



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Électroconvulsivothérapie et niveau de preuve : de la causalité à la relation dose-effet

Electroconvulsive therapy and level of evidence: From causality to dose-effect relationship

J.-A. Micoulaud-Franchi^{a,*}, C. Quilès^b, M. Cermolacce^c, R. Belzeaux^c, M. Adida^c, E. Fakra^d, J.-M. Azorin^c

^a Service d'explorations fonctionnelles du système nerveux, Clinique du sommeil, CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

^b Unité d'électroconvulsivothérapie, CH Charles Perrens, 33000 Bordeaux, France

^c SHU Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite, 13274 Marseille Cedex 9, France

^d Service de Psychiatrie Adultes, CHU Saint-Étienne, 5 chemin de la Marendière, 42055 Saint-Etienne Cedex, France

R É S U M É

Mots clés :
 Niveau de preuve
 Causalité
 Relation dose-effet
 Électroencéphalographie
 Neurophysiologie
 Électroconvulsivothérapie

Objectifs.– Cet article se donne pour objectifs, premièrement de rappeler l'histoire de l'électroconvulsivothérapie (ECT) en psychiatrie et le passage dans ce contexte d'un niveau de preuve clinique fondé sur les descriptions phénoménologiques à la construction d'études contrôlées permettant d'établir un lien de causalité, et deuxièmement d'analyser les conditions d'application de la relation dose-effet en ECT, critère clef de la causalité.

Méthodes.– Une revue de la littérature explorant l'utilisation de l'électricité, de l'ECT et de l'électroencéphalographie (EEG) en psychiatrie a été réalisée. Les publications ont été recensées à partir de la base de données électroniques Pubmed et GoogleScholar.

Résultats.– Le rapport de 1784 rédigé par la commission Royale établi par le Roi Louis XVI pour évaluer les pratiques de Mesmer concernant le magnétisme animal a joué un rôle central dans l'établissement des critères nécessaires pour évaluer le niveau de preuve des thérapeutiques électriques en psychiatrie. Depuis, des études randomisées contrôlées en aveugle ont confirmé l'efficacité des ECT contre des ECT placebos pour la prise en charge des troubles psychiatriques. Une relation dose-effet peut être mise en évidence par l'intermédiaire d'une évaluation de la qualité EEG des crises induites par ECT.

Conclusions.– Des outils de quantification de la qualité EEG des crises sont nécessaires. Une échelle est proposée dans cet article. Des futures études devront être menées pour la valider, mieux établir la relation dose-effet des ECT, et ainsi renforcer la place de l'EEG comme élément central pour la réalisation d'ECT de qualité.

© L'Encéphale, Paris, 2016

A B S T R A C T

Keywords:
 Level of evidence
 Causality
 Dose-effect relationship
 Electroencephalography
 Neurophysiology
 Electroconvulsive therapy

Objectives.– The first objective of this article is to summarize the history of electroconvulsive therapy (ECT) in psychiatry in order to highlight the transition from clinical level of evidence based on phenomenological descriptions to controlled trial establishing causal relationship. The second objective is to apply the criteria of causation for ECT, to focus on the dose-effect relationship criteria, and thus to analyze the conditions of application of these criteria for ECT.

Methods.– A literature review exploring the use of electricity, ECT and electroencephalography (EEG) in psychiatry was conducted. The publications were identified from the Pubmed and GoogleScholar electronic databases. The scientific literature search of international articles was performed in July 2016.

* Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : jarthur.micoulaud@gmail.com (J.-A. Micoulaud-Franchi).

Results. - In 1784, a Royal commission established in France by King Louis XVI tested Mesmer's claims concerning animal magnetism. By doing that, the commission, including such prominent scientists as the chemist Anton Lavoisier and the scientist and researcher on electricity and therapeutics Benjamin Franklin, played a central role in establishing the criteria needed to assess the level of evidence of electrical therapeutics in psychiatry. Surprisingly, it is possible to identify the classical Bradford Hill criteria of causation in the report of the commission, except the dose-effect relationship criteria. Since then, it has been conducted blinded randomized controlled trials that confirmed the effectiveness of ECT against ECT placebos for the treatment of psychiatric disorders. At present, the dose-effect relationship criteria can be analyzed through an EEG quality assessment of ECT-induced seizures.

Conclusions. - EEG quality assessment includes several indices: TSlow (time to onset of seizure activity ≤ 5 Hz, seconds), peak mid-ictal amplitude (mm), regularity (intensity or morphology of the seizure (0-6)), stereotypy (global seizure patterning, 0-3) and post-ictal suppression (0-3). A manual rating sheet is needed to score these indices. Such manual rating with example of EEG segments recording is proposed in this article. Additional studies are needed to validate this manual, to better establish the dose-response relationship for the ECT, and thus strengthen the position of the EEG as a central element for clinical good practice for ECT.

© L'Encéphale, Paris, 2016

Introduction

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est utilisée comme traitement des troubles psychiatriques depuis les années 1930 avec les travaux historiques de Ugo Cerletti (1877-1963) et Lucio Bini (1908-1964). Cependant, Cerletti et Bini ne font pas référence aux nombreux travaux sur l'application thérapeutique de l'électricité (générée par un dispositif technologique) existant depuis le 18^e siècle. Ces auteurs étaient guidés par le fait que les crises épileptiques pouvaient être un facteur protecteur des troubles psychiatriques [1]. Les ECT sont donc plutôt reliés à l'histoire pharmacologique des drogues proconvulsogènes comme le camphre ou le metrazol. L'électricité était considérée comme un agent « quasi-pharmacologique » plus facile à manipuler et plus efficace pour induire des crises épileptiques que les drogues proconvulsogènes [2].

Pourtant, dès le 18^e siècle, l'électricité fut appliquée sur les patients souffrant de troubles psychiatriques [3-5]. L'objectif de cet article est premièrement de rappeler cette histoire naissante de l'électricité en psychiatrie et les descriptions cliniques et phénoménologiques de l'époque qui faisaient alors office de preuve d'efficacité. Cette histoire a vu également apparaître la nécessité d'une évaluation de ces thérapeutiques dépassant la preuve de la description clinique de cas singuliers. La deuxième partie de cet article analysera donc les arguments détaillés dans un rapport fameux sur l'efficacité du magnétisme animal (thérapeutique à cette époque concurrente des thérapeutiques électriques) à la lumière des désormais classiques critères de causalité de Hill [6]. Parmi ces neuf critères, un manquera dans le rapport. Le critère sur la relation dose-effet y est en effet absent, ce qui permettra dans la troisième partie de cet article de détailler comment appliquer ce critère dans le domaine des ECT. La neurophysiologie et plus particulièrement l'électroencéphalographie per critique obtenue juste après la stimulation électrique de la séance ECT sera présentée comme un élément majeur pour établir une relation dose-effet en ECT et ainsi aborder à nouveau frais l'électricité dans la perspective « quasi-pharmacologique ».

