



CLINIQUE
DES PORTES
DE L'EURE

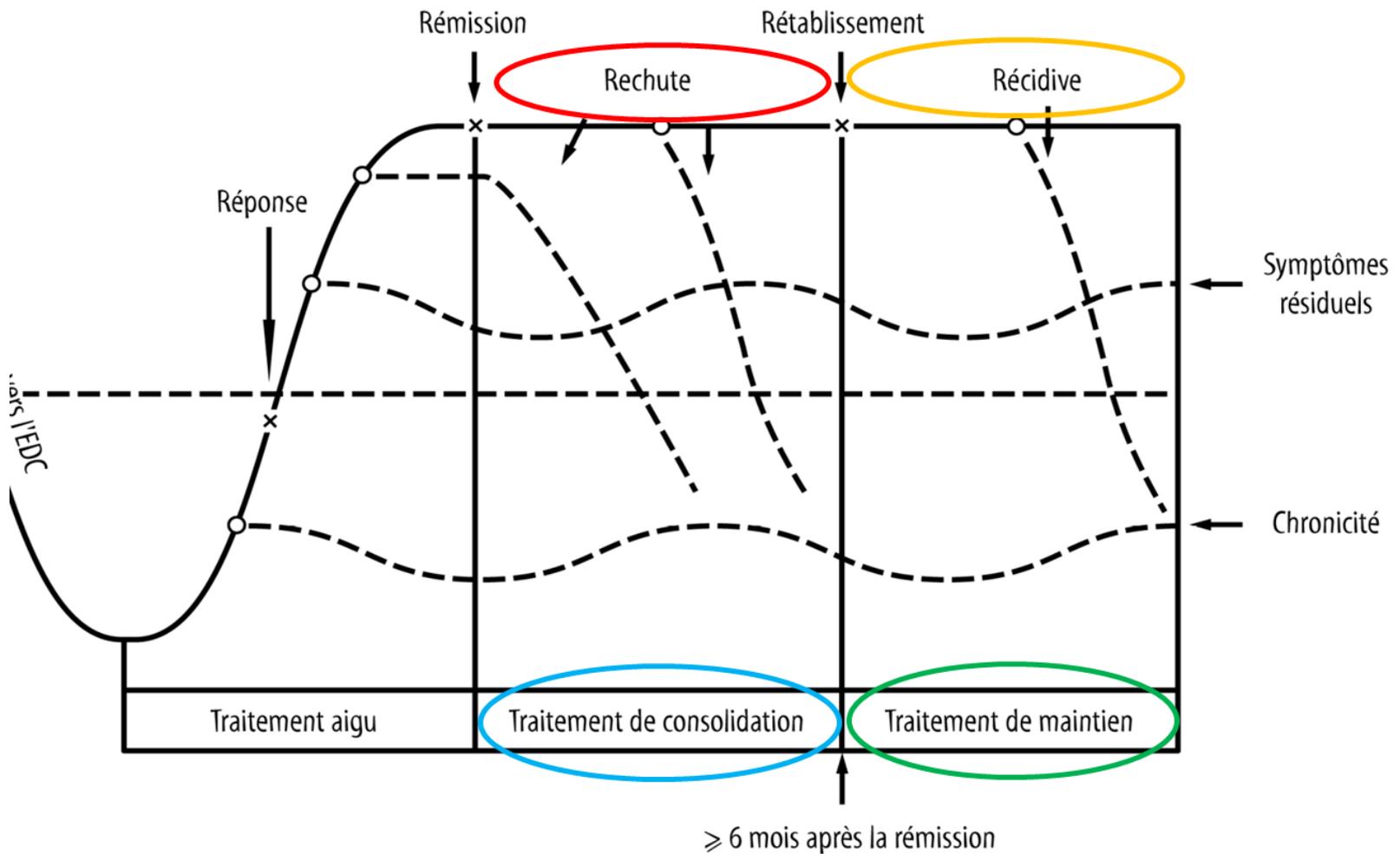
LA DÉPRESSION RÉSISTANTE ENJEUX ET PLACE DES NOUVELLES APPROCHES DE NEUROSTIMULATION

Dr Mohammed TALEB – Directeur médical, Clinique des Portes de l'Eure

24/06/2021

INTRODUCTION

- Le trouble dépressif majeur (*TDM*) : l'une des maladies psychiatriques les plus fréquentes.
- Un défi thérapeutique non résolu pour de nombreux médecins et patients.
- Un « déséquilibre chimique » cérébral  **théorie complexe impliquant les réseaux neuronaux et la plasticité**  meilleure compréhension des mécanismes d'interventions thérapeutiques efficaces



LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR, UNE MALADIE ÉVOLUTIVE

- Prévalence sur la vie était : **16,2 %**
- **Syndrome hétérogène**
 - 5 des symptômes suivants pendant au moins 2 semaines : **perte d'intérêt, humeur dépressive**, troubles de l'appétit/du poids, troubles du sommeil, changement psychomoteur, perte d'énergie, dévalorisation/culpabilité, difficultés de concentration/indécision et pensées de mort/suicide.
 - **La récurrence est la norme plutôt que l'exception.**
 - **À mesure que le nombre d'épisodes dépressifs majeurs augmente, le risque d'épisodes ultérieurs augmente.**

DÉPRESSION RÉSISTANTE, QUELLE DÉFINITION ?

- La dépression résistante, une définition à plusieurs composantes :
 - **Échec** d'au moins **deux essais successifs** de traitements antidépresseurs **bien conduits en termes de dose** et **de durée**, tout en **s'assurant d'une observance de qualité**
- Les symptômes persistent plus longtemps : aggravation du pronostic
 - risque de suicide plus élevé chez les patients dépressifs résistants ;
 - altération significative de la fonction cognitive ;
 - risque plus élevé de comorbidités.

QUELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES DISPONIBLES ?

Optimisation

**Switch de
molécule**

Associations

Potentialisation

Psychothérapies

Neurostimulation

**Médecines
alternatives**

DIFFÉRENTS MÉCANISMES DANS LA DÉPRESSION

- L'hypothèse monoaminergique de la dépression :
 - diminution du fonctionnement Na et /ou 5HT ;
 - les antidépresseurs augmentent le retour à la normale.
- Était la seule hypothèse importante.
- A fourni le seul cadre théorique important pour l'action des antidépresseurs.
- Eclipsée par de nouveaux concepts depuis la dernière décennie.

DEPUIS PLUS DE 50 ANS, LES AD CIBLENT LA VOIE DES MONOAMINES

Fin des
années
1950

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
Antidépresseurs tricycliques (TCA)

1985

inhibiteurs de la recapture de dopamine et noradrénaline

1988

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la
sérotonine (ISRS)

1993

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-
noradrénaline (IRSNA)

2006

8 antidépresseurs supplémentaires ont
été approuvés par la FDA, qui agissent
tous sur la voie des monoamines.

