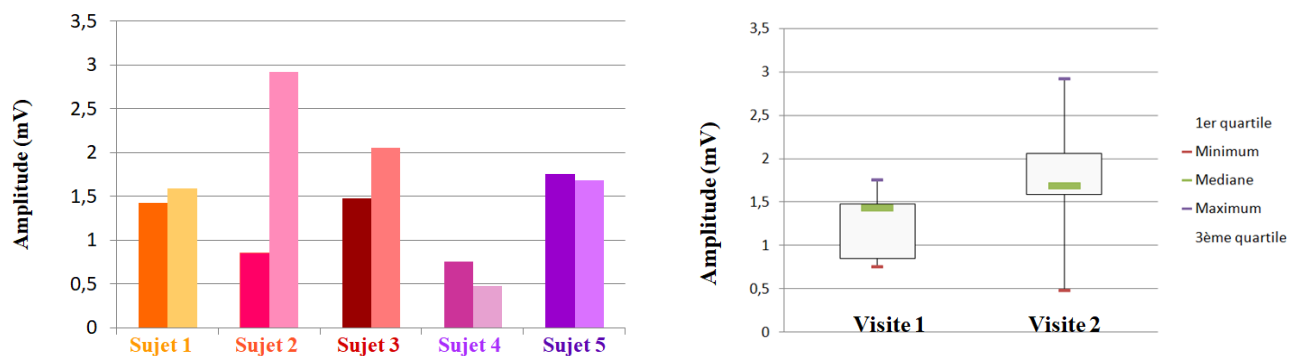


Figure 40 : Histogramme des valeurs de la LICI-15 pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs de la LICI-15 en fonction de la visite (à droite).

ICF à 10 ms (ICF-10)

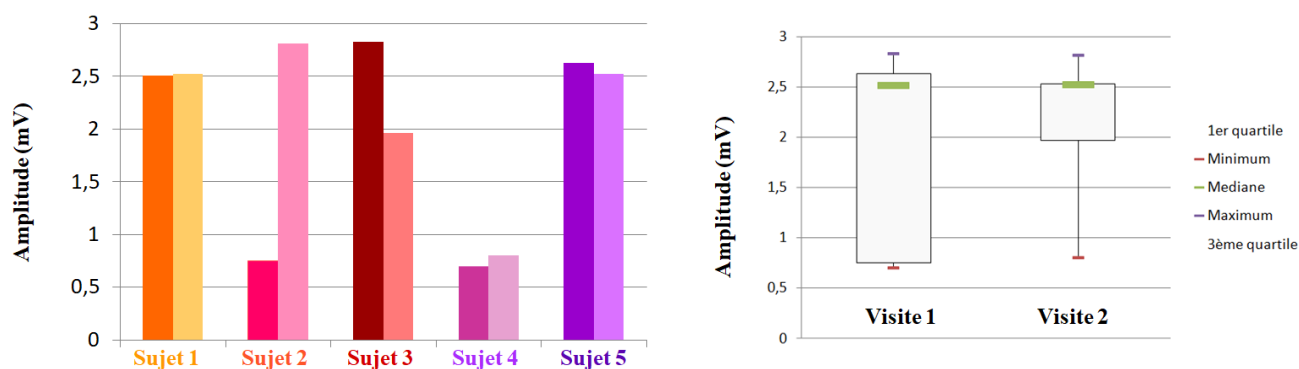


Figure 41 : Histogramme des valeurs de l'ICF-10 pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs de l'ICF-10 en fonction de la visite (à droite).

ICF à 15 ms (ICF-15)

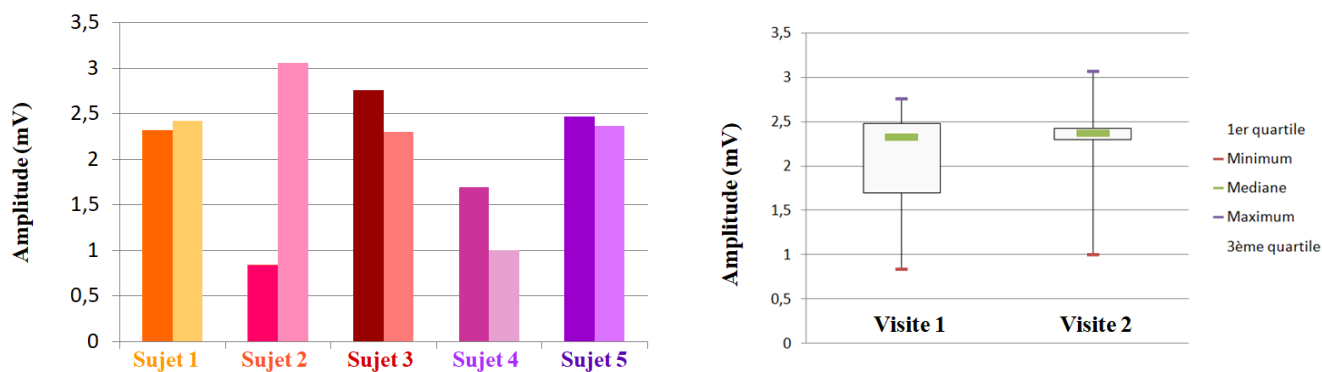


Figure 42 : Histogramme des valeurs de l'ICF-15 pour chaque sujet respectivement à V1 et V2 (à gauche) et diagramme en boîtes à moustache des distributions des valeurs de l'ICF-15 en fonction de la visite (à droite).

Dispersion des mesures

A l'échelle **intra-individuelle**, on observe une certaine dispersion des mesures entre les 2 séances (V1 et V2), en particulier concernant les paramètres double-choc SICI-4 ms (sujets 3 et 4), LICI-15 ms (sujet 2), ICF-10 ms (sujet 2) et ICF-15 ms (sujet 2).

A l'échelle **inter-individuelle**, on constate une dispersion encore plus manifeste des mesures, ce qui était attendu (cf partie Discussion). Ce phénomène concerne l'ensemble des paramètres de neuroexcitabilité mais est plus marqué pour le double choc, schématiquement avec des valeurs pouvant varier du simple au triple entre les sujets.

- SICI-2 ms : le sujet 2 a en moyenne des valeurs en moyenne 5 fois plus élevées que celles du sujet 5.
- SICI-4 ms : le sujet 5 a des valeurs en moyenne 3 fois plus élevées que celles du sujet 4.
- LICI-10 ms, LICI-15 et ICF-10 : tous les sujets ont en moyenne des valeurs 3 fois plus élevées que le sujet 4.
- ICF-15 ms : tous les sujets ont en moyenne des valeurs 2 fois plus élevées que le sujet 4.

Comme nous l'avons vu, nous ne pouvons pas nous contenter de décrire nos résultats uniquement sous l'angle de la dispersion des valeurs. En effet, il nous a paru indispensable de vérifier chez chaque sujet la cohérence de ces mesures entre les 2 séances (V1 et V2) ainsi que leur reproductibilité au cours du temps.

Cohérence des mesures

Pour chaque sujet, nous avons vérifié la cohérence intra-individuelle des mesures TMS d'une séance (V1) à l'autre (V2) en appliquant les 2 modèles de traitement des données précédemment cités (moyennage et homogénéisation des mesures).

La méthode par moyennage des mesures

Nous avons donc effectué, pour chaque paramètre TMS (MEP, SICI 2 et 4 ms, LICI 10 et 15 ms, ICF 10 et 15 ms et CSP), la moyenne des 5 mesures par séance.

Pour chacun des sujets, nous avons ensuite comparé chaque moyenne de la séance V1 à son homologue de la séance V2 par le biais d'un test des rangs signés de Wilcoxon.

L'Annexe 7 résume les résultats de cette analyse statistique. Le petit p est systématiquement supérieur à 0.05 ce qui signifie qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative de la valeur moyenne des mesures entre les 2 séances et signe donc une cohérence satisfaisante de nos mesures.

La méthode par homogénéisation des mesures

Nous avons également réalisé, pour chaque paramètre TMS (MEP, SICI 2 et 4 ms, LICI 10 et 15 ms, ICF 10 et 15 ms et CSP), une homogénéisation en excluant la

valeur la plus haute et la plus basse pour chaque mesure. Nous avons ensuite calculé une moyenne sur les 3 mesures restantes, considérées comme les plus homogènes.

De même que pour le précédent modèle, nous avons comparé les moyennes de chaque séance via un test des rangs signés de Wilcoxon.

L'Annexe 8 synthétise les résultats de ce test. Comme pour le modèle par moyennage, le petit p est systématiquement supérieur à 0.05 ce qui signifie qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative de la valeur moyenne des mesures entre les 2 séances. Ceci confirme la cohérence intra-sujet des mesures TMS chez des volontaires sains dont l'excitabilité corticale est considérée comme relativement stable au cours de 2 mesures rapprochées.

Stabilité des mesures (fidélité test-retest)

Pour évaluer la fidélité test-retest, c'est-à-dire le degré de reproductibilité des mesures TMS à 2 temps (test puis retest), nous avons calculé une corrélation de Spearman. La proportion de variance partagée entre les scores au test et au retest représente la variance du score vrai, alors que la proportion de variance non-partagée sera attribuable à l'erreur de mesure. Le coefficient de corrélation de Spearman (ρ) représente donc la corrélation entre les résultats obtenus aux 2 passations. Ainsi, plus le coefficient de corrélation test-retest est élevé, plus l'instrument a une bonne fidélité et donnera des résultats constants. Selon certains auteurs, la stabilité test-retest serait un meilleur indicateur de la qualité métrique d'un instrument que ne le sont les autres indices de fidélité (216).

L'Annexe 9 récapitule les résultats de ce test. Il retrouve que seuls les paramètres MEP et SICI-2 ont des mesures test-retest corrélées. Ces 2 paramètres ont une excellente fidélité car leur ρ est de 0.9 avec un petit p associé de 0.037 (significativité statistique). Le critère de jugement principal, la période de silence cortical (CSP), a un coefficient de Spearman relativement faible ($\rho = 0.400$) et n'atteignant pas le seuil de significativité statistique ($p = 0.505$). Nous reviendrons dans la partie Discussion sur la manière d'interpréter l'absence de corrélation retrouvée pour la majorité des paramètres de neuroexcitabilité.

Tolérance des sujets

Conformément aux données de la littérature précédemment décrites, nous n'avons pas constatés d'effet indésirable grave pendant ou après les séances de TMS. Sur les 5 sujets, 2 ont rapporté des céphalées transitoires et d'intensité faible, cédant sous antalgiques simples. Il s'agissait de sujets présentant une maladie migraineuse connue et donc potentiellement plus vulnérables à ce type d'effet secondaire.

Ceci confirme l'excellente tolérance de la TMS à visée exploratoire qui pourra donc être utilisée de manière itérative et rapprochée (J1, J3, J7, J14, J28 et +/- J60) dans le cadre de l'étude EXCIPSY sur population clinique.

IV. DISCUSSION

1. Méthodologie de l'étude EXCIPSY

1.1 Cible de stimulation : le cortex moteur primaire ?

Que mesure-t-on ?

Comme nous l'avons vu au Chapitre I, le trouble dépressif caractérisé est associé à un déséquilibre de la balance glutamate/GABA mais les structures cérébrales impliqués sont frontales (CPFDL) et limbiques.

A notre connaissance, aucune étude n'a mis en évidence de déficit de la neurotransmission glutamatergique ou GABAergique au sein du cortex moteur. Il est donc légitime de se questionner sur la pertinence de mesurer l'excitabilité corticale via une stimulation TMS du cortex moteur. Doit-on considérer que, dans la dépression, le déséquilibre glutamate/GABA est généralisé à toutes les régions cérébrales ? L'étude de Greenhouse et al. (2016) répond par la négative à cette question puisqu'elle retrouve des concentrations en GABA hétérogènes à travers le cortex cérébral (217). Ces résultats plaident en faveur d'anomalies régionales du ratio glutamate/GABA et non un dysfonctionnement généralisé au cortex. L'ensemble de ces données interroge donc de manière fondamentale sur le bien-fondé des mesures de l'excitabilité corticale du cortex moteur dans les troubles de l'humeur. D'autres études devront éclaircir ce point à l'avenir.

Quand doit-on mesurer ?

L'immense majorité des études pharmaco-TMS disponibles dans la littérature scientifique évalue seulement les effets *aigus* des psychotropes sur l'excitabilité corticale.

Ainsi, l'étude de Robol et al. retrouve qu'une prise unique de 30 mg de citalopram provoque à + 2,5 heures un allongement significatif de la période de silence cortical (20 ± 11 ms) et une augmentation de l'inhibition intra-corticale (ICI) (210). Malheureusement, elle ne propose pas d'étudier les effets d'une prise répétée et continue de citalopram sur l'excitabilité corticale mesurée à des temps ultérieurs (jours, semaines, mois).

Parallèlement, l'étude KETADEP (212) qui a comparé les effets d'une bithérapie (kétamine + venlafaxine) versus une monothérapie (placebo + venlafaxine) antidépressive sur l'excitabilité corticale n'a pas retrouvé de différences significatives. Parmi les hypothèses expliquant cette absence de résultat, les auteurs évoquent la nécessité de mesurer les paramètres de neuroexcitabilité lors du pic d'activité enzymatique de la kétamine, soit 24 heures après l'injection.

En réalité, cette problématique autour du *timing* optimal pour la mesure des paramètres de neuroexcitabilité sous traitement reste actuellement irrésolue. L'étude EXCIPSY devrait permettre de répondre en partie à cette question et a prévu une première mesure de l'excitabilité corticale sous citalopram dans les 72 heures après la première prise du médicament (pic d'activité) afin de ne pas méconnaître des effets aigus du citalopram, notamment sur la CSP et la SICI, qui pourraient être prédictifs de la réponse à long terme.

1.2 Quel hémisphère doit-on stimuler ?

Dans l'étude EXCIPSY, nous avons choisi de stimuler le **cortex moteur primaire de l'hémisphère cérébral droit** et de surseoir aux problématiques de latéralité des sujets. En effet, d'après la littérature scientifique la latéralité semble appartenir à un spectre davantage qu'à une variable dichotomique (218) ce qui rend sa détermination extrêmement complexe bien qu'il existe des questionnaires de latéralité validés en langue française, comme l'inventaire d'Edimbourg (219).