Description phénoménologique et preuve d'efficacité clinique de l'électricité en psychiatrie

Benjamin Franklin (1706-1790) fut un des investigateurs majeurs de l'application thérapeutique de l'électricité, poursui-

vant en médecine une approche empirique et rigoureuse [1,3]. C'est au cours d'échanges avec Jan Ingenhousz (1730-1799), un médecin allemand, que fut suggérée pour la première fois l'application de l'électricité dans le traitement de la « *mélancolie* ». Cette idée n'a pas été sous-tendue par une conception physiopathologique des troubles psychiatriques, mais plutôt par une succession d'accidents d'électrocution que Franklin et Ingenhousz subirent sur eux-mêmes, et dont ils firent des rapports phénoménologiques précis [1,7,8]. En effet, Franklin montra que l'on pouvait survivre sans séquelle à des décharges massives d'électricité. Il décrit son expérience comme tel : « *I was obliged to quit my usual standing, and placed myself inadvertently under an iron hook which hung from the ceiling down to within two inches of my head, and communicated by a wire with the outside of the jars. I attempted to discharge them and in fact did so; but I did not perceive it, thus the charge went through me, and not through the persons I intended it for. I neither saw the flesh, heard the report, nor felt the stroke. When my sense returned, I found myself on the floor. I got up, not knowing how that had happened. I then again attempted to discharge the jars, but one of the company told me there were already discharged, which I could not at first believe, but on trial found it true. They told me they had not felt it, but they saw I was knocked down by it, which had greatly surprised them. In recollecting myself, and examining my situation, I found the case clear. A small swelling rose on the top of my head, which continued sore for some days, but I do not remember any other effect good or bad.* » En 1783, Ingenhousz informa Franklin qu'il avait ressenti une amélioration de l'humeur après un réveil un peu confus [1]. Il crut au départ « *rester pour toujours un idiot* ». Puis après une bonne nuit de sommeil, il décrit qu'il avait bien plus que retrouvé son état antérieur. « *My mental faculties were at that time not only returned, but I felt the most lively joy in finding, as I thought at the time, my judgment infinitely more acute. It did seem to me I saw much clearer the difficulties of every thing, and what did formerly seem to me difficult to comprehend, was now become of and easy solution. I found moreover a liveliness in my whole frame, which I never had observed before.* ». Ainsi, en 1783, Franklin et Ingenhousz proposèrent le choc électrique comme traitement des « *mélancolies* » [8]. Plusieurs pionniers allaient alors développer cette application thérapeutique [1] : Thomas Gale aux États-Unis (vers 1800), John Birch (1745-1815) en Angleterre, et Giovanni Aldini (1762-1834) en Europe.

Giovanni Aldini (1762-1834) était le neveu de Luigi Galvani (1737-1798). Ses voyages et rencontres dans toute l'Europe pour diffuser les principes de l'électricité appliquée sur la tête et prôner l'intérêt de cette thérapeutique en psychiatrie, ancrèrent son nom dans l'histoire [9]. Il appliqua ainsi des courants électriques continus voltaïques sur de nombreux patients souffrant d'épisodes dépressifs caractérisés sévères [8,9]. En France, il rencontra notamment Philippe Pinel (1745-1826) et appliqua sa thérapeutique sur nombre de patients de l'hôpital de la Salpêtrière [9]. En 1804, il décrivait ses expériences de la manière suivante [10] : « Je m'étais assuré sur moi-même, par l'application de l'arc sur toutes les parties de la face et de la tête (...) de l'influence énergique de ce stimulus sur l'organe encéphalique. (...) Je témoignais le désir que j'avais d'en faire l'essai aux médecins de l'hôpital des insensés. Je galvanisai de diverses manières, sous les yeux d'habiles professeurs, plusieurs insensés de leur maison. (...) Je vais vous rapporter l'observation du traitement que subit un de ces insensés, à qui j'ai procuré une guérison parfaite : Louis Lazzarini, agriculteur de profession, âgé de 27 ans, d'un tempérament lymphatique, ayant l'air rêveur et taciturne, fut conduit à l'hôpital (...) le 17 mai 1801. Il s'y plaignait des traitements qu'il recevait et devint indifférent pour tout ce qui intéresse les autres hommes. Il recherchait la solitude, paraissait s'isoler au milieu de tout ce qui l'environnait. Son air sombre, rêveur, sa taciturnité, augmentèrent à un tel point qu'il présentait l'image de la plus parfaite stupidité. Je le soumis à l'action de la pile galvanique. (...) Le malade paraissait extrêmement triste et absorbé, il regardait l'appareil avec des yeux fixes et immobiles. Ses réponses aux questions qu'on lui posait étaient courtes, monosyllabiques. (...) L'expérience fût répétée de cette manière plusieurs fois de suite, et toujours avec le même succès. Elle n'eut aucun effet nuisible, le malade qu'on interrogea le lendemain ne se plaignait point. Son état n'était point empiré, il ne lui était rien arrivé d'extraordinaire à ce qu'il dit, ce que confirmèrent les infirmiers qu'on avait chargés de le surveiller. Le surlendemain et les jours suivants, on le galvanisa de nouveau, mais plus fortement, et toujours avec un succès qui devenait de plus en plus marqué : sa physionomie s'animait à la vue de l'appareil et pendant son action. Ce n'était point cet homme sombre et abattu : une douceur se répandait sur son visage, il laissait quelquefois échapper un léger sourire qui n'avait absolument rien de niais ni de stupide. Puis nous imaginâmes de raser la tête sur la suture pariétale, et d'y diriger le courant électrique, et il s'avéra que ce moyen, que nous continuâmes d'employer depuis ce moment, produisait les améliorations les plus sensibles dans l'état du sujet : enfin la mélancolie disparut, le malade ne rebuta plus les aliments qu'on lui présentait, il en sentit le besoin, et reprit bientôt toutes ses forces. Les médecins de l'hôpital ne doutant point de sa parfaite guérison, lui permirent d'en sortir. »

Bien que ces descriptions soient d'une précision phénoménologique, clinique et thérapeutique remarquable, le niveau de preuve qu'elle offre reste insuffisant pour une pratique médicale fondée sur la science. À la même époque Franklin participa ainsi à l'évaluation d'une autre thérapeutique d'application de fluide physique : le magnétisme animal de Franz Anton Mesmer (1734-1815) [11,12].