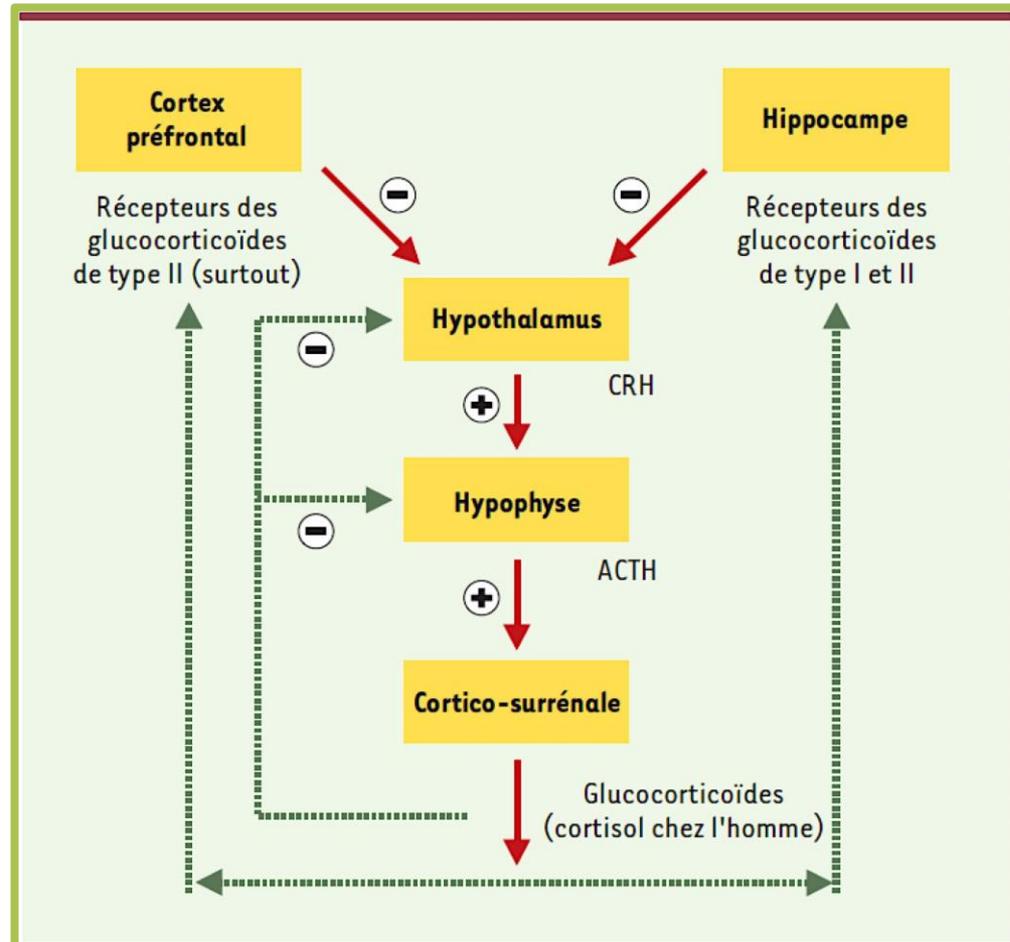
2007

premier antipsychotique atypique
pour traiter l'EDC approuvé par la
FDA

aripiprazole, quétiapine + fluoxétine (Symbiax), brexpiprazole

L'étude STARD démontre
qu'1/3 des patients dépressifs
n'obtiennent pas de rémission
avec les traitements actuels