D'autre part, l'intérêt de la mesure bi-hémisphérique des paramètres de neuroexcitabilité n'est pas consensuel au sein de la littérature puisque certains auteurs comme Lefaucheur et Maeda retrouvent une asymétrie inter-hémisphérique chez les sujets déprimés (en défaveur de l'hémisphère gauche) (183, 184) tandis que d'autres publications n'ont pas répliqué ces résultats (211). Par ailleurs, aucune étude ne signale de différence inter-hémisphérique chez les sujets sains.

Qu'elles soient réelles ou artéfactuelles, ces différences inter-hémisphériques chez les sujets déprimés ne semblent pas rattacher à la latéralité prédominante des sujets. Il semble donc que l'hypothèse la plus probable soit une asymétrie de la balance glutamate/GABA chez au moins une partie des sujets déprimés, indépendamment de la dominance hémisphérique (179).

Pour l'étude EXCIPSY, nous avons donc choisi de stimuler électivement le cortex moteur droit où il semble que les anomalies de neuroexcitabilité seront les plus manifestes. Ceci permet de diminuer le nombre de mesures par séance TMS et donc d'améliorer l'acceptabilité de la procédure tout en limitant les potentiels effets indésirables.

D'après les guides de bonne pratique pour la TMS à visée diagnostique (220), le site de stimulation optimal pour un recueil EMG au niveau des muscles intrinsèques de la main gauche est repéré par rapport au vertex (point Cz), en se déplaçant en position para-sagittale droite (soit + 5 cm en latéral droit et + 0 à 1 cm en avant de Cz). La direction du courant doit être antéro-postérieure et préférentiellement dans le sens horaire.

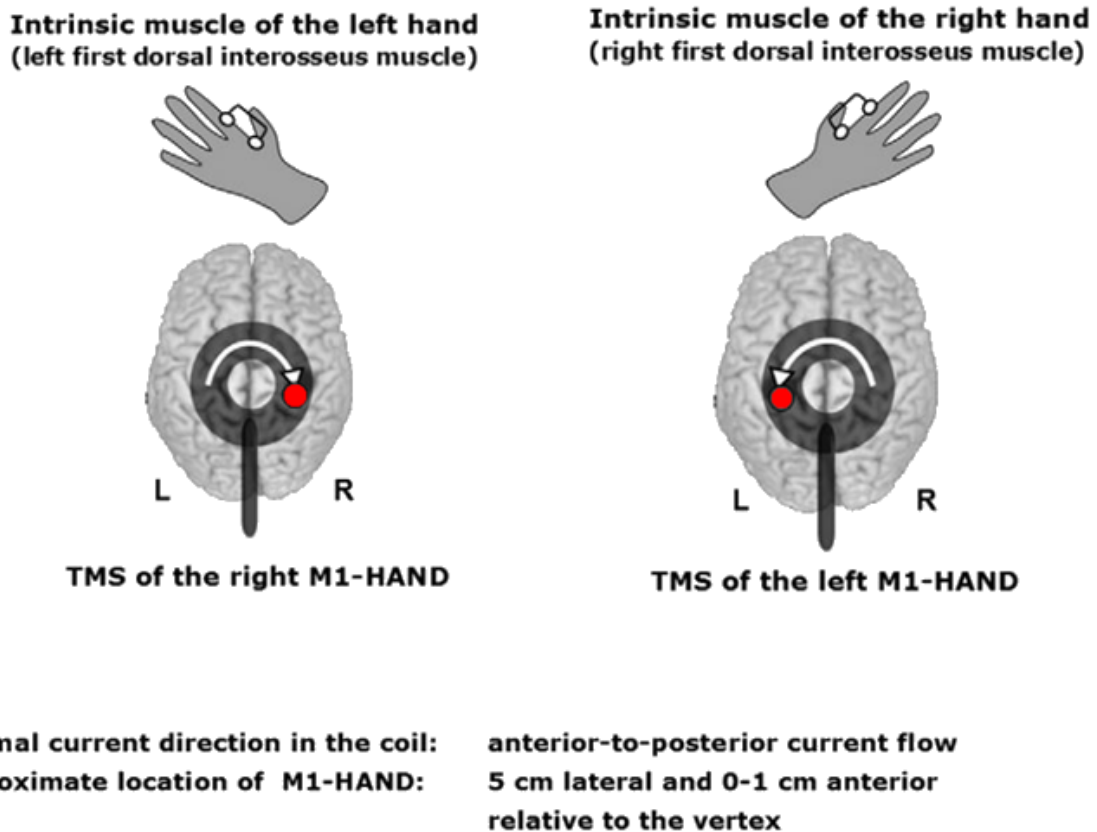


Figure 43 : Stimulation magnétique transcrânienne des muscles intrinsèques de la main par une bobine circulaire. Point rouge : point de stimulation optimale (*hot spot*) pour les muscles de la main (gauche ou droite). Pour stimuler sélectivement la main gauche, préférer un sens horaire du courant électrique. Pour la main droite, préférer le sens anti-horaire.

D'après Rossini et al. (2012).

1.3 Site de recueil EMG

Dans l'étude EXCIPSY, le site de recueil EMG est situé au niveau du **muscle premier interosseux dorsal de la main gauche**. D'autres sites de stimulation ont été envisagés, du plus conventionnel (muscle court abducteur du pouce) au plus original (muscle tibial antérieur), chacun présentant avantages et inconvénients :

- **Le muscle court abducteur du pouce** : il s'agit du site de recueil le plus étudié et donc sur lequel est basé l'étude de la morphologie des MEP et des paradigmes TMS simple et double choc. Il présente l'inconvénient d'être innervé par le nerf médian et donc d'être vulnérable aux canalopathies, en particulier au syndrome du canal carpien qui est relativement fréquent. Cette atteinte périphérique est susceptible de nuire à la qualité de l'enregistrement EMG.
- **Le muscle tibial antérieur** : il présente l'avantage théorique de surseoir définitivement aux problématiques de latéralité et de permettre un recueil EMG de

meilleure qualité (amplitude plus élevée des MEP). En pratique, il s'avère que nous sommes tout autant latéralisés au niveau des membres inférieurs (218) et que le recueil au niveau du tibia antérieur est plus inconfortable pour le patient et nécessite des intensités de stimulation supérieures par rapport aux muscles intrinsèques de la main.

- **Le muscle premier interosseux dorsal** : son innervation par un rameau profond du nerf ulnaire le prémunit de la plupart des syndromes canaux. De plus, il est facilement repérable via la pince pouce-index et permet une installation rapide et confortable. Il représente donc un compromis satisfaisant à la fois en termes de qualité des mesures et d'acceptabilité pour le patient.

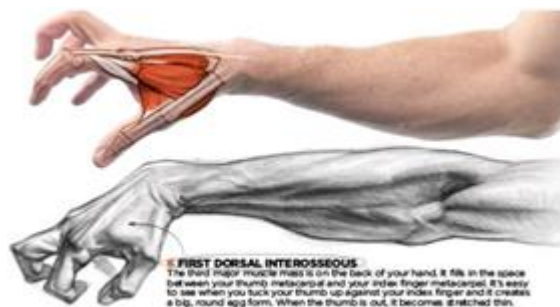


Figure 44 : Représentation schématique du muscle premier interosseux dorsal.

Par ailleurs, de nombreuses publications rapportent que les paramètres d'inhibition et de facilitation intra-corticale sont extrêmement similaires d'un groupe musculaire à l'autre (muscles intrinsèques de la main, muscles de la face, muscles des membres inférieurs), signant un mécanisme d'action commun à travers les différentes aires motrices du cortex (175, 221). Nous pouvons donc appliquer la grille de lecture TMS classique aux PEM enregistrés au niveau du muscle premier interosseux dorsal.

1.4 Bobine de TMS

Forme de la bobine

Pour l'étude EXCIPSY, nous avons choisi d'utiliser une bobine circulaire en raison de sa bonne capacité de pénétration corticale, de son ergonomie et de l'absence d'intérêt d'une stimulation très focale.

Type de courant

Nous avons choisi d'utiliser un courant biphasique pour nos mesures de neuroexcitabilité dans l'étude EXCIPSY car il permet d'utiliser une intensité de stimulation plus faible qu'un courant monophasique pour induire une réponse EMG équivalente.

Direction du courant

Dans le cadre de l'étude EXCIPSY, nous avons choisi de générer un courant antéro-postérieur, selon le modèle le plus classique.

1.5 Optimisation de la reproductibilité des mesures

Le repérage du site de stimulation par neuronavigation

De nombreux auteurs préconisent le recours à un système de neuronavigation pour optimiser le positionnement de la bobine de TMS en regard de la région d'intérêt (222).

Dans le cadre de la rTMS à visée thérapeutique, la région cible est le cortex préfrontal dorso-latéral gauche (CPF DL gauche) dont le repérage habituel obéit à une méthode anatomique et fonctionnelle (dite « standard »), initialement décrite par George (223). Elle consiste à repérer la zone motrice élective (« hot spot du cortex moteur ») du muscle court abducteur du pouce puis à identifier le CPF DL gauche qui se situe 5 cm en avant de ce point dans un plan para-sagittal.

Dans la TMS à visée diagnostique, la structure cible est le cortex moteur primaire, en particulier la région stimulant la contraction du muscle court abducteur du pouce ou du muscle premier interosseux dorsal. Des guides de recommandation dont celui de Rossini et al. (220) proposent des méthodes de repérage du cortex moteur mais celles-ci restent relativement « artisanales » et intuitivement imprécises. Plusieurs sources d'imprécision sont envisageables :

- les variations anatomiques inter-individuelles ne sont pas prises en compte, problème qui a déjà été soulevé par certains auteurs (224) ;
- le repositionnement de la bobine sur la cible varie d'une séance à l'autre et représente donc une source d'erreur supplémentaire (bien qu'elle puisse être partiellement limitée par le port d'un bonnet de repérage) ;
- le repérage de la cible par la méthode de Rossini et al. peut dépendre du clinicien qui la réalise.

En théorie, le recours à un système de neuronavigation couplé à la TMS permettrait de mieux repérer le cortex moteur. Réalisé à chaque séance, il réaliserait la fusion entre les images morphologiques provenant de l'IRM cérébrale et le repérage stéréotaxique en temps réel auprès du patient.

Déjà utilisée au CH du Rouvray dans le cadre de protocoles de recherche pour la rTMS à visée thérapeutique, cette technique ne fait pas l'objet d'un usage régulier en soins courants. *Son intérêt est de limiter la variabilité intra-individuelle.* Ses limites sont la nécessité de réaliser une IRM cérébrale spécifique (« spéciale neuronavigation ») et de complexifier la procédure pour le clinicien.

L'enregistrement standardisé des données

Lors des séances de mise en place de l'étude EXCIPSY, l'enregistrement des mesures de neuroexcitabilité s'est effectué de manière visuelle et à l'appréciation de l'examineur.

Or il existe aujourd'hui des systèmes standardisés d'acquisition des données TMS bien décrits dans la littérature, comme l'outil CortEXTool (225). Ses systèmes correspondent à des « boîtes à outils » informatiques, comportant différents logiciels de traitement des données et permettant par exemple d'extraire automatiquement l'amplitude des MEP (en V) et la durée des CSP (en ms).

Ces toolbox permettraient d'uniformiser les mesures effectuées et donc de réduire la variabilité inter et intra-individuelle. Elles constitueraient également un gain de temps précieux pour le stockage et le traitement en temps réel des données. Leurs contraintes sont la formation des cliniciens à leur maniement, leur coût d'acquisition et l'espace informatique nécessaire au stockage des données.

Le « brain state-dependency »

Les mesures de l'excitabilité corticale sont soumises à une grande variabilité intra- et inter-individuelle sous l'influence de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux mais aussi selon *l'état d'activité cérébrale instantanée* comme le soulignent des publications récentes dont celle de Ziemann et al. en 2017 (226).

Comme nous pouvons le constater en pratique clinique, le niveau de vigilance et d'activité mentale des patients est extrêmement variable, schématiquement de l'hypervigilance anxieuse à l'inertie psycho-motrice. Ces variations pourraient contribuer à la grande hétérogénéité intra- et inter-individuelle des MEP et ainsi artefacter des différences entre patients et sujets contrôles, voire entre répondeurs et non répondeurs à un traitement antidépresseur.

La prise en compte de ce paramètre appelé « brain state-dependency » pourrait permettre d'uniformiser l'état psychique des sujets pendant les mesures TMS. Certains auteurs proposent la réalisation d'une tâche cognitive standardisée pendant les mesures, d'autres préconisent le recours à un système de biofeedback par EEG-TMS (227).

Le principal risque de cette procédure est celui du phénomène de « lissage » (*smoothing*) des mesures TMS. En effet, si l'état psychique du sujet devenait excessivement « contrôlé », cela risquerait de masquer les effets, par exemple, d'un traitement antidépresseur sur les paramètres de neuroexcitabilité.

Le concept de « brain state-dependency » est relativement novateur et constitue un enjeu scientifique important pour la recherche expérimentale et clinique en TMS. Il vient pondérer la validité opérationnelle des mesures de neuroexcitabilité et questionne la nécessité scientifique de maintenir un état psychique « standardisé » des sujets soumis à la TMS.

2. Résultats sur la mise en place de l'étude EXCIPSY

2.1 Paramètres de neuroexcitabilité

Toutes les valeurs des CSP, des RMT et des MEP sont comparables aux données brutes accessibles dans la littérature (183, 211, 212). Dans l'ensemble, il en est de même pour les mesures de la SICI et de la LICI.

Seules certaines mesures de l'ICF donnent des résultats inattendus.

- **A la première séance de mesure (V1)** : les sujets 2, 3 et 4 présentent au moins une moyenne de l'ICF (à 10 et/ou 15 millisecondes) inférieure à la moyenne de la baseline (MEP). Le sujet 2 a la particularité de présenter une moyenne de l'ICF (à 10 et 15 ms) inférieure aux moyennes de la SICI et de la LICI, ce qui est tout à fait surprenant. Le sujet 4 présente une dissociation entre la valeur de l'ICF à 10 ms et celle à 15 ms, puisque cette dernière est bel et bien supérieure à la baseline.
- **A la seconde séance de mesure (V2)** : seuls les sujets 3 et 4 ont continué à présenter des valeurs moyennes de l'ICF inférieures à la baseline. Le sujet 3 a même des valeurs de l'ICF globalement plus faibles que la LICI, ce qui est à nouveau insolite. Comme pour la V1, le sujet 4 présente une dissociation entre la valeur de l'ICF à 10 ms et celle à 15 ms, cette dernière étant la seule au dessus de la baseline.