Critères de causalité et preuve d'efficacité clinique de l'électricité en psychiatrie

Mesmer et son mentor Charles Deslon (1750-1786), docteur-régent à la Faculté de Médecine de Paris et membre de la

Société Royale de Médecine développèrent une thérapeutique basée sur l'utilisation d'un baquet en bois autour duquel les patient(e)s étaient relié(e)s par des tiges de fer. Le baquet était censé être un condenseur et un conducteur du magnétisme animal. Le thérapeute circulait alors entre les participant(e)s et touchait avec une baguette en fer une partie de leur corps [13]. Ces séances furent décrites dans le « Rapport des commissaires chargés par le roi de l'examen du magnétisme animal » de 1784 qui fut exposé à l'Académie Royale des Sciences par Bailly « en son nom et au nom de Franklin, Le Roy, De Bory et Lavoisier le 4 septembre 1784 » : « Rien n'est plus étonnant que le spectacle de ces convulsions ; quand on ne l'a point vu, on ne peut s'en faire une idée : en le voyant, on est également surpris du repos profond d'une partie de ces malades, de l'agitation qui anime les autres ; des accidents variés qui se répètent ; des sympathies qui s'établissent. On voit des malades se chercher exclusivement en se précipitant l'un vers l'autre, se sourire, se parler avec affection et adoucir mutuellement leurs crises. Tous sont soumis à celui qui magnétise ; ils ont beau être dans un assouplissement apparent, la voix, un regard, un signe les en retire. On ne peut s'empêcher de reconnaître, à ces effets constants, une grande puissance qui agite les malades, les maîtrises, et dont celui qui magnétise semble être le dépositaire » [12].

La commission partira d'un postula essentiel pour le développement des études d'efficacité futures en médecine. « Après avoir observé ces effets au traitement public, on a dû s'occuper d'en démêler les causes, et de chercher les preuves de l'existence et de l'utilité du magnétisme. La question de l'existence est la première ; celle de l'utilité ne doit être traitée que lorsque l'autre aura été pleinement résolue. Le magnétisme animal peut bien exister sans être utile, mais il ne peut être utile s'il n'existe pas ». « Le traitement des maladies ne peut fournir que des résultats incertains et souvent trompeurs ; cette incertitude de saurait être dissipée, et toute cause d'illusion compensée, que par une infinité de cures, et peut être par l'expérience de plusieurs siècles. L'objet et l'importance de la commission demandent des moyens plus prompts. Les commissaires ont dû se borner aux preuves purement physiques, c'est à dire, aux effets momentanés du fluide sur le corps animal, en dépouillant ces effets de toutes les illusions qui peuvent s'y mêler, et en s'assurant qu'ils ne peuvent être dus à aucun autre cause que le magnétisme animal » [12].

Ces postulats de départ sont remarquables car ils focalisent l'attention du niveau de preuve en médecine en premier sur le lien de causalité entre l'effet obtenu et la cause physique appliquée. L'efficacité clinique ne vient que dans un deuxième temps [11].

La commission détaillera ensuite une série de critères nécessaires pour démontrer un lien de causalité entre un supposé fluide magnétique et les effets provoqués chez le sujet. La commission ne s'embarquera pas dans « une discussion philosophique sur le sens de la causalité » en médecine, mais recherchera les critères qui peuvent être appliqués pragmatiquement pour établir un lien de causalité [13]. Étonnamment la commission établit une liste de critères suivant une méthodologie à laquelle elle semble habituée. Le caractère stupéfiant du rapport étant justement que cette méthodologie semble aller de soi. Cette méthodologie vient en fait du 16^e siècle et des niveaux de preuves appliqués sur l'exorcisme (voir : [14] et l'article de Cermolacce et al. dans ce même numéro). Nous proposons d'analyser ces critères à la lumière de ceux proposés par Austin Bradford Hill (1897-1991) en 1965 [6].

Analogie

L'analogie correspond au fait d'aborder un phénomène en référence à un phénomène lui ressemblant et connu. Franklin transposa en effet sa connaissance des thérapies électriques pour les appliquer par analogie au magnétisme animal. Comme l'électricité, « *le moyen le plus sûr pour constater l'existence du fluide magnétique animal, serait de rendre la présence sensible, mais il n'a pas fallu beaucoup de temps aux commissaires pour reconnaître que ce fluide échappe à tous les sens. Il n'est point lumineux et visible comme l'électricité ; son action ne se manifeste pas à la vue comme l'attraction de l'aimant (...). S'il existe en nous et autour de nous, c'est donc d'une manière absolument insensible* » [12].

Cohérence

La cohérence est le fait que le lien de causalité établi ne doit pas être en opposition avec les connaissances biologiques actuelles. La commission constata que « *le magnétisme animal embrasse la Nature entière ; il est, dit-on, le moyen de l'influence des corps célestes sur nous* ». Mais suivant le principe de cohérence : « *les commissaires ont crû qu'ils devaient d'abord écarter cette grande influence, ne considérer que la partie de fluide répandue sur la terre, sans s'embarrasser d'où il vient, et constater l'action qu'il exerce sur nous, autour de nous, et sous nos yeux, avant d'examiner ses rapports avec l'univers* ». En clair : « *D'abord écarter l'idée des influences célestes* » [12].

Expériences

Des expériences doivent être réalisées pour tester le lien de cause à effet. Et la commission mena 16 expériences. La première « sur eux-mêmes » et les autres « sur différents sites ».

Temporalité

La temporalité est le fait que la cause doit précéder l'effet ce que met en œuvre la commission en appliquant le magnétisme et en décrivant ses effets.

Spécificité

La spécificité est le fait de s'assurer que le lien de cause à effet est bien lié à la cause identifiée et pas à une variable confondante. La commission mena ainsi un des premiers essais en aveugle de l'histoire de la médecine en bandant littéralement les yeux des sujets. Ainsi « *les commissaires sont convenus de bander les yeux des sujets éprouvés, de ne point les magnétiser le plus souvent (...).* » Par ailleurs, la commission fit attention à ne pas induire de réponse erronée de la part de sujet, et mena une réflexion sur le dispositif de réponse des sujets « éprouvés », et sur la façon de les questionner. « *Cette marche ne devait pas les induire en erreur, elle ne trompait que leur imagination. En effet (...), c'est l'impression sentie qui doit dicter leur réponse, et non la manière dont ils sont interrogés* » [12].

Robustesse

Le lien de cause à effet doit être testé plusieurs fois et le caractère systématique ou presque de l'association constaté.

Ainsi au cours des 16 expériences, la commission expérimenta sur des « malades de la classe du peuple » (expérience N°2), mais aussi sur des « malades d'une classe plus distinguée » (expérience N°3), sur l'induction de crise (expériences N° 8 et 9), mais aussi sur l'induction de modification de la parole (expérience N° 12) ou de la vision (expérience N°13). Tout au long des différentes expériences, la commission compara les résultats, constata « les mêmes résultats », pour conclure que l'ensemble de « ces expériences sont uniformes et décisives » [12].

Force de l'association

La force de l'association est l'intensité du lien entre la cause et l'effet. La commission constate que « *l'imagination suffit pour produire les effets attribués au magnétisme* ». Pourtant, de manière intéressante, la commission constate que cet effet de l'imagination est important. L'effet de l'imagination provoque des effets quasi constants sur le corps des sujets éprouvés. C'est alors que le rapport aborde une dichotomie qui sera structurante pour le champ psychiatrique entre les tenants, non pas du magnétisme, mais d'un effet thérapeutique de l'imagination, et les tenants d'une méfiance face à ces effets en médecine [15-17].

