

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