En raison de la faible taille de l'effectif, il est difficile d'apprécier si certaines valeurs mesurées sont aberrantes. D'autres études, en particulier l'étude KETADEP (212), ont constaté des résultats similaires aux nôtres (notamment des valeurs inattendues pour l'ICF). De plus, la littérature décrit une variabilité inter-individuelle chez les sujets sains (notamment pour le MEP et la CSP) qui pourrait en partie expliquer ces résultats. C'est ce que nous allons essayer de comprendre ci-après.

2.2 Variabilité inter-individuelle

La grande variabilité inter-individuelle des mesures de neuroexcitabilité est bien reflétée par les histogrammes et les diagrammes en boîtes à moustache dans la partie description des résultats (Chapitre III, sous-chapitre 4.5). Cette variabilité est abondamment décrite dans la littérature scientifique et porte plus principalement sur les valeurs du MEP (228) et de la CSP (229).

Dans la mise en place de l'étude EXCIPSY, cette variabilité inter-individuelle a été plus marquée pour les paramètres double choc (SICI, LICI et ICF), ce qui est également rapporté par plusieurs publications (230, 231), à tel point que certains auteurs préconisent plutôt d'évaluer l'inhibition et la facilitation intra-corticale par le biais du ratio stimulus conditionnant (en %)/stimulus test (en %) où l'intensité des stimuli n'est pas fixe (comme dans le paradigme classique de Kujirai) mais déterminée pour produire respectivement une diminution ou une augmentation d'amplitude du MEP.

C'est parce-que cette variabilité inter-individuelle est bien explicitée par la littérature internationale que les valeurs brutes potentiellement jugées aberrantes ont été incluses dans

notre analyse statistique. Cette variabilité inter-individuelle pourrait néanmoins représenter une limite majeure à l'utilisation des mesures de neuroexcitabilité. En effet, ces mesures deviendraient futiles si leur variabilité inter-individuelle masque la variabilité induite par un traitement. Ce constat rendrait tout simplement inutile les comparaisons inter-groupes (par exemple entre répondeurs et non répondeurs). Comme nous l'avons vu ci-dessus, il est donc indispensable de recourir à des méthodes de mesure rigoureuses et uniformisées pour s'affranchir de la variabilité artefactuelle induite par des procédures d'enregistrement et de traitement de données insuffisamment fiables.

2.3 Variabilité intra-individuelle

D'après la littérature, la variabilité intra-individuelle des mesures de neuroexcitabilité semble moins importante que la variabilité inter-individuelle (230). Ceci a été partiellement confirmé par les résultats de la mise en place de l'étude EXCIPSY qui retrouvent une cohérence satisfaisante des mesures chez un même sujet à 2 temps différents (V1 et V2) et dans un état neurophysiologique (balance glutamate/GABA) considéré comme stable.

La robustesse de ces données statistiques a été confirmée en appliquant 2 modèles de traitement des mesures, à savoir la méthode par moyennage et la méthode par homogénéisation qui produisent un résultat similaire ($p > 0.05$, absence de différence statistiquement significative au test des rangs signés de Wilcoxon).

Cependant, les tests de stabilité (fidélité test-retest) de ces mêmes mesures TMS se révèlent moins concluants. Ainsi, le calcul des coefficients de corrélation de Spearman (ρ) ne retrouve que 2 mesures corrélées au test-retest, à savoir les MEP et les SICI-2 ms. Le critère de jugement principal, la période de silence cortical (CSP), a un coefficient de Spearman relativement faible ($\rho = 0.400$) et n'atteignant pas le seuil de significativité statistique ($p = 0.505$). Ceci peut s'expliquer de 3 principales façons.

- **Le test manque de puissance statistique** : en effet, les calculs portent sur un faible échantillon (5 sujets), il conviendrait donc de recalculer la corrélation de Spearman sur un plus grand effectif ;
- **Un écart trop important entre les 2 séances de mesure (V1 et V2)** : l'écart entre les 2 séances de mesure était variable en fonction des sujets (entre 7 et 21 jours) ce qui pourrait générer un état neurophysiologique différent et donc mesuré comme tel. Il serait donc pertinent de réitérer les mesures sur des intervalles de temps plus courts (1 à 2 jours) ;
- **La qualité métrique de la procédure de mesure TMS est insuffisante** : cela signifie qu'il faut renforcer la fiabilité de nos mesures. Comme nous l'avons décrit précédemment, la fiabilité métrique pourrait être améliorée par un système de repérage en neuronavigation et par un enregistrement standardisé des données. De manière pratique et immédiate, elle peut être optimisée en demandant au sujet de maintenir stable sa consommation de nicotine et/ou de caféine, en utilisant un bonnet de repérage voire en réalisant les séances de mesure TMS à horaire fixe pour un même sujet.

3. Perspectives

3.1 Etude sur population clinique

Les résultats présentés dans ce travail de thèse sur la mise en place des mesures de l'étude EXCIPSY ne constituent qu'une étape préliminaire avant l'application de la procédure sur une population clinique de patients déprimés.

Du fait du caractère restrictif de certains critères de non inclusion (absence de certaines comorbidités, absence de co-prescription, absence de risque suicidaire trop élevé, bonne observance du traitement), il existera certainement un risque de biais de représentativité dans notre recrutement.

En effet, comme le montre une récente revue de Schatzberg et al. (232) ces critères risquent de sélectionner une certaine population de patients présentant les caractéristiques épidémiologiques suivantes :

- Adultes jeunes ;
- Prédominance du sexe féminin ;
- Consultant à l'occasion du premier (ou d'un des premiers) épisode dépressif ;
- Présentant un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ;
- Sans comorbidité addictive ;
- Avec une bonne observance du traitement.

Ces critères ont été établis pour permettre de recruter le matériel d'étude neurophysiologique le plus « pur » possible, mais il faudra tenir de leurs limites lorsque nous discuterons de la généralisation des résultats à l'ensemble de la population des patients déprimés.

3.2 Extension à d'autres molécules

D'après la revue de Paulus et al. (186), les effets du citalopram sur l'excitabilité corticale sont essentiellement médiés par la neurotransmission GABAergique de type A (augmentation de la SICI) et B (allongement de la CSP). Malheureusement il existe assez peu d'études sur les effets des autres ISRS, en dehors de la paroxétine et de la sertraline qui produisent notamment :

- Une augmentation d'amplitude du MEP ;
- Une baisse de l'ICF.

Les effets de la paroxétine et de la sertraline sur l'excitabilité corticale semblent donc assez différents de ceux du citalopram et médiés par d'autres voies neurobiologiques, à savoir la modulation du système monoaminergique (pour le MEP) et de la neurotransmission excitatrice par le glutamate (pour l'ICF).

Dans un premier temps temps, il conviendrait donc de vérifier si l'impact des ISRS sur l'excitabilité corticale est un effet de classe ou bien s'il s'agit d'un effet spécifique à chaque molécule au sein de cette famille pharmacologique.

Dans un second temps, il serait intéressant d'étudier l'effet de polythérapies psychotropes sur l'excitabilité corticale. En effet, en Psychiatrie la polythérapie reste la règle plus que l'exception, y compris dans le trouble dépressif caractérisé et notamment dans sa forme pharmacorésistante (233). Dans la lignée des études pharmaco-TMS réalisées jusqu'à présent, l'étude EXCIPSY s'intéresse aux effets d'une monothérapie (citalopram) sur l'excitabilité corticale. Une étude EXCIPSY II devait donc s'attacher à mesurer la variation des paramètres de neuroexcitabilité dans le cadre d'une prescription plus complexe, mais aussi plus proche de la réalité clinique des praticiens.

Il serait alors cohérent de proposer l'étude d'une combinaison de molécules n'agissant pas par les mêmes voies neurobiologiques et présentant chacune une certaine spécificité d'action (cf Tableau 5 au Chapitre II). Par exemple, nous pourrions étudier une bithérapie citalopram et lamotrigine :

- Le citalopram semble moduler sélectivement les voies GABAergiques de type A et B (CSP, SICI) ;
- La lamotrigine semble plutôt moduler la conductivité des canaux ioniques au sodium (RMT), sans affecter les voies GABAergiques ;
- L'utilisation de la lamotrigine dans le trouble dépressif unipolaire à visée de prophylaxie des récurrences dépressives est bien validée (78).

Bien entendu, ces perspectives appartiennent aujourd'hui davantage au champ théorique qu'à celui de l'application pratique mais elles ouvrent la voie à une extension des mesures de neuroexcitabilité à d'autres molécules voire à des associations de molécules.

CONCLUSION

Le trouble dépressif caractérisé est un trouble de l'humeur fréquent, à tendance chronique et invalidant. La dépression est pourvoyeuse d'une importante morbidité mais aussi d'une surmortalité suicidaire et non suicidaire, notamment chez les sujets jeunes.

Avec les progrès de la neuro-imagerie, les connaissances en neurobiologie de la dépression ont considérablement évolué au cours des dix dernières années. Il est désormais établi que l'hypothèse monoaminergique ne rend pas totalement compte des altérations observées. En outre, un rôle croissant est désormais attribué au système des acides aminés représenté par le glutamate et le GABA. S'il n'est pas certain qu'il joue un rôle causal, le système acido-aminergique est en tout cas primordial dans la cascade d'évènements conduisant à la dépression. L'étude de la balance glutamate/GABA est accessible par différents moyens, en particulier par la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) qui est un outil neurophysiologique non invasif, peu coûteux et scientifiquement validé.

Le paradigme actuel de la réponse au traitement antidépresseur repose sur la stratégie séquentielle par « *essai-erreur* » qui paraît largement perfectible. Le paradoxe réside dans l'inertie inhérente à ce modèle et ce malgré la connaissance scientifique du concept très disruptif de neuroprogression de la maladie dépressive qui stipule que la rémission complète doit être l'objectif prioritaire d'un traitement antidépresseur incisif d'emblée.

L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement antidépresseur représente un nouveau paradigme dans lequel les séquences thérapeutiques à risque d'inefficacité pourraient être arrêtées précocement, laissant place à d'autres stratégies plus efficaces. Les données de la littérature suggèrent que des modifications précoces des symptômes dépressifs, reflétées par des changements de l'excitabilité corticale mesurée par TMS, pourraient constituer des biomarqueurs prédictifs pertinents.

Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à évaluer l'intérêt de l'excitabilité corticale mesurée par TMS comme biomarqueur prédictif de la réponse au traitement antidépresseur dans le trouble dépressif caractérisé. Nous avons donc imaginé un schéma d'étude original qui essaiera de corrélérer la variation des paramètres de neuroexcitabilité (en particulier la période de silence cortical) à différents temps (sous un même traitement, le citalopram) avec l'amélioration clinique. Les résultats que nous présentons ici sont ceux des séances de mise en place. Ils sont donc partiels et préliminaires et ne portent que sur un faible échantillon (5 sujets sains). Ils permettent néanmoins de conclure à 1) une bonne cohérence de nos mesures sur les sujets sains et 2) la nécessité d'optimiser la fiabilité métrique de notre procédure TMS avant d'exporter ce dispositif en population clinique.

Au total, ces premiers résultats issus de la mise en place de l'étude EXCIPSY sont encourageants. Si notre hypothèse principale se confirmait, nous disposerions alors d'un outil simple et efficace pour prédire la réponse au citalopram. Nous pourrions alors concrétiser le changement de paradigme et commuer nos pratiques actuelles de psychopharmacologie *probabiliste et générique* en psychopharmacologie plus *prédictive et personnalisée*.

ANNEXES

1. ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DSM 5 DE L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

- 1) Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p.ex. pleure). (N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent) ;
- 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres) ;
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel excédant 5 % en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue) ;
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours ;
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement) ;
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours ;
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade) ;
- 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres) ;
- 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, 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. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

N.B. : Les critères A-C définissent un épisode dépressif caractérisé.

N.B. : Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

N.B. : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes de type maniaque ou hypomaniaque sont imputables à des substances ou aux effets physiologiques d'une autre pathologie médicale.

Codage et procédures d'enregistrement

Le code diagnostique de trouble dépressif caractérisé dépend des données suivantes : épisode isolé ou récurrent, sévérité actuelle, présence de caractéristiques psychotiques et rémission. La sévérité actuelle et les caractéristiques psychotiques ne sont indiquées que si les critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé sont actuellement réunis. Les éléments concernant la rémission ne sont indiqués que si les critères d'un épisode dépressif caractérisé ne sont pas actuellement réunis. Les codes sont les suivants :

Sévérité / Evolution	Episode isolé	Episode récurrent*
Léger	296.21 (F32.0)	296.31 (F33.0)
Moyen	296.22 (F32.1)	296.32 (F33.1)
Grave	296.23 (F32.2)	296.33 (F33.2)
Avec caractéristiques psychotiques**	296.24 (F32.3)	296.34 (F33.3)
En rémission partielle	296.25 (F32.4)	296.35 (F33.41)
En rémission complète	296.26 (F32.5)	296.36 (F33.42)
Non spécifié	296.20 (F32.9)	296.30 (F33.9)

* Pour qu'un épisode soit considéré comme récurrent, il doit y avoir un intervalle d'au moins 2mois consécutifs entre des épisodes distincts, au cours duquel les critères d'un épisode dépressif caractérisé ne sont pas remplis.

** Si des caractéristiques psychotiques sont présentes, le code « avec caractéristiques psychotiques » doit être choisi indépendamment de la sévérité de l'épisode.

Lorsqu'on enregistre le nom d'un diagnostic, les termes doivent être listés dans l'ordre suivant : trouble dépressif caractérisé, épisode isolé ou récurrent, caractéristiques de sévérité/psychotique/rémission, suivis de toutes les spécifications suivantes non codées qui s'appliquent à l'épisode actuel.

Spécifier :

Avec détresse anxieuse ;

Avec caractéristiques mixtes ;

Avec caractéristiques mélancoliques ;

Avec caractéristiques atypiques ;

Avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur ;

Avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur ;

Avec catatonie. Note de codage : Utiliser le code additionnel 293.89 (F06.1) ;

Avec début lors du péripartum ;

Avec caractère saisonnier (épisodes récurrents seulement).

2. ANNEXE 2 : ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON 21 ITEMS

Numéro d'identification du patient / _____ /

Date de la séance / ___/___/___/

Nom de l'examineur / _____ /

Instructions

Il est préférable que la première question de chaque rubrique soit posée exactement telle qu'elle est formulée ci-dessous. La réponse à cette question doit suffisamment informer sur la gravité et sur la fréquence d'un symptôme. Il n'est pas nécessaire de poser toutes les questions d'une rubrique si celle-ci peut être directement évaluée correctement.