En effet, contrairement à Mesmer qui restera attaché au fluide magnétique, Deslon acquiesça des résultats de la commission, mais pour « *déclarer, dans le comité tenu chez Mr Franklin, le 19 juin, qu'il croyait pouvoir poser en fait que l'imagination avait la plus grande part dans les effets du magnétisme animal, dont le pouvoir est aussi puissant qu'il est peu connu. (...) Il assure également que plusieurs (de ses malades) ont été ou guéris ou infiniment soulagés. Il a observé au commissaire que l'imagination ainsi dirigé au soulagement de l'humanité souffrante, ferait un grand bien dans la pratique de la médecine* » [12].

Pourtant la commission conclura son rapport d'une toute autre manière. L'imagination « *établit entre deux individus une relation et une dépendance nécessaire. L'intention que je dirige, c'est mon imagination qui commande, l'intention qui me répond, c'est l'imagination qui s'exalte et qui obéit. La recherche d'un agent qui n'existe pas (à savoir celui du magnétisme, ndr), sert donc à faire connaître une puissance réelle de l'homme ; l'homme a le pouvoir d'agir sur son semblable, d'ébranler le système des nerfs, et de lui imprimer des convulsions. Mais cette action ne peut être regardée comme physique ; (...) elle est entièrement morale, c'est celle de l'imagination sur l'imagination. Action presque toujours dangereuse, que l'on peut observer en philosophie, et qu'il est bon de connaître que pour en prévenir les effets.* » Les commissaires concluant radicalement que « *les procédés du magnétisme en général pouvaient à la longue devenir funestes* » [12].

Compatibilité avec des théories biologiques

Malgré cette condamnation morale de l'imagination, la commission cherchera à établir une plausibilité biologique des effets de l'imagination sur le corps humain, en partant d'un principe de « correspondance générale » entre les organes. « *Il existe très certainement une sympathie, une correspondance entre toutes les parties du corps, une action et une réaction telles que les sensations excitées dans un centre, ébranlent les autres parties du corps, et que réciproquement une sensation éprouvée dans une partie ébranle et met en jeu le centre nerveux, qui souvent transmet cette impression à toutes les autres parties* » [12].

Preuves d'efficacité cliniques de l'électroconvulsivothérapie

Études randomisées contrôlées contre placebo pour les ECTs

Les ECTs sont efficaces cliniquement et le taux de répondeurs dans le cadre des épisodes dépressifs caractérisés (EDC) est d'environ 80 %, ce qui en fait une des thérapeutiques psychiatriques des plus efficaces [18]. Pourtant comme le soulignait le rapport de la commission, l'efficacité clinique est insuffisante pour légitimer une thérapeutique en médecine. La question du lien de causalité est la première, « celle de l'utilité ne doit être traitée que lorsque l'autre aura été pleinement résolue » [12]. Il faut donc s'assurer d'un lien de causalité entre le principe physique appliqué (à savoir l'électricité) et l'effet clinique obtenu. Ainsi les ECTs, dans le cadre du traitement des EDC, ont été soumis à 12 études contrôlées randomisées contre ECT placebo afin de répondre aux critères de Hill précédemment cités pour analyser le rapport de la commission de 1784. L'ECT « placebo » était constitué d'une induction anesthésique seule avec une fréquence des séances identique à celle du traitement par ECT « actif ». Il existe 4 méta-analyses concluant toutes à une efficacité supérieure des ECT « actif » sur l'ECT « placebo » [19-22].

La méta-analyse publiée dans le *Lancet* par « The UK ECT review group » est la plus emblématique [22]. Six études sont incluses, pour un nombre total de 256 patients [23-28]. La taille d'effet était grande puisque de 0,908 (0,537 - 1,270) (en faveur de l'ECT « actif ») et que l'amélioration moyenne du nombre de points sur le score de l'échelle de Hamilton, par rapport au groupe ECT « placebo », était de 9,7 (5,7-13,5) [22]. Cette taille d'effet est à mettre en relation avec celle des antidépresseurs, qui contre médicament placebo, ne présentent qu'une taille d'effet faible et une amélioration moyenne du nombre de points à l'échelle d'Hamilton bien souvent inférieure à 5 par rapport au groupe placebo.

Limites des études contrôlées randomisées contre placebo

Les six études incluses présentent cependant des limitations majeures [18]. Premièrement seule une étude sur les six a réalisé un entretien structuré pour confirmer le diagnostic d'EDC [27]. Cette limitation soulève la question de l'hétérogénéité des diagnostics dans ces études. Deuxièmement, les six études utilisaient du courant électrique sinusoïdal qui n'est plus la méthode actuellement utilisée (stimulation en courant à pulses brefs désormais). Par ailleurs aucune étude ne rapporte la charge électrique utilisée pour la stimulation. Troisièmement, au niveau méthodologique, aucune étude ne s'assure que les patients du groupe ECT « placebo » ne savaient pas qu'ils étaient assignés au groupe placebo, et peut donc se poser la question de l'induction anesthésique seule comme technique adéquate pour définir une ECT « placebo ».

Par ailleurs, trois études présentent des résultats surprenants dans le groupe placebo. L'étude de Lambourn et al. (1978) décrit une amélioration très importante de 25 points à l'échelle d'Hamilton pour le groupe ECT « active », mais également de 23 points pour le groupe ECT « placebo » [28]. L'étude de Johnston et al. (1980) retrouve quant à elle une importante amélioration de 37 points pour le groupe ECT « active », et de 20 points pour le groupe ECT « placebo » [27]. Enfin, l'étude de Freeman et al. (1978) a réalisé lors des deux premières séances soit des ECTs « actives »,

soit des ECTs « placebos ». Deux séances supplémentaires étaient ensuite réalisées par ECTs « actives ». L'amélioration après 4 séances d'ECTs « actives », ou 2 séances d'ECTs « placebos » plus 2 séances d'ECTs « actives » était similaire [25].

Comme le conclut Rasmussen en 2009 : « la gold standard pour évaluer l'efficacité clinique en médecine sont les études randomisées, contrôlées, contre placebo, et de telles études pertinentes manquent pour les ECT, pour les raisons citées au dessus. Bien sûr cela ne signifie pas que les ECT ne sont pas meilleurs que les ECT placebos, mais cela signifie que des études décisives, sans limitations majeures, n'ont pas été réalisées » [18].

Relation dose-effet et électroconvulsivothérapie

L'évaluation en 1784 de la preuve d'un lien de causalité entre magnétisme animal et effet clinique a suivi huit des neuf critères de Hill. Le neuvième critère de Hill est l'établissement d'une relation dose effet [6]. La méta-analyse du *Lancet* a exploré cette relation [22].