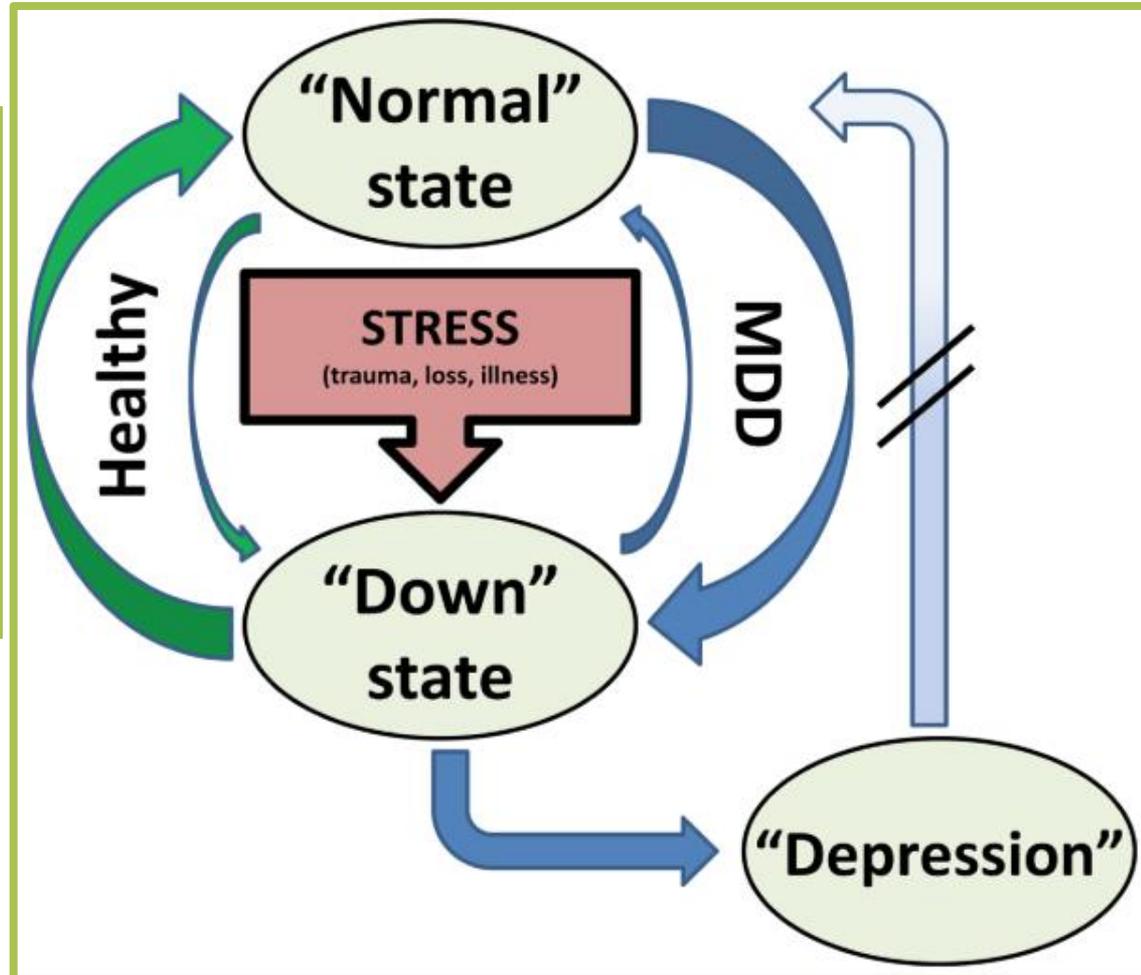
AXE HYPOTHALAMO-SURRÉNALIEN LORS D'UN ÉVÈVEMENT TRAUMATISANT



QUELS SONT LES MÉCANISMES ?

LES MÉCANISMES ?

En réponse à un stress, il y a une réaction d'humeur, à savoir, un changement de l'état euthymique normal à un état «bas» qui comprend les symptômes associés au syndrome.



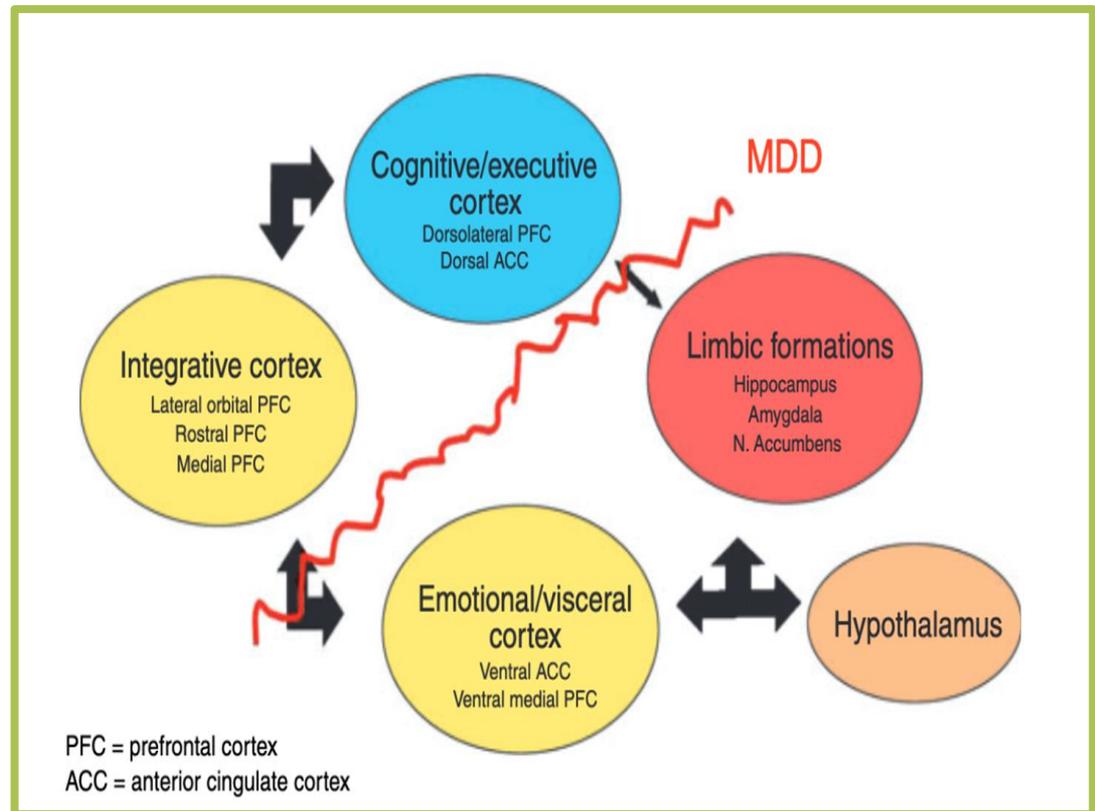
CIRCUIT FRONTAUX QUI SOUS-TENDENT LES SYMPTÔMES DE LA DÉPRESSION

- L'exposition prolongée à des [c] élevées de glucocorticoïdes : dommages dans le CPF :
 - l'activation de la microglie ;
 - l'atrophie des neurones pyramidaux ;
 - rétraction dendritique ;
 - réduction des protéines synaptiques.
- Ces changements sont associés à des déficits cognitifs dans les tâches liées au CPF.
- Dans le CPF, la région la plus sensible : **le cortex cingulaire antérieur (CCA)**

CHANGEMENTS FONCTIONNELS ET STRUCTURELS DANS L'EDM

Le trouble dépressif majeur affecte la connectivité dynamique entre les structures neuroanatomiques impliquées dans la régulation de l'humeur et de la réponse au stress.