Question initiale :

J'aimerais vous poser quelques questions au sujet de la semaine dernière. Comment vous êtes-vous senti(e) depuis (jour de la semaine)..... dernier ?

1- Humeur dépressive (tristesse, désespoir, autodépréciation)

Quelle a été votre humeur au cours de la semaine écoulée ? Vous êtes-vous senti(e) abattu(e) ou déprimé(e) ? Triste ? Désespéré(e) ? Au cours de la semaine dernière, combien de fois vous êtes-vous senti(e)... ? Chaque jour ? Pendant toute la journée ? Vous est-il arrivé de pleurer ?

0- Absent.

1- Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2- Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3- Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.

4- Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

□

2- Sentiments de culpabilité

Vous êtes-vous senti(e) particulièrement critique vis-à-vis de vous-même au cours de la semaine, en ayant l'impression de faire tout de travers ou de laisser tomber les autres ? Si oui : quelles ont été vos pensées ? Vous êtes-vous senti(e) coupable d'avoir fait ou de ne pas avoir fait quelque chose ? Avez-vous pensé que vous étiez en quelque sorte la cause de votre propre dépression ? Avez-vous le sentiment que votre maladie est une punition ?

0- Absent.

1- S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2- Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passés ou sur des actions condamnables.

3- La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4- Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

□

3- Tendance suicidaire

Au cours de la semaine écoulée, vous est-il arrivé de penser que la vie ne valait pas la peine d'être vécue, que vous préféreriez être mort ? Avez-vous eu envie de vous faire du mal ? Si oui : à quoi avez-vous pensé exactement ? Avez-vous fait quelque chose pour vous faire du mal ?

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

□

4- Insomnie lors de l'endormissement

Comment avez-vous dormi au cours de la dernière semaine ? Avez-vous eu des difficultés à vous endormir après vous être couché(e) ? Combien de temps vous a-t-il fallu avant de vous endormir ? Au cours de la dernière semaine, combien de fois avez-vous eu du mal à vous endormir en début de nuit ?

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

□

5- Insomnie au milieu de la nuit

Toujours la dernière semaine, vous est-il arrivé de vous réveiller en pleine nuit ? Si oui : vous êtes-vous levé(e) ? Qu'avez-vous fait ? Etes-vous allé simplement aux toilettes ? Quand vous retournez au lit, êtes-vous capable de vous rendormir immédiatement ? Avez-vous la sensation que votre sommeil est agité ou perturbé au cours de la nuit ?

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

□

6- Insomnie du petit matin

Pendant la semaine dernière, à quelle heure vous êtes-vous réveillé(e) le matin (sans vous rendormir ensuite) ? Si très tôt : est-ce à cause d'un réveil-matin ou vous réveillez-vous tôt habituellement ? (c'est-à-dire quand vous n'êtes pas déprimé) ?

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

□

7- Travail et activités

Comment avez-vous passé votre temps la semaine dernière (lorsque vous n'étiez pas en train de travailler) ? Vous êtes-vous intéressé(e) à ce que vous faisiez, ou aviez-vous l'impression de devoir vous forcer pour faire les choses ? Avez-vous arrêté de faire quelque chose que vous aviez l'habitude de faire ? Si oui : pourquoi ? Y a-t-il quelque chose que vous aimeriez faire ou que vous attendez avec impatience ?

0- Pas de difficulté.

1- Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2- Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).

3- Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).

4- A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

|_ |

8- Ralentissement de la pensée, du langage

Aucune question nécessaire, l'évaluation est fondée sur l'observation au cours de l'entretien.

0- Langage et pensée normaux.

1- Léger ralentissement à l'entretien.

2- Ralentissement manifeste à l'entretien.

3- Entretien difficile.

4- Stupeur.

|_ |

9- Agitation

Aucune question nécessaire, l'évaluation est fondée sur l'observation au cours de l'entretien.

0- Aucune.

1- Crispations, secousses musculaires.

2- Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3- Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4- Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

|_ |

10- Anxiété (psychique)

Vous êtes-vous senti(e) particulièrement tendu(e) ou irritable au cours de cette dernière semaine ? Vous êtes-vous inquiété(e) d'une multitude de petits détails qui ne vous auraient pas inquiété(e) en temps normal ? Si oui : quelles choses, par exemple ?

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

□

11- Anxiété somatique

Concomitants physiques de l'anxiété tels que : gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie, transpiration. Au cours de la dernière semaine, avez-vous ressenti l'un des symptômes physiques suivants ? Lisez la liste en laissant un temps de réponse après chaque symptôme : avez-vous eu la bouche sèche, du mal à digérer, une indigestion, une diarrhée, des crampes, des renvois, des palpitations, des maux de tête, du mal à respirer, des problèmes urinaires, une transpiration ? A quel point ces symptômes vous ont-ils gêné(e) au cours de la dernière semaine ? Ont-ils été très intenses ? Les avez-vous ressentis souvent ? A quelle fréquence ? Note : n'attribuer aucun score si le symptôme est manifestement d'origine médicamenteuse.

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

□

12- Symptômes somatiques (gastro-intestinaux)

Avez-vous eu de l'appétit au cours de la semaine ? Était-il comparable à votre appétit habituel ? Avez-vous dû vous forcer à manger ? D'autres personnes ont-elles dû vous pousser à manger ?

- 0- Aucun.
- 1- Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 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 (généraux)

Avez-vous eu suffisamment d'énergie au cours de la semaine écoulée ? Vous êtes-vous senti(e) constamment fatigué(e) ? Avez-vous ressenti des lourdeurs dans les membres, le dos ou la tête ?

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

□

14- Symptômes sexuels

Au point de vue sexuel, y a-t-il eu des modifications de votre intérêt pour la sexualité au cours de la dernière semaine ? Je ne parle pas de votre activité sexuelle mais de votre intérêt pour la sexualité. Cet intérêt a-t-il subi une modification (par rapport à avant la dépression) ? Avez-vous beaucoup pensé au sexe ? Si non : est-ce habituel pour vous ?

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

□

15- Hypochondrie

Au cours de la semaine écoulée, vos pensées se sont-elles souvent centrées sur votre santé physique ou sur la façon dont votre corps fonctionne (par rapport à votre état d'esprit habituel) ? Vous plaignez-vous souvent de votre état physique ? Vous est-il arrivé de demander de l'aide pour des choses que vous auriez pu faire vous-même ? Si oui : quoi, par exemple ? Combien de fois est-ce arrivé ?

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

□

16- Amaigrissement

Coter soit A, soit B.

A. D'après les dires du malade.

Avez-vous perdu du poids récemment ? Si oui : combien ? En cas de doute : avez-vous l'impression que vous flottez plus qu'avant dans vos vêtements ?

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

□

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

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

□

17- Intuition du patient sur son propre état, insight

Évaluation fondée sur l'observation au cours de l'entretien.

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

□

ATTENTION !

Le score de sévérité de l'échelle de Hamilton se calcule sur les 17 premiers items. Les items suivants sont utiles pour suivre l'évolution du sous-type de dépression. A moins de réaliser une étude sur un sous-type précis, ou d'effectuer un suivi de patient, il n'est pas correcte de les inclure dans le score de sévérité pour une étude sur LA dépression en général.

18- Variations dans la journée

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il n'y a pas de variations diurnes, indiquer : aucune.

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

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation. Indiquer "aucune" s'il n'y a pas de variation.

- 0- Aucune.
- 1- Légère.
- 2- Importante.

□

19- Dépersonnalisation et déréalisation

Par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation.

- 0- Absente.
- 1- Légère.
- 2- Moyenne.
- 3- Grave.
- 4- Entraînant une incapacité fonctionnelle.

□

20- Symptômes délirants

Par ex. délire de persécution.

- 0- Aucun.
- 1- Soupçonneux.
- 2- Idées de référence.
- 3- Idées délirantes de référence et de persécution.

|_ |

21- Symptômes obsessionnels et compulsifs

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

|_ |

Total des 21 items :

|_ ||_ |

3. ANNEXE 3 : LISTE DES MEDICAMENTS ALTERANT L'EXCITABILITE CORTICALE

Mécanismes d'action	Molécules
Bloqueurs des canaux ioniques au sodium voltage-dépendant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carbamazépine ▪ Oxcarbazépine ▪ Phénytoïne ▪ Lamotrigine ▪ Losigamone
Agonistes des récepteurs GABA-A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diazepam ▪ Lorazepam ▪ Zolpidem ▪ Midazolam ▪ Thiopental ▪ Phenobarbital ▪ Vigabatrin ▪ Tiagabine
Agonistes des récepteurs GABA-B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baclofène
Antagonistes des récepteurs GABA-A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Flumazénil
Antagonistes des récepteurs NMDA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mémantine ▪ Kétamine ▪ Dextromethorphan
Anti-glutamate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riluzole
Précurseurs dopaminergiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-DOPA
Agonistes dopaminergiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bromocriptine ▪ Pergolide ▪ Cabergoline
IMAO-B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sélégéline
Antagonistes dopaminergiques D2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Halopéridol ▪ Sulpiride
Antagonistes dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT2A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olanzapine
Agonistes noradrénergiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méthylphénidate ▪ D-amphétamine ▪ Reboxetine ▪ Atomoxetine
Antagonistes des récepteurs $\alpha 2$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yohimbine
Antagonistes des récepteurs $\alpha 1$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prazosine
Agonistes des récepteurs $\alpha 2$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guanfacine

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sertraline ▪ Paroxétine ▪ Citalopram
Agonistes 5HT1B/1D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zolmitriptan
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tacrine
Anticholinergiques M1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scopolamine
Anticholinergiques M1 et M2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atropine
Autres (mécanismes mixtes ou mal connus)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prégabaline ▪ Gabapentine ▪ Lévétiracetam ▪ Piracetam ▪ Acamprosate ▪ Topiramate ▪ Modafinil ▪ Mirtazapine

4. ANNEXE 4 : ECHELLE DE TOLERANCE UKU

ADAPTEE AU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR

Numéro d'identification du patient / _____/

Date de la séance / __/__/____/

Nom de l'examineur / _____/

1. EFFETS SECONDAIRES PSYCHIQUES

1.1. Asthénie, fatigue et fatigabilité accrue

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

0 : Fatigue nulle ou doute.

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

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

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

1.2. Somnolence, sédation (somnolence, sédation excessive)

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

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

0 : Somnolence absente ou doute.

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

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

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

1.3. Tension, agitation interne

Incapacité à se détendre, agitation anxieuse. L'évaluation se fonde sur l'expérience subjective du patient et sur les signes cliniques pendant l'entretien. On doit distinguer cet item de l'akathisie (voir ci-après).

0 : Tension / agitation interne nulle ou doute.

1 : Le patient déclare se sentir légèrement plus tendu ou nerveux par rapport à son état habituel, mais sans conséquences gênantes

2 : Le sentiment de tension / agitation interne gêne considérablement le patient et/ou on en observe des signes au cours de l'entretien.

3 : Le patient présente un tel état de tension / agitation interne que cela interfère avec les tâches de la vie quotidienne.

1.4. Augmentation de la durée de sommeil

Augmentation du temps de sommeil rapportée par le patient. L'évaluation s'appuie sur la durée de sommeil moyenne au cours des 3 dernières nuits comparativement au temps de sommeil habituel du patient.

0 : Augmentation de la durée de sommeil nulle ou doute.

1 : Augmentation de la durée de sommeil de moins de 2h par rapport à l'état habituel.

2 : Augmentation de la durée de sommeil de 2 ou 3h par rapport à l'état habituel.

3 : Augmentation de la durée de sommeil de plus de 3h par rapport à l'état habituel.

1.5. Diminution de la durée de sommeil

Diminution du temps de sommeil rapportée par le patient. L'évaluation s'appuie sur la durée de sommeil moyenne au cours des 3 dernières nuits comparativement au temps de sommeil habituel du patient.

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

1 : Diminution de la durée de sommeil de moins de 2h par rapport à l'état habituel.

2 : Diminution de la durée de sommeil de 2 ou 3h par rapport à l'état habituel.

3 : Diminution de la durée de sommeil de plus de 3h par rapport à l'état habituel.

□

1.6. Augmentation de l'activité onirique

Augmentation de l'activité onirique rapportée par le patient, indépendamment du contenu du rêve. L'évaluation s'appuie sur la durée de sommeil moyenne au cours des 3 dernières nuits comparativement au temps de sommeil habituel et sur l'activité onirique usuelle du patient.

0 : Pas de changement de l'activité onirique ou doute.

1 : Discrète augmentation de l'activité onirique, sans conséquences sur le sommeil nocturne.

2 : Augmentation franche de l'activité onirique.

3 : Augmentation majeure et gênante de l'activité onirique.

□

1.7. Indifférence affective

Réduction des capacités d'empathie du patient, pouvant confiner à l'apathie.

L'évaluation tient compte de l'expérience subjective du patient et des signes cliniques pendant l'entretien.

0 : Pas de changement de la réactivité émotionnelle ou doute.

1 : Léger affaiblissement des capacités d'empathie du patient.

2 : Indifférence affective patente.

3 : Indifférence affective sévère et état apathique.

□

Total des 07 items :

2. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES

2.1. Hyperkinésie

Etat d'excitation motrice, atteignant principalement les extrémités de membres (en particulier les doigts).

0 : Absence d'hyperkinésie ou doute.

1 : Discrète hyperkinésie, intermittente.

2 : Hyperkinésie modérée, repérable la plupart du temps.

3 : Hyperkinésie sévère, interférant avec la réalisation des tâches de la vie quotidienne.

□

2.2. Tremblement

Cet item regroupe toutes les formes de tremblements (de repos, d'action, de posture).

0 : Tremblement absent ou doute.

1 : Discret tremblement, non gênant.

2 : Tremblement patent, gênant le patient, l'amplitude du flapping des doigts étant inférieure à 3 cm.

3 : Tremblement sévère, d'amplitude supérieure à 3 cm ou non contrôlable par le patient.

□

2.3. Akathisie

Sensations anormales et désagréables perçues par le patient et l'observateur, se manifestant par une impatience motrice prédominant aux membres inférieurs et empêchant le patient de rester immobile, assis ou calme. L'évaluation se fonde sur l'expérience subjective du patient et sur les signes cliniques pendant l'entretien.

0 : Akathisie absente ou doute.

1 : Légère akathisie, le patient peut rester immobile sans effort.