Sept études étaient incluses, pour un nombre total de 342 patients [29-35]. La comparaison faible versus forte charges était soit 2,5 fois le seuil versus 403 mc [32,35], soit 7-10 J versus 40-55 J [33], soit titration versus 240 mC [31], soit 50 % au-dessus du seuil versus 150-500 % au-dessus du seuil [29], soit au seuil versus 2,5 au-dessus du seuil [30]. La taille d'effet était grande puisque de 0,575 (0,329 - 0,829) en faveur des ECTs forte charge, et que l'amélioration moyenne du nombre de points sur le score de l'échelle de Hamilton, par rapport au groupe ECTs faible charge, était de 4,1 (2,4-5,9) [22]. Cependant les patients traités avec de fortes doses présentaient plus de plaintes de mémoire antérograde [36]. La question est donc de savoir comment trouver pour un patient donné la charge électrique la plus adaptée [37,38].

En pharmacométrie l'établissement de la dose la plus adaptée utilise les principes de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie en établissant une relation entre dose et effet qui passe en particulier par une variable intermédiaire essentielle : la concentration plasmatique. La concentration plasmatique permet de tenir compte de l'interaction qui se produit entre la dose et l'organisme. Pourrait-il y avoir une variable intermédiaire comparable pour les ECT ? La qualité électroencéphalographique (EEG) de la crise épileptique induite par l'ECT semble être une variable d'intérêt [37] (Fig. 1).

Enregistrement EEG et ECT

L'enregistrement EEG de la crise induite par ECT est un élément clef des recommandations pour la conduite d'une cure ECT de qualité, pour revue voir [37]. L'objectif technique de l'EEG associé à une séance ECT est de pouvoir enregistrer l'activité électrique cérébrale produite par chacun des hémisphères. Les principaux appareillages de stimulation ECT sont donc équipés d'un système d'enregistrement EEG deux dérivations (ou canaux). Il est classique de décrire sur cet EEG (pour un atlas EEG des crises ECT voir : [38]) :

- Une phase pré-critique, de très courte durée, caractérisée par une activité EEG très rapide et de faible amplitude donnant l'impression d'un aplatissement du tracé,
- Une phase critique (ou « ictale ») de recrutement, de courte durée (quelques secondes), caractérisée par une activité EEG

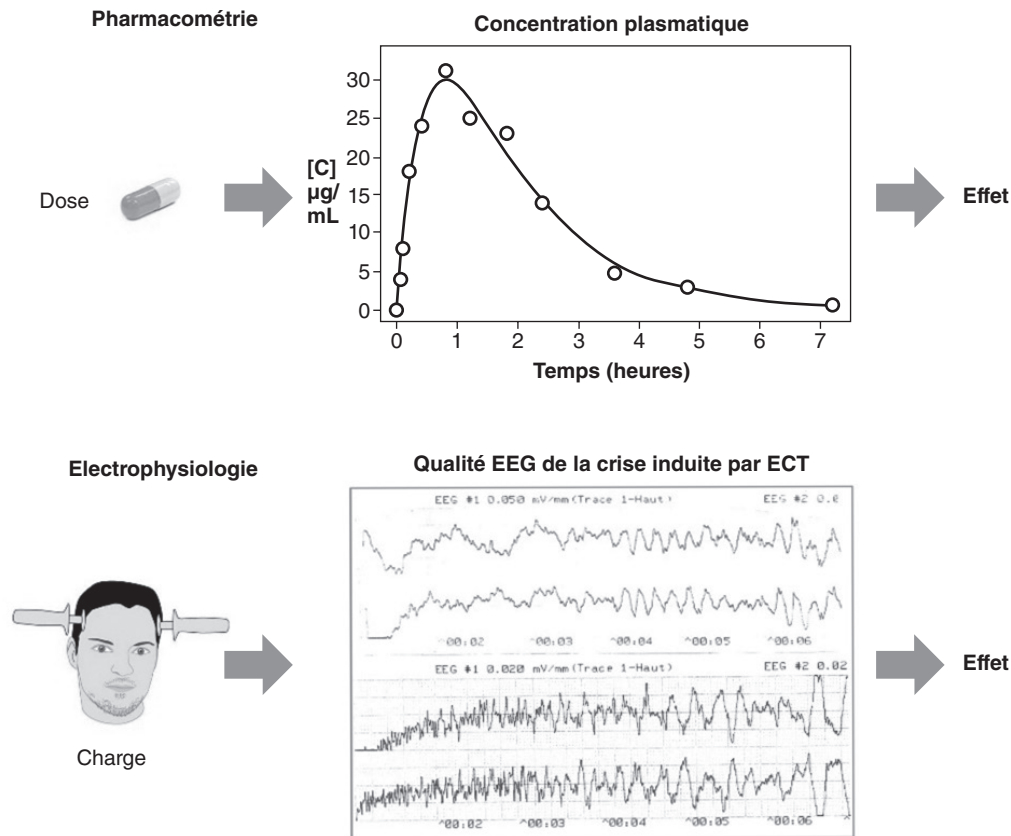


Figure 1. Comparaison de la relation dose-effet pour les thérapeutiques médicamenteuses et pour l'électroconvulsivothérapie.

- rapide, tonique, aux alentours de 20 Hz, constituée de pointes rapides d'amplitude croissante,
- Une phase critique (ou « ictale ») tonique d'une dizaine de secondes, caractérisée par des paroxysmes rapides et amples de types pointes et polypointes,
 - Une phase critique (ou « ictale ») clonique, la plus longue, caractérisée par l'apparition d'ondes lentes / pointes-ondes, progressivement régulières, rythmiques, de grande amplitude, stéréotypées (de morphologie identique), synchrones entre les deux hémisphères, associées à des mouvements cloniques convulsifs fins des extrémités. La fréquence de ces activités rythmiques diminue au cours de cette phase (de 5 Hz à 1 Hz environ),
 - Une phase critique (ou « ictale ») de terminaison caractérisée par des ondes lentes dont l'amplitude, la rythmicité et la régularité diminuent jusqu'à l'arrêt de la crise.
 - Une phase post-critique après la fin de la crise, caractérisée par un aplatissement important du tracé (voire un silence électrique) appelé phase de suppression post-ictale. Cette phase dure quelques secondes avant le retour d'une activité EEG post-critique ralentie.

Qualité électroencéphalographique d'une crise épileptique induite par ECT

La durée des crises épileptiques induites par ECT n'est pas un critère de qualité EEG bien qu'elle soit un critère essentiel à évaluer. Cependant, si une crise épileptique induite par ECT

doit faire plus de 15-20 secondes pour être considérée comme efficace, une durée plus longue n'est pas associée à une efficacité clinique supplémentaire, et au contraire peut être associée à plus d'effets secondaires cognitifs de la cure ECT.

Les critères de qualité EEG ont été regroupés sous la forme d'une échelle de cotation de la qualité EEG de la crise dans un article de 2010 de MacPherson et al. [39] et qui a été utilisé récemment dans un article de *Brain Stimulation* [40]. Cet article montre que la durée entre l'induction anesthésique et le début de la stimulation électrique est un facteur très important à prendre en compte pour obtenir des crises épileptiques de qualité au niveau EEG [40].