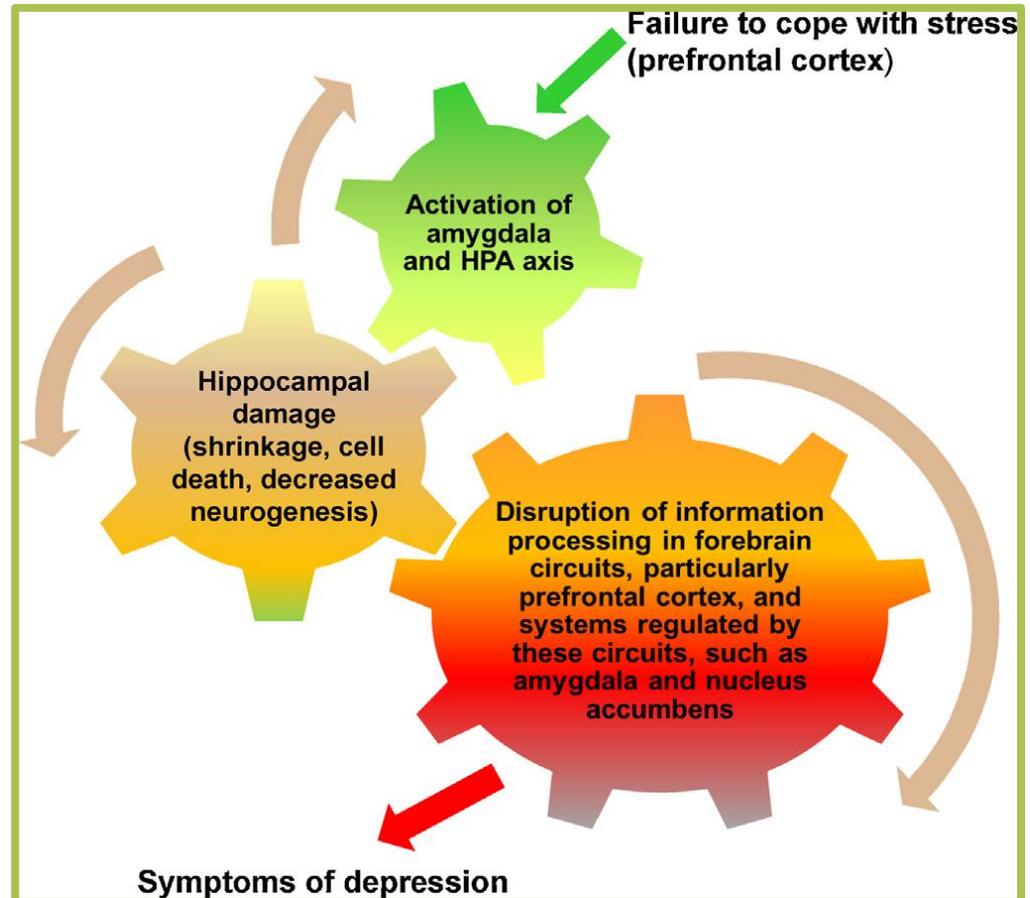
DLFPC : fonctions exécutives, l'attention soutenue et la mémoire de travail (**Contrôle cognitif**)



CHANGEMENTS FONCTIONNELS ET STRUCTURELS DANS L'EDM

Interruption des processus de traitement de l'information entre les circuits du CPF et les systèmes régulés par ces mêmes circuits au niveau de l'amygdale et du noyau accumbens