2 : Akathisie modérée, le patient peut rester immobile mais avec effort.

3 : Akathisie sévère, le patient doit se lever plusieurs fois pendant l'entretien.

□

2.4. Paresthésies / Syndrome des Jambes sans Repos

Sensations anormales au niveau de la peau telles que picotements, fourmillements, sensations de brûlure. Dans le cadre du syndrome de jambes sans repos, ces phénomènes prédominent aux membres inférieurs, sont de majoration vespérale, au repos et en position allongée. Ils diminuent lors de l'activité locomotrice.

0 : Paresthésies absentes ou doute.

1 : Paresthésies légères mais gênant à peine le patient.

2 : Paresthésies nettes et gênant nettement le patient.

3 : Paresthésies graves, gênant fortement le patient.

□

Total des 04 items :

3. EFFETS SECONDAIRES NEUROVEGETATIFS

3.1. Troubles de l'accommodation

Difficultés à percevoir clairement les détails de près (avec ou sans lunettes) alors que la vue de loin est préservée.

0 : Absence de difficultés à lire un magazine.

1 : Lecture possible du magazine mais fatigabilité visuelle ou nécessité d'éloigner le texte.

2 : Le patient ne parvient à lire que les gros caractères.

3 : Le patient ne parvient à lire que les titres d'articles et seulement avec une aide visuelle.

□

3.2. Hyposalivation (xérostomie)

Sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire.

0 : Absence de sécheresse buccale ou doute.

1 : Légère sécheresse buccale, non gênante.

2 : Sécheresse buccale modérée et discrètement gênante.

3 : Sécheresse buccale importante, très invalidante.

□

3.3. Nausées, vomissements

Doivent être évalués à partir des dernières 72 heures.

0 : Nausées absentes ou doute.

1 : Nausées légères non gênantes.

2 : Nausées gênantes, mais sans vomissements.

3 : Nausées avec vomissements.

□

3.4. Diarrhée

Augmentation de la fréquence des exonérations et/ou modification de la consistance des selles.

0 : Absence de diarrhée ou doute.

1 : Diarrhée légère, non gênante.

2 : Diarrhée gênante.

3 : Diarrhée avec impériosités fécales et/ou incontinence fécale.

□

3.5. Constipation

Diminution de la fréquence des exonérations et/ou modification de la consistance des selles.

0 : Absence de constipation ou doute.

1 : Constipation légère, non gênante.

2 : Constipation gênante.

3 : Constipation sévère, douloureuse.

3.6. Troubles mictionnels

Difficultés à initier ou retenir la miction, jet faible et/ou augmentation de la durée mictionnelle. Doivent être évalués à partir des dernières 72 heures.

0 : Absence de trouble mictionnel ou doute.

1 : Trouble mictionnel léger, non gênant.

2 : Trouble mictionnel gênant, jet faible, sensation de vidange vésicale incomplète.

3 : Trouble mictionnel avec rétention urinaire et/ou impériosités mictionnelles.

3.7. Vertiges orthostatiques

Sensation de faiblesse, impression de voile noir, acouphènes dans les oreilles, tendance à la lipothymie lorsque le patient, couché ou assis, se lève.

0 : Vertiges absents ou doute.

1 : Présence nette mais supportable, ne nécessite pas de prendre des mesures particulières

2 : Gênant, mais le symptôme peut être neutralisé en se levant lentement et/ou par étapes successives.

3 : Épisodes menaçants ou réels d'évanouissement malgré les précautions prises au cours du changement de position. Parfois tendance à ce type de vertiges, mais aussi longtemps que le patient reste debout.

3.8. Palpitations/Tachycardie

Palpitations, sensation de pulsations cardiaques rapides, fortes et/ou irrégulières dans la poitrine.

0 : Symptôme absent ou doute.

1 : Nettement présent sans être gênant, crises occasionnelles de courte durée ou plus constantes, sans palpitations marquées.

2 : Palpitations gênantes, fréquentes ou constantes, qui inquiètent le patient ou troublent son sommeil nocturne, toutefois sans symptômes concomitants.

3 : On craint une véritable tachycardie, par exemple parce que le patient éprouve en même temps une sensation de faiblesse et ressent le besoin de s'étendre ou une dyspnée, une tendance à l'évanouissement ou une précordialgie.

3.9. Hypersudation

Généralisée à tout le corps, pas uniquement la face palmaire des mains ou plantaire des pieds.

0 : Symptôme absent ou doute.

1 : Hypersudation modérée, par exemple après un effort physique intense.

2 : Hypersudation gênant, requérant de fréquents changements de vêtements, par exemple après un effort physique modéré comme monter des escaliers.

3 : Hypersudation profuse, après des activités de faible intensité ou même au repos, requérant de fréquents changements de vêtements, en période diurne et nocturne.

Total des 09 items :

4. AUTRES EFFETS SECONDAIRES

4.1. Prise de poids

L'évaluation tient compte du poids du patient au cours du mois précédent.

0 : Absente ou doute.

1 : Prise de 1 à 2 kg en 1 mois.

2 : Prise de 3 à 4 kg en 1 mois.

3 : Prise de plus de 4 kg en 1 mois.

4.2. Perte de poids

0 : Absent ou doute.

1 : Perte de 1 à 2 kg en 1 mois.

2 : Perte de 3 à 4 kg en 1 mois.

3 : Perte de plus de 4 kg en 1 mois.

4.3. Augmentation de la libido

0 : Absente ou doute.

1 : Légère diminution de la libido, perçue comme normale par le partenaire.

2 : Franche augmentation de la libido, perçue par le partenaire.

3 : Augmentation majeure de la libido, à l'origine de tensions avec le partenaire.

4.4. Baisse de la libido

0 : Absente ou doute.

1 : Légère diminution de la libido, non gênante pour le patient.

2 : Franche diminution de la libido, gênante pour le patient.

3 : Baisse majeure de la libido, fréquence très faible voire arrêt des rapports sexuels.

4.5. Dysfonction érectile

Difficultés à obtenir ou maintenir une érection satisfaisante.

0 : Absente ou doute.

1 : Légère diminution de la capacité à obtenir ou maintenir une érection.

2 : Franche modification de la capacité à obtenir ou maintenir une érection.

3 : Le patient ne parvient que rarement (voire jamais) à obtenir ou maintenir une érection.

4.6. Troubles de l'éjaculation

Difficultés à contrôler l'éjaculation. Comprend a) éjaculation prématurée ou b) retard à l'éjaculation. Il est nécessaire de préciser le type de trouble lors du scorage.

0 : Absent ou doute.

1 : Légère difficulté à contrôler l'éjaculation, non gênante.

2 : Franche difficulté à contrôler l'éjaculation, gênante pour le patient.

3 : Difficulté majeure à contrôler l'éjaculation, invalidante lors des rapports sexuels et altérant le plaisir sexuel.

4.7. Troubles du plaisir sexuel

Difficultés à atteindre ou maintenir un orgasme.

0 : Absent ou doute.

1 : Légère difficulté à atteindre ou maintenir un orgasme.

2 : Franche difficulté à atteindre ou maintenir un orgasme, gênante pour le patient.

3 : Le patient ne parvient que rarement (voire jamais) à atteindre ou maintenir un orgasme.

4.8. Céphalées

L'échelle distingue les variétés suivantes de céphalées : a) céphalées liées à une tension nerveuse excessive, b) migraine, c) autres formes de céphalées.

0 : Céphalée absente ou doute.

1 : Légère céphalée.

2 : Céphalée nette, gênante, mais qui n'influence pas la vie de tous les jours du patient.

3 : Céphalée intense qui influence la vie de tous les jours du patient.

□

Total des 08 items :

Total des 28 items :

5. ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE COMPLIANCE AU TRAITEMENT DE MORISKY

Numéro d'identification du patient / _____ /

Date de la séance / __/__/____/

Nom de l'examineur / _____ /

1.	Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre votre médicament antidépresseur ?	Non = 1
2.	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament antidépresseur ?	Non = 1
3.	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre votre médicament antidépresseur sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4.	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter votre médicament antidépresseur ?	Non = 1
5.	Avez-vous pris votre médicament antidépresseur hier ?	Oui = 1
6.	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre votre médicament antidépresseur ?	Non = 1
7.	Le fait de devoir prendre un médicament antidépresseur tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement ?	Non = 1
8.	<p>Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tout votre traitement contre la dépression ?</p> <p>Choix de réponse et score pour la question 8</p> <p>Jamais/Rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5</p> <p>Parfois = 0,5 Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0</p>	

Note : Il est possible de remplacer « votre médicament antidépresseur » par le nom précis du médicament.

Total des 08 items :

|_|_|_|

6. ANNEXE 6 : VALEURS BRUTES DES PARAMETRES DE NEUROEXCITABILITE

Sujet	SMR1%	PEM1	CSP1	βICI2 msec	βICI4 msec	βICI10 msec	βICI15 msec	FIC 10 msec	FIC 15 msec	SMR 2	PEM2	CSP2	βICI2 msec	βICI4 msec	βICI10 msec	βICI15 msec	FIC 10 msec	FIC 15 msec	
1																			
mesure 1	65	2,3	100	0,82	0,66	1,58	0,58	1,68	2,4	46	2,42	125	0,412	0,652	0,92	1,94	2,24	2,72	
mesure 2		2,06	110,4	0,72	0,38	1,78	2,18	3				92,2	0,388	0,46	0,88	0,516	2,48	2,2	
mesure 3		2,5	103,1	0,78	0,42	2,56	1,36	3,04	2,64		3,42	102,6	0,472	0,68	1,94	2,18	3,12	2	
mesure 4		2,14	104,2	0,62	0,4	1,3	2,3	2,64	1,68		2,24	121,9	0,532	0,668	2,38	1,32	2,72	2,6	
mesure 5		2,22	106,3	0,66	0,58	1,3	1,12	3,02	1,9		3,06	100,5	0,43	0,504	2,32	1,98	2,06	2,62	
Moyenne		2,244	104,8	0,72	0,488	1,744	1,428	2,512	2,324		2,404	108,44	0,4468	0,5928	1,962	1,5872	2,524	2,428	
Ecart type		0,16876	3,863755	0,0824621	0,1245793	0,53449041	0,65247222	0,5821684	0,5378476		0,976258	14,28641	0,066667	0,1028163	0,60109899	0,67989646	0,41578841	0,31099639	
2																			
mesure 1	43	0,82	70,8	2,14	0,74	1,36	1,82	0,86	0,48	43	2,04	121,4	0,94	0,68	1,28	2,46	2,84	3,3	
mesure 2		1,46	125	0,98	1	1,52	0,32	0,32	0,8		2,2	112,5	1,82	1,3	1,94	1,42	2,12	3,32	
mesure 3		2,62	95,3	1,6	1,64	1,44	0,42	0,8	1,06		3,24	122,9	0,8	1,08	2,2	2,78	3,34	2,14	
mesure 4		1,14	111,5	0,88	1,3	1,56	1,32	0,58	0,72		1,16	144,3	0,86	1,74	1,74	3,96	2,8	3,36	
mesure 5		2,14	62	1,76	0,64	0,9	0,36	0,6	1,12		2,44	139,6	1,6	1,68	2,64	4	2,98	3,2	
Moyenne		1,636	92,92	1,472	1,064	1,356	0,848	0,752	0,836		2,216	128,14	1,204	1,296	1,96	2,924	2,816	3,064	
Ecart type		0,735717	26,577	0,5334042	0,4111934	0,28623298	0,68331545	0,154013	0,2609214		0,749186	13,32265	0,471041	0,4389533	0,50774009	1,087327	0,44348619	0,5198846	
3																			
mesure 1	43	3,54	104,2	0,98	0,36	1,7	0,78	3,06	2,68	40	3,112	123,9	0,888	0,408	2,14	1,62	2,04	1,72	
mesure 2		3,54	128,7	0,66	0,3	1,66	0,78	2,08	2,88		3	128,1	0,472	1,08	3,1	2,28	1,98	2,38	
mesure 3		2,8	134,4	0,32	0,4	0,6	2,66	2,94	3,34		2,94	110,4	0,928	0,664	2,62	2,06	2,16	1,8	
mesure 4		2,02	113,5	1,88	0,34	2,02	1,7	3,54	2,58		3,08	111,5	1,04	0,376	1,44	1,8	1,96	3,42	
mesure 5		2,92	109,9	0,7	0,32	2,46	1,47	2,52	2,3		3,04	128,7	0,624	1,056	1,68	2,54	1,7	2,18	
Moyenne		2,964	118,14	0,908	0,344	1,688	1,478	2,828	2,756		3,0344	120,52	0,7904	0,8368	2,196	2,06	1,968	2,3	
Ecart type		0,62919	12,84185	0,5917094	0,0384708	0,68754636	0,77796887	0,5540036	0,3878596		0,067504	8,938232	0,234429	0,2916765	0,67784954	0,36742346	0,16887865	0,68220232	
4																			
mesure 1	63	0,64	178	1,24	0,46	0,78	0,78	0,36	1,9	45	0,76	139,6	0,16	0,14	0,6	0,648	0,76	0,968	
mesure 2		0,82	169	0,88	0,6	0,64	1,04	0,94	1,58		1,22	131,8	0,256	0,2	0,472	0,408	0,776	1,168	
mesure 3		0,94	168,8	0,5	0,44	1,04	1,16	0,86	1,2		0,74	141,7	0,296	0,236	0,456	0,544	0,88	0,96	
mesure 4		1,08	163	0,78	0,76	0,42	0,4	0,5	1,36		1,18	139,1	0,184	0,184	0,592	0,432	0,88	1,264	
mesure 5		1,78	164	0,6	0,34	0,84	0,38	0,84	2,44		0,72	133,9	0,296	0,156	0,72	0,36	0,736	0,648	
Moyenne		1,052	168,56	0,8	0,52	0,744	0,752	0,7	1,696		0,924	137,22	0,2384	0,1832	0,568	0,4784	0,8064	1,0016	
Ecart type		0,437858	5,938687	0,2874022	0,1630951	0,23125743	0,35793854	0,2541653	0,491813		0,252745	4,173368	0,063347	0,0376723	0,1077755	0,11639931	0,06867896	0,23687296	
5																			
mesure 1	48	2,12	103,1	0,252	0,88	1,24	2,38	4,36	1,624	48	1,04	146,9	0,24	1,12	0,82	1,83	2,92	2	
mesure 2		2,28	96	0,312	2,36	2,12	2,26	2,02	2,5		2,12	148,4	0,28	0,91	0,99	2,72	3,62	1,97	
mesure 3		2,26	152,6	0,08	1,56	2,36	1,18	2,4	4,27		1,97	133	0,33	0,98	2,24	1,91	1,96	1,72	
mesure 4		1,84	139,1	0,216	1,4	0,86	0,94	2,5	1,98		2,32	101,2	0,124	2,41	2,01	0,91	2,44	2,13	
mesure 5		1,18	131,8	0,22	0,92	2,34	2,02	1,89	2		1,894	125,04	0,155	2,07	1,2	1,05	1,71	4,02	
Moyenne		1,936	124,52	0,216	1,424	1,784	1,756	2,634	2,4748		1,894	125,04	0,2258	1,498	1,452	1,684	2,53	2,368	
Ecart type		0,45769	24,1157	0,0851822	0,6010657	0,68984056	0,65397248	0,9977876	1,0508926		0,496863	25,08033	0,085632	0,6920766	0,63416875	0,73258447	0,78576759	0,33534486	

