

D. Szekely

Centre hospitalier Princesse Grâce de Monaco, Principauté de Monaco
Adresse e-mail : david.szekely@chpg.mc

La stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS) est une technique de neuro-modulation qui utilise un courant électrique de faible intensité. Simple à mettre en œuvre, non invasive et peu coûteuse, elle fait l'objet de multiples études tant cliniques qu'expérimentales.

À partir des travaux de Priori et al. [1] qui ont montré qu'un courant de faible intensité appliqué sur le scalp est capable de moduler l'excitabilité corticale, le rythme des études publiées s'est accéléré depuis 2005. Les résultats des études publiées, des revues de la littérature et des quelques méta-analyses disponibles montrent que la tDCS peut avoir un intérêt dans la stratégie thérapeutique de la dépression, de la schizophrénie et des addictions avec un impact à la fois sur les symptômes de la maladie mais également les troubles connexes tels que la cognition [2]. À partir de ces études, mais également par leur expérience personnelle et leurs travaux les auteurs proposent de discuter de la place de la tDCS dans les stratégies thérapeutiques actuelles, de discuter des mécanismes d'action mis en jeu et des risques d'une utilisation excessive inhérents à sa simplicité d'emploi.

Mots clés tDCS ; Dépression ; Schizophrénie ; Addictions avec substance

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998;9(10):2257–60.
- [2] Mondino M, Bennabi D, Poulet E, Galvao F, Brunelin J, Haffen E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry* 2014.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.063>

S33A

tDCS dans le traitement de la dépression : un exemple de recherche clinique translationnelle

E. Haffen

CHRU de Besançon, Besançon, France

E-mail address: emmanuel.haffen@univ-fcomte.fr

Since the discovery of psychopharmacological treatments in the early 1950s, followed by the development of second-generation antidepressants, biological psychiatry has not achieved much progress. Recent technological advances in the field of non-invasive brain stimulation open new perspectives in the treatment of depressive disorders (MDD). Amongst them, transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates cortical excitability and induces long-lasting effects. Here, we aimed at evaluating whether tDCS has potential to be developed as an innovative treatment in psychiatry. We conducted several studies in humans and animal models, exploring clinical and cognitive effects, especially in MDD. Our findings indicated beneficial clinical effects of tDCS. The data published to date are promising and supports the use of tDCS as a treatment for MDD. However, its place regarding other treatments still has to be determined before becoming a routine clinical treatment.

Keywords: tDCS ; Dépression

Disclosure of interest The author declares that he has no conflicts of interest concerning this article.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.064>

S33B

tDCS dans le traitement des hallucinations résistantes des schizophrénies

E. Poulet

Service de psychiatrie des urgences, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Adresse e-mail : emmanuel.poulet@chu-lyon.fr

Malgré l'efficacité des traitements pharmacologiques antipsychotiques, près de 25% des patients atteints de schizophrénie demeurent résistants et présentent des hallucinations acoustico-verbales ou des symptômes négatifs source de handicap et d'une souffrance significative. Depuis les premiers travaux dans le traitement des hallucinations auditives par Hoffman, la rTMS a pris une place importante dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie. Cependant, les résultats restent hétérogènes, spécifiques des symptômes cibles et de durée variable. Dans ce contexte, l'apport de la stimulation transcrânienne en courant continu (tDCS) qui permet une stimulation conjointe de plusieurs sites avec des effets de modulation de l'excitabilité corticale variable en regard de la cathode (effet « inhibiteur ») et de l'anode (effet « excitateur »), pourrait constituer une piste intéressante pour ces patients. Nous présentons ici une revue de la littérature de l'utilisation de la tDCS dans le traitement de la schizophrénie. À partir de la première étude pilote montrant une efficacité remarquable sur les hallucinations mais également sur plusieurs dimensions de cette pathologie [1], plusieurs études de cas ont été publiées. De nouveaux paramètres de stimulation se développent [2] et les données d'imagerie couplées aux protocoles thérapeutiques mettent en évidence des effets globaux sur un large réseau impliqué dans la genèse de ces symptômes.

Mots clés Neuromodulation ; tDCS ; Schizophrenia

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169(7):719–24.
- [2] Haesebaert F, Mondino M, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Efficacy and safety of fronto-temporal transcranial random noise stimulation (tRNS) in drug-free patients with schizophrenia: a case study. *Schiz Res* 2014 [sous presse].

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.065>

S33C

tDCS dans le traitement des addictions : quelles perspectives ?

S. Guillaume

Inserm U1061, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Adresse e-mail : s-guillaume@chu-montpellier.fr

Les troubles addictifs sont des troubles complexes où les traitements actuellement efficaces restent peu nombreux. Dans ce contexte, la tDCS de part son action neuromodulatrice, sa simplicité d'utilisation et sa faible innocuité pourrait être une option valable à la fois pour mieux comprendre la physiopathologie de ces troubles que comme traitement potentiel. Les comportements addictifs sont marqués par un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques faisant qu'un individu continue à consommer en dépit des conséquences négatives auquel il s'expose. Parmi ces caractéristiques, le *craving* est particulièrement impliqué dans le maintien des consommations. La neurobiologie du *craving* implique les régions préfrontales. Cela en fait une cible de choix pour la tDCS. Des études tDCS versus une stimulation



placEbo ciblant le cortex préfrontal ont montré une diminution du *craving*. Ces résultats ont été retrouvés dans une série d'addiction allant du tabac à la méthamphétamine en passant par l'alcool et la nourriture. Dans certaines études, cette diminution du *craving* était associée cliniquement à une diminution des consommations de nourriture ou de cigarettes.