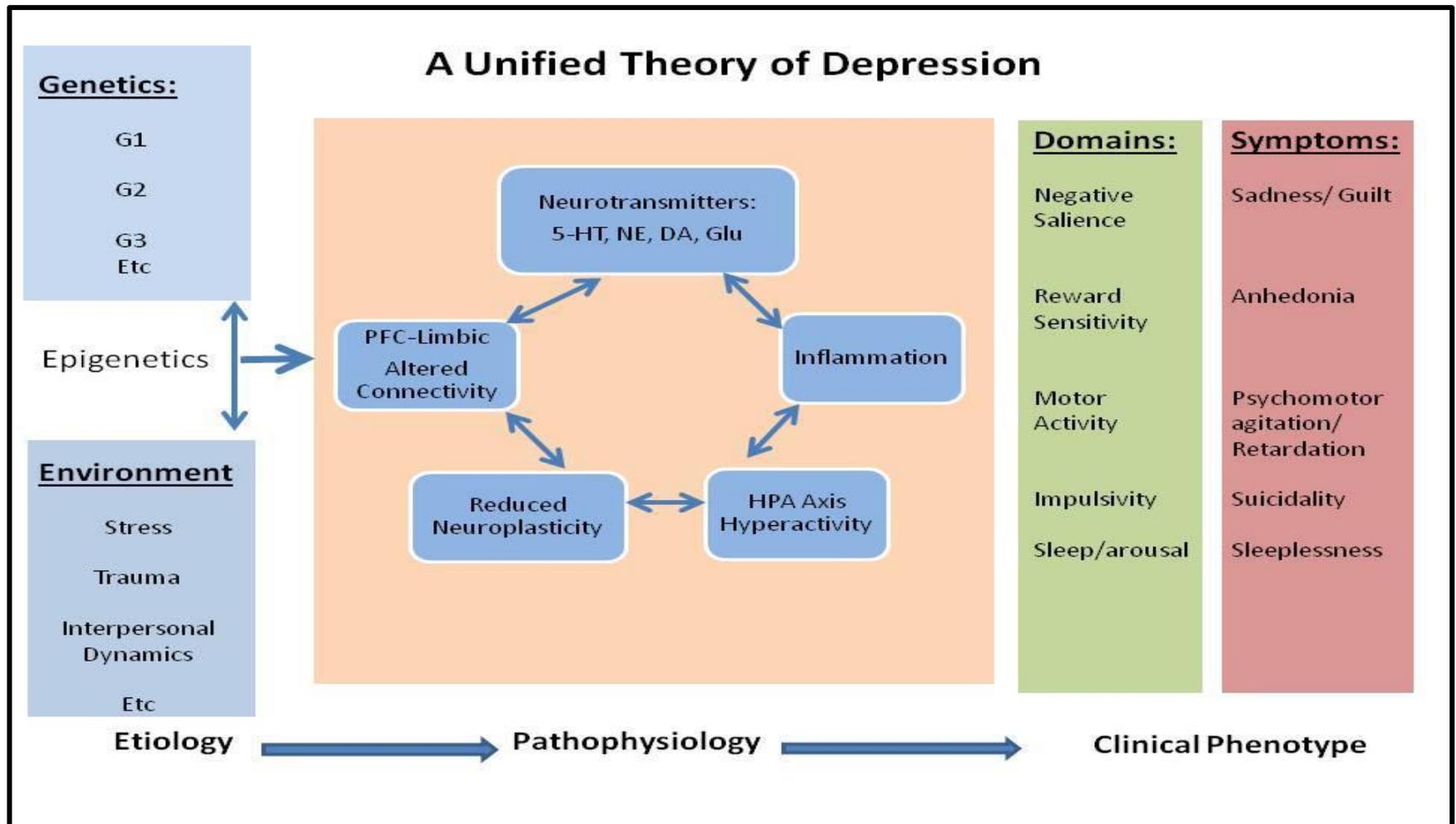
Premier épisode dépressif chez une personne avec une faible diathèse



CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TDM

- Les études d'imagerie cérébrale avec PET scan ont mis en évidence :
 - une activité anormalement basse dans le **cortex préfrontal**, et plus précisément dans ses parties latérales :
 - **cortex préfrontal latéral** ;
 - **orbitofrontales** : siège de notre comportement social ;
 - **et ventromédianes.**