7. ANNEXE 7 : ANALYSE STATISTIQUE AVEC LA METHODE DE MOYENNAGE DES MESURES

Test des rangs signés de Wilcoxon SMR		CSP		PEM	
65	46	104,8	108,44	2,244	2,404
43	43	92,92	128,14	1,636	2,216
43	40	118,14	120,52	2,964	3,0344
63	45	168,56	137,22	1,052	0,924
48	48	124,52	125,04	1,936	1,894

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.18144920772142.](#)

SICI 2 msec		SICI 4 msec	
0,72	0,4468	0,488	0,5928
1,472	1,204	1,064	1,296
0,908	0,7904	0,344	0,8368
0,8	0,2384	0,52	0,1832
0,216	0,2258	1,424	1,498

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.125.](#)

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.4375.](#)

LICI 10 msec		LICI 15 msec	
1,744	1,952	1,428	1,5872
1,356	1,96	0,848	2,924
1,688	2,196	1,478	2,06
0,744	0,568	0,752	0,4784
1,784	1,452	1,756	1,684

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.4375.](#)

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.4375.](#)

FIC 10 msec		FIC 15 msec	
2,512	2,524	2,324	2,428
0,752	2,816	0,836	3,064
2,828	1,968	2,756	2,3
0,7	0,8064	1,696	1,0016
2,634	2,53	2,478	2,368

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.8125.](#)

[La valeur p \(p-value\) de votre test est 0.8125.](#)

8. ANNEXE 8 : ANALYSE STATISTIQUE AVEC LA METHODE D'HOMOGENEISATION DES MESURES

LOGICIEL SPSS

Statistiques descriptives					
	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
SMR1	5	43,0	65,0	52,400	10,8074
PEM1	5	,946666666666 7667	3,086666666666 67664	1,981333333333 3433	,793534988376 654
CSP1	5	92,533333333333 3345	167,266666666666 66680	121,273333333333 333440	28,4972747235 00713
SICI2msec1	5	,22933333333333 4333	1,44666666666666 67665	,78586666666666 767	,433536977789 897
SICI4msec1	5	,34000000000000 1000	1,29333333333333 34331	,72266666666666 767	,409785851933 088
LICI10msec1	5	,75333333333333 4333	1,90000000000000 01000	1,50133333333333 3433	,453196057646 972
LICI15msec1	5	,70000000000000 1001	1,82000000000000 01000	1,19933333333333 3433	,476447502063 257
FIC10msec1	5	,73333333333333 4333	2,84000000000000 01000	1,84933333333333 3433	1,02724658945 9299
FIC15msec1	5	,86000000000000 1000	2,71333333333333 34333	1,93200000000000 0100	,717393429948 642
SMR2	5	40	48	44,40	3,050
PEM2	5	,89333333333333 4332	3,04000000000000 01004	2,15400000000000 0100	,801430665192 736
CSP2	5	108,333333333333 33343	137,533333333333 33345	124,406666666666 666770	10,7323343220 38339
SICI2msec2	5	,22500000000000 1000	1,13333333333333 34332	,57100000000000 100	,393194608304 944
SICI4msec2	5	,18000000000000 1000	1,39000000000000 00998	,88600000000000 100	,511931853103 833
LICI10msec2	5	,55466666666666 7668	2,15333333333333 34337	1,64293333333333 3433	,681565779005 407
LICI15msec2	5	,46133333333333 4333	3,06666666666666 67663	1,78360000000000 0100	,935435917396 666
FIC10msec2	5	,80533333333333 4334	2,87333333333333 34330	2,11840000000000 0100	,797479027937 512
FIC15msec2	5	1,03200000000000 01000	3,27333333333333 34333	2,18640000000000 0100	,809974155966 408
N valide (listwise)	5				

RMT

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre SMR1 et SMR2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,109	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

MEP

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre PEM1 et PEM2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,686	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

CSP

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre CSP1 et CSP2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,345	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

SICI-2

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre SICI2msec1 et SICI2msec2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,138	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

SICI-4

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre SICI4msec1 et SICI4msec2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,225	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

LICI-10

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre LICI10msec1 et LICI10msec2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,345	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

LICI-15

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre LICI15msec1 et LICI15msec2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,225	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

ICF-10

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre FIC10msec1 et FIC10msec2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,786	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

ICF-15

Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La médiane des différences entre FIC10msec1 et FIC10msec2 est égale à 0.	Test de rang signé de Wilcoxon à échantillons associés	,786	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau de signification est ,05.

9. ANNEXE 9 : CALCUL DES COEFFICIENTS DE CORRELATION DE SPEARMAN

RMT

Corrélations

		RMT1	RMT2
Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	1,000	,667
	RMT1 Sig. (bilatérale)	.	,219
	N	5	5
	Coefficient de corrélation	,667	1,000
	RMT2 Sig. (bilatérale)	,219	.
	N	5	5

MEP

Corrélations

		MEP1	MEP2
Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	1,000	,900*
	MEP1 Sig. (bilatérale)	.	,037
	N	5	5
	Coefficient de corrélation	,900*	1,000
	MEP2 Sig. (bilatérale)	,037	.
	N	5	5

*. La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).

CSP

Corrélations

		CSP1	CSP2
Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	1,000	,400
	CSP1 Sig. (bilatérale)	.	,505
	N	5	5
	Coefficient de corrélation	,400	1,000
	CSP2 Sig. (bilatérale)	,505	.
	N	5	5

SICI-2

Corrélations

		SICI2msec1	SICI2msec2
Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	1,000	,900*
	SICI2msec1 Sig. (bilatérale)	.	,037
	N	5	5
	Coefficient de corrélation	,900*	1,000
	SICI2msec2 Sig. (bilatérale)	,037	.
	N	5	5

*. La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).

SICI-4

Corrélations

			SICI4msec1	SICI4msec2
Rho de Spearman	SICI4msec1	Coefficient de corrélation	1,000	,600
		Sig. (bilatérale)	.	,285
		N	5	5
	SICI4msec2	Coefficient de corrélation	,600	1,000
		Sig. (bilatérale)	,285	.
		N	5	5

LICI-10

Corrélations

			LICI10msec1	LICI10msec2
Rho de Spearman	LICI10msec1	Coefficient de corrélation	1,000	,300
		Sig. (bilatérale)	.	,624
		N	5	5
	LICI10msec2	Coefficient de corrélation	,300	1,000
		Sig. (bilatérale)	,624	.
		N	5	5

LICI-15

Corrélations

			LICI15msec1	LICI15msec2
Rho de Spearman	LICI15msec1	Coefficient de corrélation	1,000	-,400
		Sig. (bilatérale)	.	,505
		N	5	5
	LICI15msec2	Coefficient de corrélation	-,400	1,000
		Sig. (bilatérale)	,505	.
		N	5	5

ICF-10

Corrélations

			ICF10msec1	ICF10msec2
Rho de Spearman	ICF10msec1	Coefficient de corrélation	1,000	,100
		Sig. (bilatérale)	.	,873
		N	5	5
	ICF10msec2	Coefficient de corrélation	,100	1,000
		Sig. (bilatérale)	,873	.
		N	5	5

ICF-15

Corrélations

			ICF15msec1	ICF15msec2
Rho de Spearman	ICF15msec1	Coefficient de corrélation	1,000	-,100
		Sig. (bilatérale)	.	,873
		N	5	5
	ICF15msec2	Coefficient de corrélation	-,100	1,000
		Sig. (bilatérale)	,873	.
		N	5	5

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Mappian, M. (2007). Aspect clinique des états dépressifs. *L'Encéphale*, 33.
2. Delay, J., Roussy, G., & Alcan, F. (1946). Les dérèglements de l'humeur.
3. Bowden, C. L. (2005). A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of affective disorders*, 84(2-3), 117-125.
4. Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., & Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet*, 361(9358), 653-661.
5. DSM 5 2013 American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental health disorders.
6. World Health Organization. (2007). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: tenth revision-Version for 2007. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
7. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56.
8. Montgomery, S. A., & Åsberg, M. A. R. I. E. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382-389.
9. 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.
10. World Health Organization. (2011). The global burden of disease: 2004 update. 2008.
11. Chevreur, K., Prigent, A., Bourmaud, A., Leboyer, M., & Durand-Zaleski, I. (2013). The cost of mental disorders in France. *European Neuropsychopharmacology*, 23(8), 879-886.
12. Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P., Bijl, R. V., Graaf, R. D., Vollebergh, W., & Kawakami, N. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*, 12(1), 3-21.
13. INPES 2005 : Santé Publique France. La dépression en France. (<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1210.pdf>).

14. Boyd, A., Van de Velde, S., Vilagut, G., De Graaf, R., Florescu, S., Alonso, J., & EU-WMH Investigators. (2015). Gender differences in mental disorders and suicidality in Europe: results from a large cross-sectional population-based study. *Journal of affective disorders, 173*, 245-254.
15. Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry, 13*(2), 153-160.
16. K Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2014). Imaging the pathophysiology of major depressive disorder-from localist models to circuit-based analysis. *Biology of mood & anxiety disorders, 4*(1), 5.
17. Spedding, M., Jay, T., e Silva, J. C., & Perret, L. (2005). A pathophysiological paradigm for the therapy of psychiatric disease. *Nature Reviews Drug Discovery, 4*(6), 467.
18. POIRIER-LITTRE, M. F., & LÔO, H. (1992). Facteurs non spécifiques de variations de paramètres biologiques étudiés en psychiatrie biologique. Discussion. In *Annales médico-psychologiques* (Vol. 150, No. 2-3, pp. 181-186). Elsevier.
19. Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology, 11*(2), 240-249.
20. Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry, 122*(5), 509-522.
21. Sacher, J., Neumann, J., Fünfstück, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Mapping the depressed brain: a meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *Journal of affective disorders, 140*(2), 142-148.
22. Klauser, P., Fornito, A., Lorenzetti, V., Davey, C. G., Dwyer, D. B., Allen, N. B., & Yücel, M. (2015). Cortico-limbic network abnormalities in individuals with current and past major depressive disorder. *Journal of affective disorders, 173*, 45-52.
23. Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function, 213*(1-2), 93-118.
24. Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine, 358*(1), 55-68.
25. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature, 455*(7215), 894.

26. Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (2009). *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Pub.
27. Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(Suppl 1), 9.
28. Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S. J., & Duffy, R. A. (2017). The role of norepinephrine and its α -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 8, 42.
29. Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 327-337.
30. Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 524.
31. Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate Jr, C. A. (2017). Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biological psychiatry*, 81(10), 886-897.
32. Petroff, O. A. (2002). Book review: GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562-573.
33. Leonard, B. E. (2007). Psychopathology of depression. *Drugs of Today*, 43(10), 705-716.
34. Hashimoto, K. (2009). Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain research reviews*, 61(2), 105-123.
35. Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77.
36. Machado-Vieira, R., Manji, H. K., & Zarate, C. A. (2009). The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *The Neuroscientist*, 15(5), 525-539.
37. Niciu, M. J., Kelmendi, B., & Sanacora, G. (2012). Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 100(4), 656-664.
38. Sonnewald, U., & Schousboe, A. (2016). Introduction to the glutamate–glutamine cycle. In *The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle* (pp. 1-7). Springer, Cham.

39. Sanacora, G., & Banasr, M. (2013). From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biological psychiatry*, *73*(12), 1172-1179.
40. Wu, C., & Sun, D. (2015). GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metabolic brain disease*, *30*(2), 367-379.
41. Sharpley, C. F. (2009). Malfunction in GABA and glutamate as pathways to depression: a review of the evidence. *Clinical Medicine. Therapeutics*, *1*, CMT-S3481.
42. Wierońska, J. M., Pałucha-Poniewiera, A., Nowak, G., & Pilc, A. (2012). Depression viewed as a GABA/glutamate imbalance in the central nervous system. In *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. InTech.
43. Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World Psychiatry*, *9*(3), 155-161.
44. Kim, J. S., Schmid-Burgk, W., Claus, D., & Kornhuber, H. H. (1982). Increased serum glutamate in depressed patients. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *232*(4), 299-304.
45. Altamura, C. A., Mauri, M. C., Ferrara, A., & Moro, A. R. (1993). Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *The American journal of psychiatry*, *150*(11), 1731.
46. Mauri, M. C., Ferrara, A., Boscati, L., Bravin, S., Zamberlan, F., Alecci, M., & Invernizzi, G. (1998). Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology*, *37*(3), 124-129.
47. Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., Maeda, K., Ashby Jr, C. R., & Kawahara, R. (2006). Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *30*(6), 1155-1158.
48. Levine, J., Panchalingam, K., Rapoport, A., Gershon, S., McClure, R. J., & Pettegrew, J. W. (2000). Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological psychiatry*, *47*(7), 586-593.
49. Frye, M. A., Tsai, G. E., Huggins, T., Coyle, J. T., & Post, R. M. (2007). Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder. *Biological psychiatry*, *61*(2), 162-166.
50. Holemans, S., De Paermentier, F., Horton, R. W., Crompton, M. R., Katona, C. L., & Maloteaux, J. M. (1993). NMDA glutamatergic receptors, labelled with [3H] MK-801, in brain samples from drug-free depressed suicides. *Brain research*, *616*(1-2), 138-143.