Nous proposons ici la traduction de cette échelle [39], qui a le mérite de regrouper de manière pratique les critères utilisés dans différentes études depuis les années 1990 par les équipes de Krystal (*Duke University*) d'une part [41-44] et de Nobler-Sackeim (*Columbia University*) d'autre part [45,46]. Nous proposons également de rajouter à cette traduction une grille visuelle pratique pour pouvoir évaluer ces 5 critères (Fig. 2). MacPherson et al. ont d'ailleurs montré que l'élaboration de ce système de cotation, permettait, chez deux psychiatres expérimentés dans les ECT, une fiabilité inter-juges très bonne de plus 0,8 [39].

1.1.1. Critère 1 : Durée avant le ralentissement (Time to onset of slowing TSLOW)

Évaluer la durée depuis la fin de la stimulation électrique ECT jusqu'au début du ralentissement de la fréquence EEG au

Critère 3 : Régularité de la crise
Seizure regularity
 (0 – 6)

Critère adapté de Weiner & Krystal, 1993

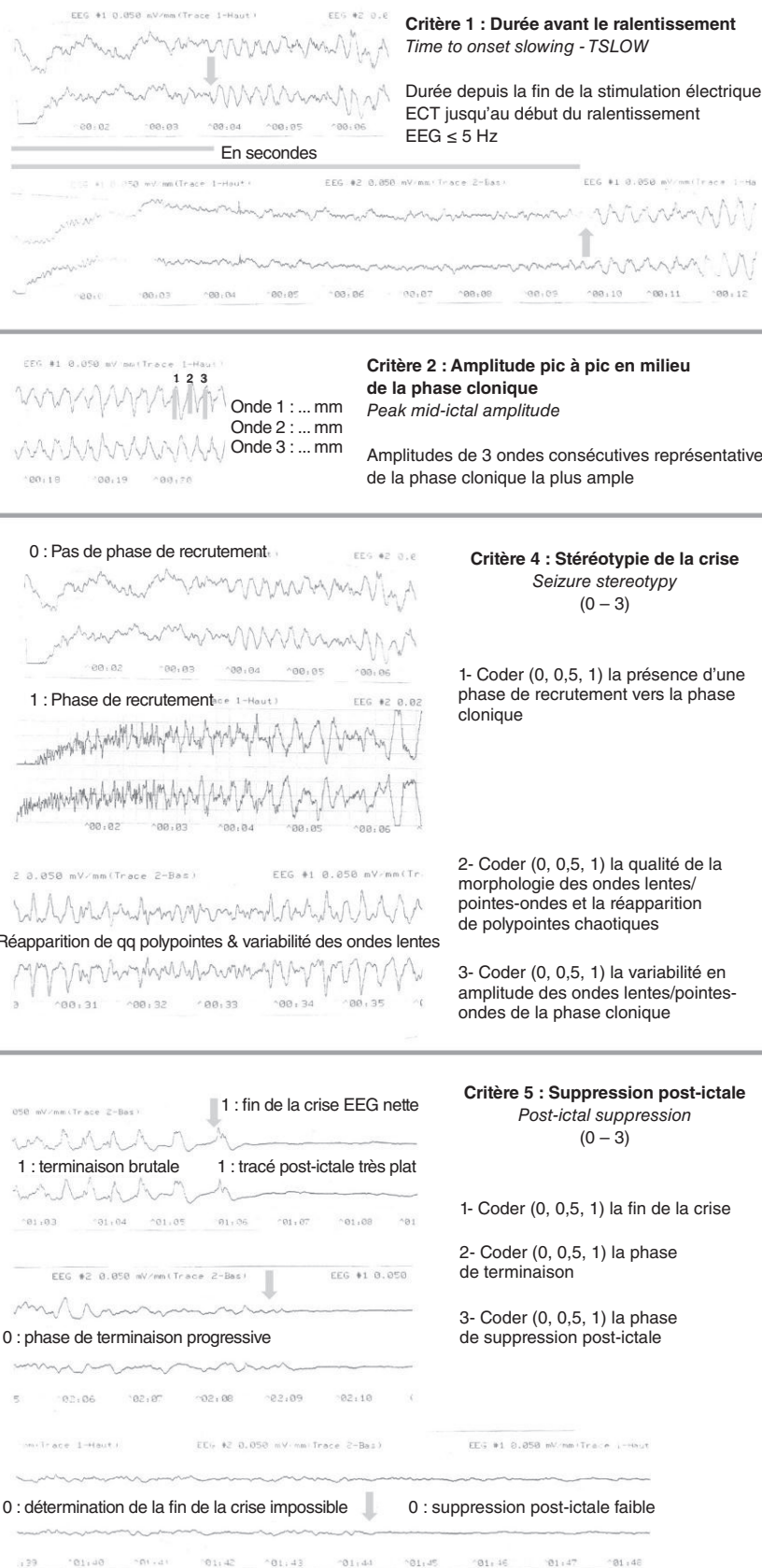
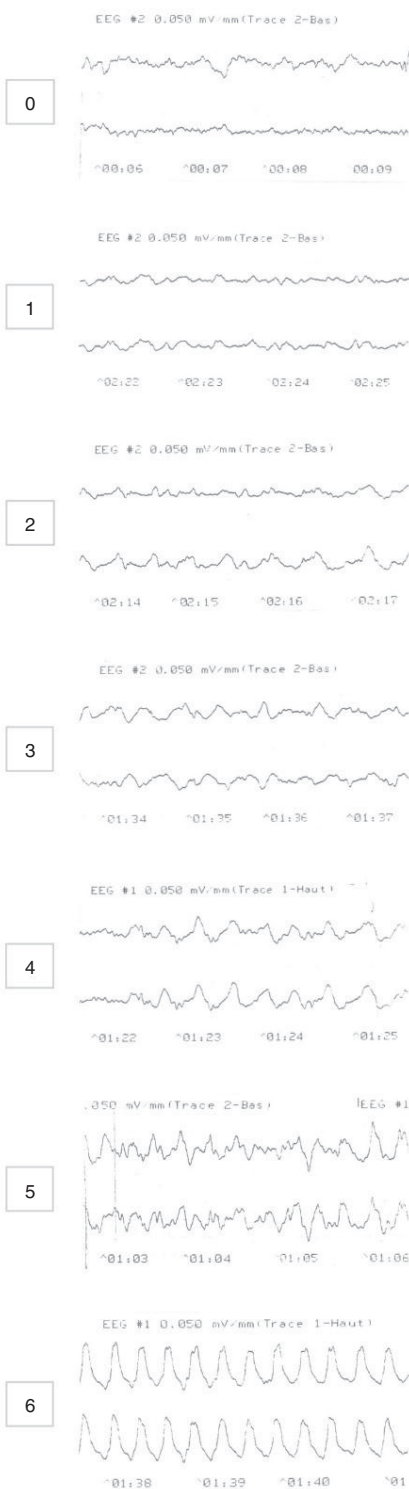


Figure 2. Échelle de cotation de la qualité EEG des crises induites par électroconvulsivothérapie. Adaptée de l'échelle de MacPherson et al. [39].

dessous de 5 Hz (≤ 5 Hz) caractéristique de la phase clonique. Coter à 0 si la fréquence initiale n'excède pas 5 Hz.