Une autre cible d'action potentielle pourrait être neurocognitive. Les addictions sont marquées par des altérations de la prise de décision, une hypersensibilité à la récompense et une impulsivité importante. Des études très préliminaires chez des sujets dépendants au tabac et au cannabis suggèrent qu'un programme de tDCS ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral améliore ces fonctions neuropsychologiques et ainsi indirectement le pronostic de l'addiction. Les données actuelles ne permettent cependant pas de préciser si il existe un maintien à long terme des effets observés. L'intérêt clinique et les paramètres optimaux d'utilisation doivent également être mieux définis. Néanmoins ces premières données suggèrent que la tDCS pourrait permettre le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans des troubles où les prises en charge actuelles sont perfectibles.

Mots clés Alcool ; Tabac ; Addiction alimentaire ; tDCS ; *Craving*

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Pour en savoir plus

Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(10 Pt 2):2472–80.

Levasseur-Moreau J, Fecteau S. Translational application of neuro-modulation of decision-making. *Brain Stimul* 2012;5(2):77–83.

Mondino M, Bennabi D, Poulet E, Galvao F, Brunelin J, Haffen E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry* 2014;15(4):261–75.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.066>

Forum association

FA4

AFPBN - Les sels de lithium : mythes et réalités

D. Misdrahi

Pôle de psychiatre adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux, France

Adresse e-mail : david.misdrahi@u-bordeaux2.fr

Le lithium est utilisé en psychiatrie depuis plus d'un demi siècle mais son mode d'action reste encore largement obscur. Il a été montré parmi de nombreux autres effets que le lithium est capable d'inhiber directement une enzyme, la Glycogen synthase kinase-3. L'équipe de Beaulieu et Caron [1] a découvert que GSK-3 pouvait être inhibée par d'autres mécanismes faisant intervenir la kinase Akt. Ces mécanismes complexes altèrent, entre autres, les effets de la dopamine dans le cerveau. Ces recherches suggèrent qu'une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux à l'origine des effets thérapeutiques du lithium permettrait le développement de nouveaux médicaments « stabilisateurs de l'humeur », plus sélectifs et présentant moins d'effets secondaires. L'efficacité des sels de lithium dans le trouble bipolaire a été démontrée avec une spécificité dans la prévention du risque suicidaire qui en fait une molécule remarquable [2]. Son action retardée dans le traitement de l'épisode maniaque et une moindre efficacité chez certains patients comme dans les états mixtes constituent aussi des limites à sa prescription. En dehors du risque tératogène, le traitement au long cours peut être associé à des troubles du métabolisme phosphocalcique et à des complications rénales

(diabète insipide et néphropathie interstitielle). Celles-ci peuvent être un frein à la prescription alors que des mesures simples de dépistage et une bonne coopération avec le néphrologue permettent de les prévenir [3]. Des travaux récents [4], apportent un éclairage nouveau sur la réalité de la tolérance du lithium avec des recommandations simples pour la surveillance d'une lithothérapie au long cours améliorant la valence bénéfique risque de cette prescription. Aujourd'hui avec une offre croissante de nouvelles molécules dans le traitement du trouble bipolaire et une multiplication des recommandations internationales il est utile de repositionner la prescription des sels de lithium.

Mots clés Sels de lithium ; Trouble bipolaire ; Effets secondaires ; Mécanismes d'action

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Beaulieu JM, Caron MG. Looking at lithium: molecular moods and complex behaviour. *Mol Interv* 2008.
- [2] Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005.
- [3] Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry* 2007.
- [4] McKnight, Rebecca F, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.067>

FA4A

Inhibition by lithium of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3): Possible mechanism of therapeutic action of lithium

D. Hervé

Inserm UMR-S 839, université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC), Sorbonne universités, institut du Fer à Moulin, Paris, France
E-mail address: denis.herve@inserm.fr

Lithium ion (Li⁺) is used as mood stabilizer in mood disorder for more than 60 years, but its mode of action remains largely obscure. Due to similarities with Mg²⁺, Li⁺ affects many biological processes dependent on Mg²⁺. During the past 10 years, a body of evidence has highlighted the inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) as a possible mechanism of therapeutic action of Li⁺. GSK-3 corresponds to two kinase-type enzymes (GSK-3 α and GSK-3 β), able to phosphorylate many proteins in neuronal and non-neuronal cells and, thereby, to exert a regulatory role in many cellular functions. GSK-3 itself is negatively regulated by phosphorylation produced by several enzymes, including Akt. It is currently believed that direct inhibition of GSK-3 by Li⁺ has no therapeutic relevance since only observed with Li⁺ concentrations toxic in humans. In contrast, Li⁺ concentrations consistent with therapeutic action in human activate Akt and, thereby, strongly inhibit the activity of GSK-3 [1]. Experimental animal studies have shown that the inhibitory effects of Li⁺ on responses to psychostimulants are related to an action on GSK-3 [2]. These behavioral responses can be compared to manic episodes and these results suggest that the antimanic effect of Li⁺ is mediated through GSK-3 inhibition. Several other studies suggest that antidepressant-like responses of Li⁺, assessed by behavioral tests in animal, depend on the GSK-3 inhibition [3]. Altogether, these preclinical data tend to attribute to the GSK-3 inhibition both antimanic and antidepressant effects, and perhaps a mood stabilizing effect. However, in the absence of clear understanding of mood disorder etiology, evaluating the exact contribution of GSK-3 inhibition to clinical effects of Li⁺ remains a complex issue.

Keywords GSK-3; Akt; Lithium; Mood stabilizer; Signaling pathways; Preclinical studies