THÉORIE DE LA DÉPRESSION

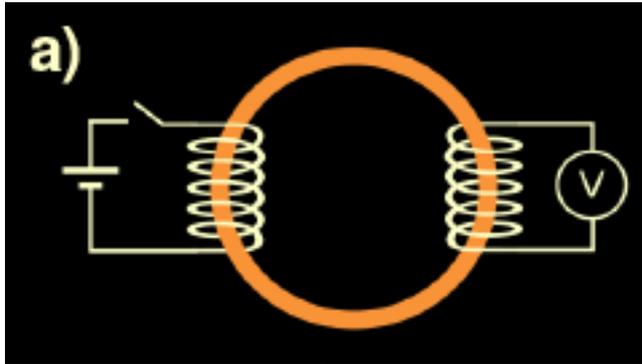


STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE (TMS)

- Apparue au milieu des années 80, devenue la méthode élective pour l'exploration non invasive du cortex cérébral.
- C'est également un outil d'exploration diagnostique
 - des voies cortico-spinales motrices,
 - de l'excitabilité du cortex moteur,
 - ainsi qu'une méthode de cartographie fonctionnelle du cortex.
- Lorsqu'elle est délivrée de **manière répétitive** (TMS) : outil thérapeutique dans certaines atteintes centrales.

PRINCIPES ET MÉCANISMES D'ACTION

L'effet de la TMS découle de loi d'induction électromagnétique décrite par FARADAY en 1831.



Un courant électrique alternatif généré par une bobine A :

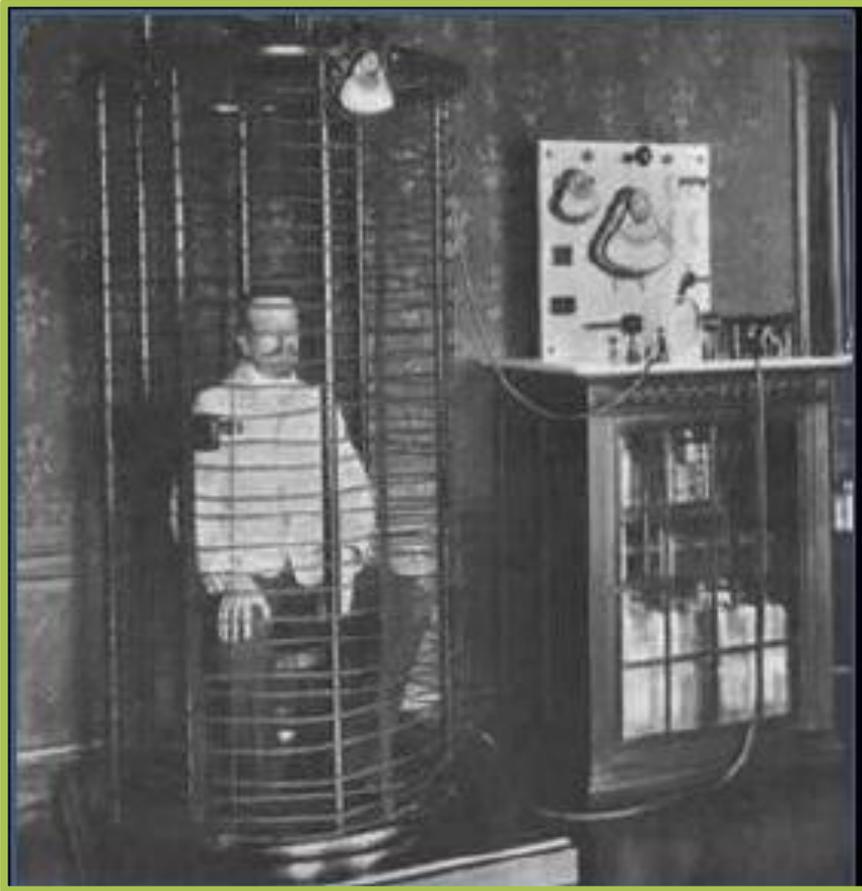
- produit un champ magnétique orthogonal au plan de la bobine;
- qui est à l'origine d'un flux de courant électrique dans une seconde bobine B située à proximité immédiate.