1.1.2. Critère 2 : Amplitude pic à pic en milieu de la phase clonique

Calculer la moyenne d'amplitude de 3 ondes consécutives représentative de la phase clonique avec les plus grandes ondes lentes / pointes-ondes. Ignorer les phases de transition.

1.1.3. Critère 3 : Régularité de la crise (coder de 0 à 6)

Coder le pattern prédominant pendant la phase clonique d'ondes lentes / pointes-ondes (ignorer les phases de transition). Voir échelle de Weiner et Krystal de 1993, p. 105 [47]. Ce critère évalue l'intensité et la morphologie de la phase clonique. Le score de 6 caractérise une crise très régulière. À noter que plus une crise est régulière, plus son amplitude est grande.

1.1.4. Critère 4 : Stéréotypie de la crise (coder de 0 à 3, par incrémentation de 0,5 points)

Le codage se fait sur trois caractéristiques. Coder 0, 0,5, ou 1 pour chacune des 3 caractéristiques et additionner le tout. Ce codage permet d'évaluer la forme globale de la crise.

1. Coder la transition de la phase de recrutement et tonique de polypointes vers la phase clonique d'ondes lentes / pointes-ondes (0 = pas de phase de recrutement, 1 = phase de recrutement présent et transition vers les ondes lentes / pointe-ondes claire). Envisager la transition en termes à la fois de morphologie et d'augmentation d'amplitude.

2. Coder la qualité de la morphologie des ondes lentes / pointes-ondes et la réapparition de polypointes chaotiques pendant la phase clonique d'ondes lentes / pointes-ondes (0 = pas de d'ondes lentes / pointes-ondes claires et/ou polypointes chaotiques présents au cours de la phase clonique; 1 = une phase d'ondes lentes / pointes-ondes stéréotypée est présente, et aucune réapparition de polypointes chaotiques n'est retrouvée).

3. Coder la variabilité en amplitude de la phase clonique d'ondes lentes / pointes-ondes (0 = variabilité marquée, l'amplitude est inconstante pour > 50 % de la phase clonique; 1 = l'amplitude est constante pour > 80 % de la phase clonique) Note : ceci exclut les phases de transition.

1.1.5. Critères 5 : suppression post-ictale (coder de 0 à 3, par incrémentation de 0,5 points)

Le codage se fait sur trois caractéristiques. Coder 0, 0,5, ou 1 pour chacune des 3 caractéristiques et additionner le tout.

1. Coder la fin de la crise (0 = détermination de la fin de la crise EEG impossible; 1 = fin de la crise EEG nette).

2. Coder la phase de terminaison (0 = phase de terminaison progressive, la phase de transition constitue plus de 1/3 de la crise EEG; 1 = terminaison brutale).

3. Coder la phase de suppression post-ictale après la fin de la crise (0 = suppression post-ictale faible; 1 = tracé post-ictale très plat).

Quel niveau de preuve pour une relation dose-effet électroencéphalographique avec les ECT ?

En 1982 Robin et De Tissera remarquaient dans une études comparant l'efficacité thérapeutique d'ECTs à faible ou forte charge (en courant sinusoïdal), que les crises EEG les plus amples associées à une suppression post-ictale marquée étaient reliées à une efficacité des ECTs plus grande [48]. Il s'agissait d'un objectif secondaire de l'étude. Nobler et al. en 1993 ont réalisé la première étude prenant comme objectif principal la qualité de la crise comme marqueur d'efficacité [45]. Vingt neuf sujets étaient traités par ECT unilatérale et 31 en bilatérale. Chaque groupe était divisé en faible et forte dose. La durée des crises ne différait pas entre les groupes. Mais, les critères de qualité de crise, en particulier le critère de suppression post-ictale permettaient de prédire les répondeurs. En 2000, Nobler et al. ont répliqué leurs résultats sur un groupe de 62 patients [46]. Ils confirmèrent que la suppression post ictale était le critère de prédiction de réponse le plus robuste. Les critères de régularité et de stéréotypie étaient des critères prédictifs moins puissants mais significatifs [46]. Krystal et al. en utilisant un design d'étude similaire ont retrouvé des résultat similaires sur les critères évalués visuellement, mais également sur des critères reliés quantifiés objectivement [41,44]. La durée de la crise ne différait pas entre les groupes [44], n'était pas un facteur pronostique et tentait même à se réduire dans les stimulations en bilatéral à forte charge [41]. Par ailleurs les critères de qualités de la crise étaient des facteurs pronostiques de réponse, en particulier dans les stimulations unilatérales en permettant de prédire l'augmentation du seuil épiléptogène au décours des séances de la cure ECT et ainsi permettant d'ajuster la dose au cours de la cure [43].

De ces études ressort que la qualité EEG des crises induites par ECT est un outil neurophysiologique essentiel pour envisager une relation dose-effet en ECT. Des études de réplifications manquent cependant bien que deux études de groupes indépendants des équipes de Nobler-Sackeim et Krystal ont retrouvé des résultats similaires pour le critère de suppression post-ictale [49] et pour les critères de régularité et de stéréotypie [50]. Des études en EEG pour les ECT sont donc encore nécessaires et offriront à la neurophysiologie une place pour les techniques de neuromodulation électrique similaire à celle de la pharmacométrie pour les thérapeutiques médicamenteuses.

Conclusion

Aborder le niveau de preuve d'efficacité des ECTs conduit à se plonger dans l'histoire débutant au 18^e siècle de l'électricité appliquée en médecine d'une part et des essais contrôlés en aveugle (par l'intermédiaire du rapport de 1784) d'autre part. La place de la psychiatrie est centrale dans cette histoire médicale. L'électricité a ainsi joué un rôle essentiel dans la constitution d'une psychiatrie biologique. Contrairement aux conceptions de Cerletti et Bini les ECTs ne proviennent pas uniquement de l'histoire des drogues proconvulsogènes. Les ECTs s'ancrent plus profondément dans l'histoire de la psychiatrie. Pour autant une approche « quasi pharmacologique » de l'électricité permet d'y transposer le critère de causalité de Hill concernant la relation dose-effet. Dans ce cadre la neurophysiologie et plus particulièrement l'électroencéphalographie per critique obtenue juste