51. Gold, B. I., Bowers, M. B., Roth, R. H., & Sweeney, D. W. (1980). GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *The American journal of psychiatry*.
52. Petty, F., Kramer, G. L., Gullion, C. M., & Rush, A. J. (1992). Low plasma γ -aminobutyric acid levels in male patients with depression. *Biological psychiatry*, 32(4), 354-363.
53. Zink, M., Vollmayr, B., Gebicke-Haerter, P. J., & Henn, F. A. (2009). Reduced expression of GABA transporter GAT3 in helpless rats, an animal model of depression. *Neurochemical research*, 34(9), 1584-1593.
54. Bogen, I. L., Risa, Ø., Haug, K. H., Sonnewald, U., Fonnum, F., & Walaas, S. I. (2008). Distinct changes in neuronal and astrocytic amino acid neurotransmitter metabolism in mice with reduced numbers of synaptic vesicles. *Journal of neurochemistry*, 105(6), 2524-2534.
55. Auer, D. P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological psychiatry*, 47(4), 305-313.
56. Mason, G. F., Anand, A., Sanacora, G., Epperson, N., Haga, K., Appel, M., & Krystal, J. H. (2001). Different relationships among cortical amino acids in unipolar and bipolar depression. *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance*, 9, 557-8.
57. Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*, 64(2), 193-200.
58. Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., Wu, Y. T., Appel, M., Rothman, D. L., & Mason, G. F. (2004). Subtype-specific alterations of γ -aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of general psychiatry*, 61(7), 705-713.
59. Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Ashworth, F., Sule, A., & Cowen, P. J. (2007). Reduction in occipital cortex γ -aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biological psychiatry*, 61(6), 806-812.
60. Arnone, D., Mumuni, A. N., Jauhar, S., Condon, B., & Cavanagh, J. (2015). Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1109-1117.
61. Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Behar, K. L., Hyder, F., Petroff, O. A., & Krystal, J. H. (1999). Reduced cortical γ -aminobutyric acid levels in depressed patients

- determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*, 56(11), 1043-1047.
62. Sanacora, G., Mason, G. F., & Krystal, J. H. (2000). Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14(1).
 63. Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., & Krystal, J. H. (2002). Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 663-665.
 64. Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Hyder, F., Ciarcia, J. J., Ostroff, R. B., & Krystal, J. H. (2003). Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 577-579.
 65. Sanacora, G., Fenton, L. R., Fasula, M. K., Rothman, D. L., Levin, Y., Krystal, J. H., & Mason, G. F. (2006). Cortical γ -aminobutyric acid concentrations in depressed patients receiving cognitive behavioral therapy. *Biological psychiatry*, 59(3), 284-286.
 66. Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Boorman, E., Matthews, P. M., & Cowen, P. J. (2008). Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 255-260.
 67. Hasler, G., Neumeister, A., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Bain, E. E., Shen, J., & Charney, D. S. (2005). Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biological psychiatry*, 58(12), 969-973.
 68. Kugaya, A., & Sanacora, G. (2005). Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS spectrums*, 10(10), 808-819.
 69. Nowak, G., Ordway, G. A., & Paul, I. A. (1995). Alterations in the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain research*, 675(1-2), 157-164.
 70. Choudary, P. V., Molnar, M., Evans, S. J., Tomita, H., Li, J. Z., Vawter, M. P., & Jones, E. G. (2005). Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(43), 15653-15658.
 71. Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Rooney, R. J., & Thuras, P. D. (2013). Expression of GABA A α 2-, β 1-and ϵ -receptors are altered significantly in the lateral cerebellum of subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 3(9), e303.

72. Gos, T., Günther, K., Bielau, H., Dobrowolny, H., Mawrin, C., Trübner, K., & Bogerts, B. (2009). Suicide and depression in the quantitative analysis of glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neuropil. *Journal of affective disorders*, *113*(1-2), 45-55.
73. Kishi, T., Matsunaga, S., & Iwata, N. (2017). A meta-analysis of memantine for depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, *57*(1), 113-121.
74. Newport, D. J., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Potash, J. B., Tohen, M., Nemeroff, C. B., & APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. (2015). Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *American Journal of Psychiatry*, *172*(10), 950-966.
75. Lai, J., Moxey, A., Nowak, G., Vashum, K., Bailey, K., & McEvoy, M. (2012). The efficacy of zinc supplementation in depression: systematic review of randomised controlled trials. *Journal of affective disorders*, *136*(1-2), e31-e39.
76. Serefko, A., Szopa, A., Wlaź, P., Nowak, G., Radziwoń-Zaleska, M., Skalski, M., & Poleszak, E. (2013). Magnesium in depression. *Pharmacological Reports*, *65*(3), 547-554.
77. Preskorn, S. H., Baker, B., Kolluri, S., Menniti, F. S., Krams, M., & Landen, J. W. (2008). An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, *28*(6), 631-637.
78. Reid, J. G., Gitlin, M. J., & Altshuler, L. L. (2013). Lamotrigine in psychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, *74*(7), 675-684.
79. Bartholini, G. (1979). Potential therapeutic activity of GABA-mimetic drugs in neuropsychiatry. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie= Archives suisses de neurologie, neurochirurgie et de psychiatrie*, *125*(2), 265-269.
80. Magni, G., Garreau, M., Orofiamma, B., & Palminteri, R. (1988). Fengabine, a new GABA-mimetic agent in the treatment of depressive disorders: an overview of six double-blind studies versus tricyclics. *Neuropsychobiology*, *20*(3), 126-131.
81. Gray, J. A., Mellanby, J., & Buckland, C. (1984). Behavioural studies of the role of GABA in anxiolytic drug action. *Neuropharmacology*.
82. Pile, A., & Lloyd, K. G. (1984). Chronic antidepressants and GABA "B" receptors: a GABA hypothesis of antidepressant drug action. *Life sciences*, *35*(21), 2149-2154.
83. Rose, A. K., & Jones, A. (2018). Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction*.

84. Alexander, R. C. (2017). The potential efficacy of GABAB antagonists in depression. *Current opinion in pharmacology*.
85. Kendell, S. F., Krystal, J. H., & Sanacora, G. (2005). GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert opinion on therapeutic targets*, 9(1), 153-168.
86. Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, 139(1), 81.
87. Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: a review and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, 86, 35-49.
88. Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry research*, 188(3), 303-309.
89. Serafini, G., Rihmer, Z., & Amore, M. (2015). The role glutamate excitotoxicity and neuroinflammation in depression and suicidal behavior: focus on microglia cells. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2(2), 127-30.
90. Lee, L. J., Lo, F. S., & Erzurumlu, R. S. (2005). NMDA receptor-dependent regulation of axonal and dendritic branching. *Journal of Neuroscience*, 25(9), 2304-2311.
91. McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature neuroscience*, 18(10), 1353.
92. Bartanusz, V., Muller, D., Gaillard, R. C., Streit, P., Vutskits, L., & Kiss, J. Z. (2004). Local γ -aminobutyric acid and glutamate circuit control of hypophyseotrophic corticotropin-releasing factor neuron activity in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *European Journal of Neuroscience*, 19(3), 777-782.
93. Kovacs, K. J., Miklos, I. H., & Bali, B. (2004). GABAergic mechanisms constraining the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1018(1), 466-476.
94. Nikkheslat, N., Pariante, C. M., & Zunszain, P. A. (2018). Neuroendocrine Abnormalities in Major Depression: An Insight Into Glucocorticoids, Cytokines, and the Kynurenine Pathway. In *Inflammation and Immunity in Depression* (pp. 45-60).
95. Gorman, J. M., & Docherty, J. P. (2010). A hypothesized role for dendritic remodeling in the etiology of mood and anxiety disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(3), 256-264.

96. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(8), 1169-1180.
97. Vanhoutte, P., & Bading, H. (2003). Opposing roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in neuronal calcium signalling and BDNF gene regulation. *Current opinion in neurobiology*, *13*(3), 366-371.
98. Turner, C. A., Eren-Koçak, E., Inui, E. G., Watson, S. J., & Akil, H. (2016, May). Dysregulated fibroblast growth factor (FGF) signaling in neurological and psychiatric disorders. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 53, pp. 136-143). Academic Press.
99. Ciranna, Á. (2006). Serotonin as a modulator of glutamate-and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. *Current neuropharmacology*, *4*(2), 101-114.
100. Müller, N., & Schwarz, M. J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular psychiatry*, *12*(11), 988.
101. Nishikawa, T., & Scatton, B. (1983). Evidence for a GABAergic inhibitory influence on serotonergic neurons originating from the dorsal raphe. *Brain Research*, *279*(1-2), 325-329.
102. Müller, V. I., Cieslik, E. C., Serbanescu, I., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2017). Altered brain activity in unipolar depression revisited: meta-analyses of neuroimaging studies. *JAMA psychiatry*, *74*(1), 47-55.
103. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, *455*(7215), 894.
104. aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*, *180*(3), 305-313.
105. Ziemann, U. L. F. (2013). Pharmaco-transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 116, pp. 387-397). Elsevier.
106. Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 88.
107. Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., & Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of

terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of general psychiatry*, 48(9), 851-855.

108. Eaton, W. W., Anthony, J. C., Gallo, J., Cai, G., Tien, A., Romanoski, A., & Chen, L. S. (1997). Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Archives of general psychiatry*, 54(11), 993-999.
109. Nierenberg, A. A. (2003). Predictors of response to antidepressants: General principles and clinical implications. *Psychiatric Clinics of North America*.
110. Mouchabac, S., Ferreri, M., Cabanac, F., & Bitton, M. (2003). Symptômes résiduels après traitement antidépresseur d'un épisode dépressif majeur: observatoire réalisé en pratique ambulatoire de ville. *L'Encéphale*, 29(5), 438-444.
111. Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27(8), 959-985.
112. Kellner, C. H., Greenberg, R. M., Murrough, J. W., Bryson, E. O., Briggs, M. C., & Pasculli, R. M. (2012). ECT in treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 169(12), 1238-1244.
113. Hawton, K., Comabella, C. C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 147(1-3), 17-28.
114. Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., & Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Molecular psychiatry*, 18(5), 595.
115. Kessing, L. V., & Andersen, P. K. (2017). Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 51-64.
116. Post, R. M. (2010). Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotoxicity research*, 18(3-4), 256-271.
117. Kessing, L. V. (2008). Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 192(4), 290-293.
118. Kessing, L. V. (2015). Course and cognitive outcome in major affective disorder. *Danish medical journal*, 62(11), B5160-B5160.
119. Kovacs, M., Obrosky, S., & George, C. (2016). The Course of Major Depressive Disorder from Childhood to Young Adulthood: Recovery and Recurrence in a Longitudinal Observational Study. *Journal of Affective Disorders*, 203, 374-381.

120. Haroon, E., & Miller, A. H. (2017). Inflammation Effects on Glutamate as a Pathway to Neuroprogression in Mood Disorders. In *Neuroprogression in Psychiatric Disorders* (Vol. 31, pp. 37-55). Karger Publishers.
121. Bell, I. R., Hardin, E. E., Baldwin, C. M., & Schwartz, G. E. (1995). Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. *Environmental research*, 70(2), 84-97.
122. IRIS, R. (1994). TO LOW-LEVEL CHEMICALS: A NEURAL SENSITIZATION MODEL. *Toxicology and Industrial Health*, 2(425), 277-312.
123. Kraepelin, E. (1921). Manic depressive insanity and paranoia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 53(4), 350.
124. Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2005). Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. *Psychological review*, 112(2), 417.
125. Martino, D. J., Samamé, C., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S. A. (2016). A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 235, 1-6.
126. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Korb, A. S. (2009). A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(4), 435.
127. Downing, G. (2001). Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69, 89-95.
128. Keller, M. B. (2004). Remission versus response: the new gold standard of antidepressant care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53-59.
129. Anseau, M., Demyttenaere, K., Heyrman, J., Migeotte, A., Leyman, S., & Mignon, A. (2009). Objective: remission of depression in primary care: the OREON Study. *European Neuropsychopharmacology*, 19(3), 169-176.
130. Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A., & Kupfer, D. J. (2004). Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR* D): rationale and design. *Controlled clinical trials*, 25(1), 119-142.
131. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., & McGrath, P. J. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.

132. de Santé, H. A. (2018). Episode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours. 2017.
133. Fochtmann, L. J., & Gelenberg, A. J. (2005). Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Focus*, 3(1), 34-42.
134. Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L. & Shores-Wilson, K. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.
135. Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR* D) trial: a review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(3), 126-135.
136. Olfson, M., Marcus, S. C., Tedeschi, M., & Wan, G. J. (2006). Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *American Journal of psychiatry*, 163(1), 101-108.
137. Stahl, S. M., & Grady, M. M. (2003). Differences in mechanism of action between current and future antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry*, 64, 13-17.
138. Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D., & Luther, J. F. (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 354(12), 1243-1252.
139. Leuchter, A. F., Marangell, L. B., Burgoyne, K. S., Sigl, J. C., Jain, R., Zisook, S., & Iosifescu, D. V. (2008). Biomarkers for Rapid Identification of Treatment Effectiveness (BRITE): testing symptoms and biomarkers as predictors of response and remission in MDD. In *Presented as poster at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, DC, USA. May* (pp. 3-8).
140. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hamilton, S. P., Narr, K. L., Toga, A., Hunter, A. M., & Way, B. (2010). Biomarkers to predict antidepressant response. *Current psychiatry reports*, 12(6), 553-562.
141. Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., van der Meulen, E., Stassen, H. H., & Thase, M. E. (2009). Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *The Journal of clinical psychiatry*.
142. Baker, A. T. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 843, 1106-1107.

143. Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., & Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*, *471*(1), 501-519.
144. Radhu, N., de Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, *124*(7), 1309-1320.
145. Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *58*(4), 208-213.
146. Di Lazzaro, V., & Ziemann, U. (2013). The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Frontiers in neural circuits*, *7*, 18.
147. Boyd, S. G., Rothwell, J. C., Cowan, J. M., Webb, P. J., Morley, T., Asselman, P., & Marsden, C. D. (1986). A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *49*(3), 251-257.
148. Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., & Rothwell, J. C. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *109*(5), 397-401.
149. Lazzaro, V., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Pilato, F., Saturno, E., & Rothwell, J. (2001). Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Experimental brain research*, *141*(1), 121-127.
150. Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Lemon, R. N. (2008). State of the art: physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation*, *1*(4), 345-362.
151. Salvador, R., Silva, S., Basser, P. J., & Miranda, P. C. (2011). Determining which mechanisms lead to activation in the motor cortex: a modeling study of transcranial magnetic stimulation using realistic stimulus waveforms and sulcal geometry. *Clinical neurophysiology*, *122*(4), 748-758.
152. Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *117*(4), 838-844.

153. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*, 120(12), 2008-2039.
154. Loo, C. K., McFarquhar, T. F., & Mitchell, P. B. (2008). A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(1), 131-147.
155. Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno Moreno, L., Allman, C., Meckle, R., & Rothwell, J. C. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 589(23), 5845-5855.
156. Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Suppl*, 52, 97-103.
157. Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K. H., & Fang, J. (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 89(6), 415-423.
158. Hess, C. W., Mills, K. R., & Murray, N. M. F. (1986). Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. *The Lancet*, 328(8503), 355-358.
159. Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., & Hallett, M. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071-1107.
160. Möller, C., Arai, N., Lücke, J., & Ziemann, U. (2009). Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 120(5), 1003-1008
161. Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Müller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1847-1868.
162. Terao, Y., & Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *Journal of clinical neurophysiology*, 19(4), 322-343.
163. Roick, H., Von Giesen, H. J., & Benecke, R. (1993). On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Experimental Brain Research*, 94(3), 489-498.

164. Haug, B. A., Schönle, P. W., Knobloch, C., & Köhne, M. (1992). Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85(2), 158-160.
165. Cantello, R., Gianelli, M., Civardi, C., & Mutani, R. (1992). Magnetic brain stimulation The silent period after the motor evoked potential. *Neurology*, 42(10), 1951-1951.
166. Chen, R., Lozano, A. M., & Ashby, P. (1999). Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation evidence from epidural recordings. *Experimental brain research*, 128(4), 539-542.
167. Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., & Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of physiology*, 517(2), 591-597.
168. Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & nerve*, 21(9), 1209-1212.
169. Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1992). Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85(6), 355-364.
170. Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J., & Paulus, W. (1996). The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Experimental brain research*, 109(1), 127-135.
171. Wang, X. J., & Buzsáki, G. (1996). Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *Journal of neuroscience*, 16(20), 6402-6413.
172. Sanger, T. D., Garg, R. R., & Chen, R. (2001). Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 530(2), 307-317.
173. McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental brain research*, 173(1), 86-93.
174. McCormick, D. A. (1989). GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 62(5), 1018-1027.

175. Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., & Tsuji, H. (1997). Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *The Journal of physiology*, 498(3), 817-823.
176. Chroni, E., Lekka, N. P., Tsoussis, I., Nikolakopoulou, A., Paschalis, C., & Beratis, S. (2002). Effect of exercise on motor evoked potentials elicited by transcranial magnetic stimulation in psychiatric patients. *Journal of clinical neurophysiology*, 19(3), 240-244.
177. Reid, P. D., Daniels, B., Rybak, M., Turnier-Shea, Y., & Pridmore, S. (2002). Cortical excitability of psychiatric disorders: reduced post-exercise facilitation in depression compared to schizophrenia and controls. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(5), 669-673.
178. Shajahan, P. M., Glabus, M. F., Gooding, P. A., Shah, P. J., & Ebmeier, K. P. (1999). Reduced cortical excitability in depression. Impaired post-exercise motor facilitation with transcranial magnetic stimulation. *The British Journal of Psychiatry*, 174(5), 449-454.
179. Bajbouj, M., Lisanby, S. H., Lang, U. E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., & Neu, P. (2006). Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biological psychiatry*, 59(5), 395-400.
180. Levinson, A. J., Fitzgerald, P. B., Favalli, G., Blumberger, D. M., Daigle, M., & Daskalakis, Z. J. (2010). Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 67(5), 458-464.
181. Abarbanel, J. M., Lemberg, T., Yaroslavski, U., Grisam, N., & Belmaker, R. H. (1996). Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biological psychiatry*, 40(2), 148-150.
182. Grunhaus, L., Polak, D., Amiaz, R., & Dannon, P. N. (2003). Motor-evoked potential amplitudes elicited by transcranial magnetic stimulation do not differentiate between patients and normal controls. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6(4), 371-378.
183. Lefaucheur, J. P., Lucas, B., Andraud, F., Hogrel, J. Y., Bellivier, F., Del Cul, A., & Paillere-Martinot, M. L. (2008). Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *Journal of psychiatric research*, 42(5), 389-398.
184. Maeda, F., Keenan, J. P., & Pascual-Leone, A. (2000). Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *The British Journal of Psychiatry*, 177(2), 169-173.

185. Steele, J. D., Glabus, M. F., Shajahan, P. M., & Ebmeier, K. P. (2000). Increased cortical inhibition in depression: a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychological medicine*, *30*(3), 565-570.
186. Paulus, W., Classen, J., Cohen, L. G., Large, C. H., Di Lazzaro, V., Nitsche, M., & Ziemann, U. (2008). State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain stimulation*, *1*(3), 151-163.
187. Eichhammer, P., Langguth, B., Wiegand, R., Kharraz, A., Frick, U., & Hajak, G. (2003). Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter reuptake inhibitor (SSRI). *Psychopharmacology*, *166*(3), 294-297.
188. Menzler, K., Hermsen, A., Balkenhol, K., Duddek, C., Bugiel, H., Bauer, S., & Oertel, W. H. (2014). A common SCN1A splice-site polymorphism modifies the effect of carbamazepine on cortical excitability—A pharmacogenetic transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia*, *55*(2), 362-369.
189. Oliviero, A., Profice, P., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., & Di Lazzaro, V. (2006). Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience research*, *55*(1), 74-77.
190. Pitcher, J. B., Ogston, K. M., & Miles, T. S. (2003). Age and sex differences in human motor cortex input–output characteristics. *The Journal of physiology*, *546*(2), 605-613.
191. Lang, N., Hasan, A., Sueske, E., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2517.
192. Cerqueira, V., De Mendonça, A., Minez, A., Dias, A. R., & De Carvalho, M. (2006). Does caffeine modify corticomotor excitability?. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *36*(4), 219-226.
193. Ziemann, U., Lönnecker, S., & Paulus, W. (1995). Inhibition of human motor cortex by ethanol A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, *118*(6), 1437-1446.
194. Smith, M. J., Keel, J. C., Greenberg, B. D., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. A., & Wassermann, E. M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*, *53*(9), 2069-2069.
195. Schönle, P. W., Isenberg, C., Crozier, T. A., Dressler, D., Machetanz, J., & Conrad, B. (1989). Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. *Neuroscience letters*, *101*(3), 321-324.

196. Kimiskidis, V. K., Papagiannopoulos, S., Kazis, D. A., Sotirakoglou, K., Vasiliadis, G., Zara, F., & Mills, K. R. (2006). Lorazepam-induced effects on silent period and corticomotor excitability. *Experimental brain research*, 173(4), 603-611.
197. Heidegger, T., Krakow, K., & Ziemann, U. (2010). Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 32(7), 1215-1222.
198. Inghilleri, M., Berardelli, A., Marchetti, P., & Manfredi, M. (1996). Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Experimental Brain Research*, 109(3), 467-472.
199. Ilic, T. V., Korchounov, A., & Ziemann, U. (2002). Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neuroscience letters*, 319(2), 116-120.
200. Gerdelat-Mas, A., Loubinoux, I., Tombari, D., Rascol, O., Chollet, F., & Simonetta-Moreau, M. (2005). Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *Neuroimage*, 27(2), 314-322.
201. Ilic, T. V., Korchounov, A., & Ziemann, U. (2003). Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport*, 14(5), 773-776.
202. Plewnia, C., Hoppe, J., Hiemke, C., Bartels, M., Cohen, L. G., & Gerloff, C. (2002). Enhancement of human cortico-motoneuronal excitability by the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine. *Neuroscience letters*, 330(3), 231-234.
203. Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J., & Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology*, 40(3), 367-378.
204. Li, X., Tenebäck, C. C., Nahas, Z., Kozel, F. A., Large, C., Cohn, J., & George, M. S. (2004). Interleaved transcranial magnetic stimulation/functional MRI confirms that lamotrigine inhibits cortical excitability in healthy young men. *Neuropsychopharmacology*, 29(7), 1395.
205. Lazzaro, V. D., Oliviero, A., Profice, P., Pennisi, M. A., Pilato, F., Zito, G., & Tonali, P. A. (2003). Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *The Journal of physiology*, 547(2), 485-496.
206. Ilić, T. V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K. R., & Ziemann, U. (2002). Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *The Journal of physiology*, 545(1), 153-167.

207. Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Meglio, M., Cioni, B., Tamburrini, G., Tonali, P., & Rothwell, J. C. (2000). Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *111*(5), 794-799.
208. Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Saturno, E., Dileone, M., Pilato, F., Nardone, R., & Tonali, P. (2005). Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *The Journal of physiology*, *564*(2), 661-668.
209. Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Tonali, P. A., & Ziemann, U. (2005). Dissociated effects of diazepam and lorazepam on short-latency afferent inhibition. *The Journal of physiology*, *569*(1), 315-323.
210. Robol, E., Fiaschi, A., & Manganotti, P. (2004). Effects of citalopram on the excitability of the human motor cortex: a paired magnetic stimulation study. *Journal of the neurological sciences*, *221*(1), 41-46.
211. Bajbouj, M., Brakemeier, E. L., Schubert, F., Lang, U. E., Neu, P., Schindowski, C., & Danker-Hopfe, H. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Experimental neurology*, *196*(2), 332-338.
212. COURVOISIER, P. (2013). Estimate the Efficiency of the Association of an Injection of Ketamine and the Venlafaxine in the Severe Major Depressive Disorder for Six Weeks (KETADEP).
213. Croarkin, P. E., Nakonezny, P. A., Husain, M. M., Port, J. D., Melton, T., Kennard, B. D., & Daskalakis, Z. J. (2014). Evidence for pretreatment LICI deficits among depressed children and adolescents with nonresponse to fluoxetine. *Brain stimulation*, *7*(2), 243-251.
214. Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?. *American Journal of Psychiatry*, *161*(12), 2163-2177.
215. Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, *10*(5), 348-354.
216. McCrae, R. R., Kurtz, J. E., Yamagata, S., & Terracciano, A. (2011). Internal consistency, retest reliability, and their implications for personality scale validity. *Personality and social psychology review*, *15*(1), 28-50.
217. Greenhouse, I., Noah, S., Maddock, R. J., & Ivry, R. B. (2016). Individual differences in GABA content are reliable but are not uniform across the human cortex. *NeuroImage*, *139*, 1-7.

218. Brown, H. D., & Kosslyn, S. M. (1993). Cerebral lateralization. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(2), 183-186.
219. Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
220. Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., & Rossini, P. M. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858-882.
221. Malcolm, M. P., Triggs, W. J., Light, K. E., Shechtman, O., Khandekar, G., & Rothi, L. G. (2006). Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clinical neurophysiology*, 117(5), 1037-1046.
222. Weiss, C., Nettekoven, C., Rehme, A. K., Neuschmelting, V., Eisenbeis, A., Goldbrunner, R., & Grefkes, C. (2013). Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex—retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage*, 66, 531-542.
223. George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*.
224. Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Pauš, T., & Fink, G. R. (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Human brain mapping*, 29(1), 82-96.
225. Harquel, S., Becu, M., Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., & Marendaz, C. (2013). Cortextool: a signal processing toolbox for cortical excitability by transcranial magnetic stimulation. 11eme colloque de la Société des Neurosciences.
226. Ziemann, U., Zrenner, C., Desideri, D., & Belardinelli, P. (2017). Brain state dependency of corticospinal excitability. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 10(2), 382.
227. Krohne, L. G., Safeldt, M. G., Karabanov, A., Tomasevic, L., Tashiro, S., Madsen, K. H., & Siebner, H. R. (2018). S146. Does the mean MEP amplitude scale with the phase of pericentral μ -rhythm? A state-informed open-loop EEG-TMS study. *Clinical Neurophysiology*, 129, e196.
228. Van der Kamp, W., Zwinderman, A. H., Ferrari, M. D., & van Dijk, J. G. (1996). Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical neurophysiology*, 13(2), 164-171.

229. Orth, M., & Rothwell, J. C. (2004). The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical neurophysiology*, *115*(5), 1076-1082.
230. Maeda, F., Gangitano, M., Thall, M., & Pascual-Leone, A. (2002). Inter-and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical neurophysiology*, *113*(3), 376-382.
231. Orth, M., Snijders, A. H., & Rothwell, J. C. (2003). The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clinical Neurophysiology*, *114*(12), 2362-2369.
232. Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*, 16065.

RESUME

Le trouble dépressif caractérisé est une pathologie psychiatrique fréquente représentant un enjeu majeur de Santé Publique. Malheureusement, il n'existe actuellement aucun biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique dans cette maladie.

Cette étude pilote, prospective et multicentrique est baptisée EXCIPSY. Elle évalue l'intérêt de l'excitabilité corticale mesurée par Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) comme biomarqueur prédictif de la réponse à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, le citalopram.

Le schéma de cette étude est original et dynamique. Il prévoit que 22 patients âgés de 18 à 65 ans et présentant un épisode dépressif caractérisé soient inclus dans 3 centres (CH du Rouvray, EPS Ville-Evrard et Centre Esquirol à Caen). Le protocole comportera 5 à 6 visites réparties sur 60 jours et cherche à corrélérer la variation des paramètres de neuroexcitabilité, en particulier la période de silence cortical (CSP), avec la réponse au citalopram à différents temps (J3, J7, J14, J28, +/- J60). L'hypothèse principale de l'étude est que la variation de la CSP entre J1 et J28 sera supérieure chez les répondeurs au citalopram par rapport aux non répondeurs.

Les résultats que nous présentons dans ce travail de thèse sont ceux de la procédure de mise en place de l'étude EXCIPSY qui a consisté en 2 séances de mesure TMS rapprochées chez 5 sujets sains. Ces résultats sont donc préliminaires mais permettent de conclure à 1) une cohérence intra-individuelle satisfaisante des mesures aux 2 temps ($p > 0.05$ au test des rangs signés de Wilcoxon pour chaque mesure), 2) la nécessité d'optimiser la fiabilité métrique de la procédure (corrélation de Spearman vérifiée uniquement pour 2 paramètres) et 3) la mise en évidence d'une excellente tolérance. L'ensemble de ces données est encourageant et ouvre donc la perspective d'exporter le dispositif en population clinique dès 2019.

Au total, ces résultats prometteurs engagent à tester l'excitabilité corticale mesurée par TMS comme biomarqueur, simple, accessible et bien toléré pour évaluer la réponse au traitement antidépresseur dans le trouble dépressif caractérisé de l'adulte.

Mots-clés : dépression, excitabilité corticale, stimulation magnétique transcrânienne (TMS), biomarqueur, période de silence cortical, inhibition et facilitation intra-corticale, réponse au traitement antidépresseur, citalopram.