après la stimulation électrique de la séance ECT est et sera un élément majeur pour soutenir la preuve d'efficacité de cette thérapeutique.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Beaudreau SA, Finger S. Medical electricity and madness in the 18th century: the legacies of Benjamin Franklin and Jan Ingenhousz. *Perspect Biol Med* 2006;49:330-45.
- [2] Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001;63:1-15.
- [3] Finger S. Benjamin Franklin and the neurosciences. *Funct Neurol* 2006;21:67-75.
- [4] Micoulaud Franchi JA, Quiles C, Vion Dury J. [Element for a history of electricity and brain in psychiatry. Beginning and development of electrical brain stimulation and electrical brain recording]. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:318-22.
- [5] Micoulaud Franchi JA, Quiles C, Vion Dury J. [Element for a history of electricity and brain in psychiatry. Psychiatric therapeutic applications of external electrical brain stimulation and electrical brain recording]. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:323-28.
- [6] Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- [7] Finger S. Benjamin Franklin, electricity, and the palsies: on the 300th anniversary of his birth. *Neurology* 2006;66:1559-63.
- [8] Finger S, Zaromb F. Benjamin Franklin and shock-induced amnesia. *Am Psychol* 2006;61:240-8.
- [9] Parent A, Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci* 2004;31:576-84.
- [10] Gisquet S. L'électroconvulsivothérapie: Histoire, pratique actuelle et apport dans la maladie de Parkinson. Nancy: Université Henri Poincaré; 2005.
- [11] Donaldson IM. Mesmer's 1780 proposal for a controlled trial to test his method of treatment using « animal magnetism ». *J R Soc Med* 2005;98:572-5.
- [12] Donaldson IM. The reports of the royal commission of 1784 on Mesmer's system of animal magnetism. Edinburgh: James Lind Library; 2014.
- [13] Herr HW. Franklin, Lavoisier, and Mesmer: origin of the controlled clinical trial. *Urol Oncol* 2005;23:346-51.
- [14] Kaptchuk TJ, Kerr CE, Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet* 2009;374:1234-5.
- [15] Kihlstrom JF. Mesmer, the Franklin Commission, and hypnosis: a counterfactual essay. *Int J Clin Exp Hypn* 2002;50:407-19.
- [16] Lynn SJ, Lilienfeld S. A critique of the Franklin Commission Report: hypnosis, belief, and suggestion. *Int J Clin Exp Hypn* 2002;50:369-86.
- [17] Best M, Neuhauser D, Slavin L. Evaluating Mesmerism, Paris, 1784: the controversy over the blinded placebo controlled trials has not stopped. *Qual Saf Health Care* 2003;12:232-3.
- [18] Rasmussen KG. Evidence for electroconvulsive therapy efficacy in mood disorders. In: Swartz C, editor. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 109-23.
- [19] Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, et al. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1985;142:297-302.
- [20] Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, et al. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT* 2003;19:139-47.
- [21] Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, et al. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004;20:13-20.
- [22] UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.
- [23] Wilson IC, Vernon JT, Sandifer MG, Jr., et al. A Controlled Study of Treatments of Depression. *J Neuropsychiatr* 1963;4:331-7.
- [24] West ED. Electric convulsion therapy in depression: a double-blind controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:355-7.
- [25] Freeman CP. The therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy (ECT). A double blind controlled trial of ECT and simulated ECT. *Scott Med J* 1978;23:71-5.
- [26] Gregory S, Shawcross CR, Gill D. The Nottingham ECT Study. A double-blind comparison of bilateral, unilateral and simulated ECT in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1985;146:520-4.
- [27] Johnstone EC, Deakin JF, Lawler P, et al. The Northwick Park electroconvulsive therapy trial. *Lancet* 1980;2:1317-20.
- [28] Lambourn J, Gill D. A controlled comparison of simulated and real ECT. *Br J Psychiatry* 1978;133:514-9.
- [29] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:425-34.
- [30] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328:839-46.
- [31] Janakiramaiah N, Motreja S, Gangadhar BN, et al. Once vs. three times weekly ECT in melancholia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:316-20.
- [32] McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, et al. Titrated moderately supra-threshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:438-44.
- [33] Warren EW, Groome DH. Memory test performance under three different waveforms of ECT for depression. *Br J Psychiatry* 1984;144:370-5.
- [34] Krystal AD, Weiner RD, Gassert D, et al. The relative ability of three ictal EEG frequency bands to differentiate ECT seizures on the basis of electrode placement, stimulus intensity, and therapeutic response. *Convol Ther* 1996;12:13-24.
- [35] McCall WV, Farah A, Reboussin DM, et al. Comparison of the efficacy of titrated, moderate-dose and fixed, high-dose right unilateral ECT in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;3:317-24.
- [36] Quiles C, Bosc E, Verdoux H. Altérations cognitives et plaintes mnésiques lors d'un traitement par électroconvulsivothérapie : revue de la littérature. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:285-94.
- [37] Micoulaud Franchi JA, Richieri R, Quiles C, et al. [Clinical neurophysiology in psychiatry: 3 – Electroencephalography during electroconvulsive therapy sessions]. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:411-22.
- [38] Quiles C, Micoulaud Franchi JA. *Electroconvulsivothérapie*. In: Vion Dury J, Balzani C, Micoulaud Franchi JA, editors. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie*. Paris: Elsevier; 2015. p. 133-64.
- [39] MacPherson RD, Lawford J, Simpson B, et al. Low dose lignocaine added to propofol does not attenuate the response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2010;126:330-3.
- [40] Galvez V, Hadzi-Pavlovic D, Wark H, et al. The Anaesthetic-ECT Time Interval in Electroconvulsive Therapy Practice—Is It Time to Time? *Brain Stimul* 2016;9:72-7.
- [41] Krystal AD, Weiner RD, McCall WV, et al. The effects of ECT stimulus dose and electrode placement on the ictal electroencephalogram: an intraindividual crossover study. *Biol Psychiatry* 1993;34:759-67.
- [42] Krystal AD, Weiner RD, Coffey CE. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:295-303.
- [43] Krystal AD, Coffey CE, Weiner RD, et al. Changes in seizure threshold over the course of electroconvulsive therapy affect therapeutic response and are detected by ictal EEG ratings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:178-86.
- [44] Krystal AD, Weiner RD, Coffey CE, et al. EEG evidence of more « intense » seizure activity with bilateral ECT. *Biol Psychiatry* 1992;31:617-21.
- [45] Nobler MS, Sackeim HA, Solomou M, et al. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry* 1993;34:321-30.
- [46] Nobler MS, Luber B, Moeller JR, et al. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. I. Global analyses. *J ECT* 2000;16:211-28.
- [47] Weiner RD, Krystal AD. EEG monitoring of ECT seizure. In: Coffey CE, editor. *The clinical science of electroconvulsive therapy*. Arlington: American Psychiatric Press; 1993.
- [48] Robin A, De Tissera S. A double-blind controlled comparison of the therapeutic effects of low and high energy electroconvulsive therapies. *Br J Psychiatry* 1982;141:357-66.
- [49] Suppes T, Webb A, Carmody T, et al. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J Affect Disord* 1996;41:55-8.
- [50] Folkerts H. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:155-64.