Ce courant secondaire est appelé courant secondaire induit

PRINCIPES PHYSIQUES

- En TMS, la seconde bobine est remplacée par le **cerveau**
 - le champ magnétique induit provoque des **modifications de l'activité neuronale** ;
 - **Action localisée sous la bobine et à distance par les réseaux neuronaux impliqués.**
- Lorsque la bobine est posée sur le scalp, le champ magnétique atteint le cortex cérébral sans atténuation (le scalp, l'os du crâne, les méninges et les espaces liquidiens) et génère un courant électrique dans celui-ci.
- La pénétration de la TMS n'est que d'environ 3 cm à partir de la bobine et ne permet de stimuler que les structures superficielles

HISTORIQUE

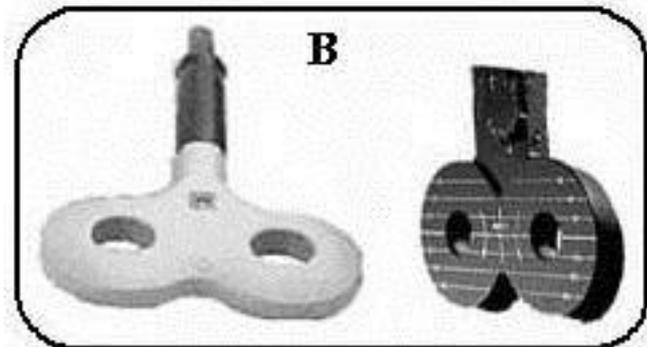
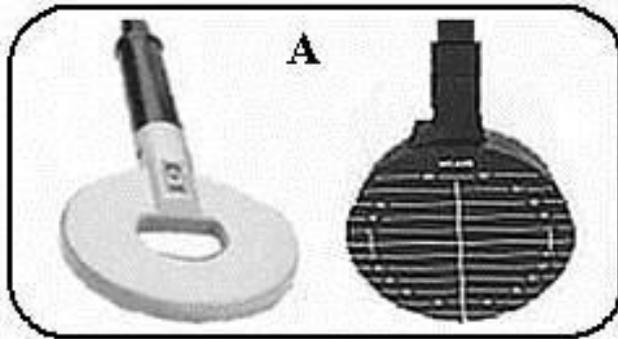


La première application
1896 – D'Arsonval



L'invention de la TMS moderne
Pr Tony Barker. Lancet 1985

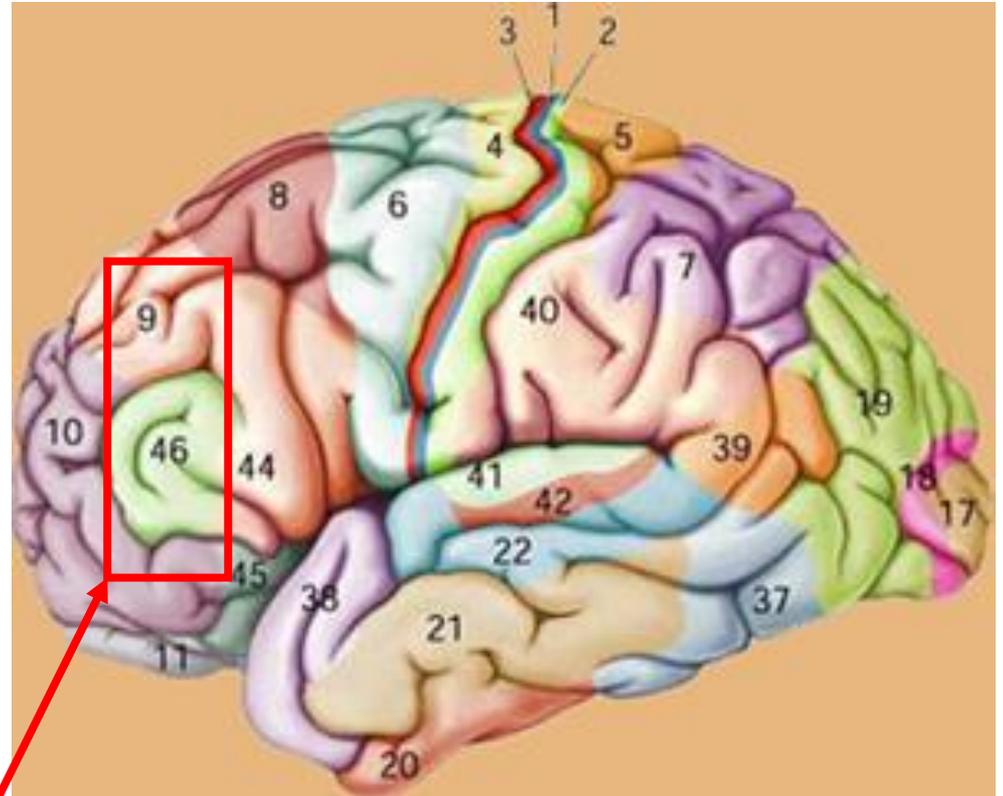
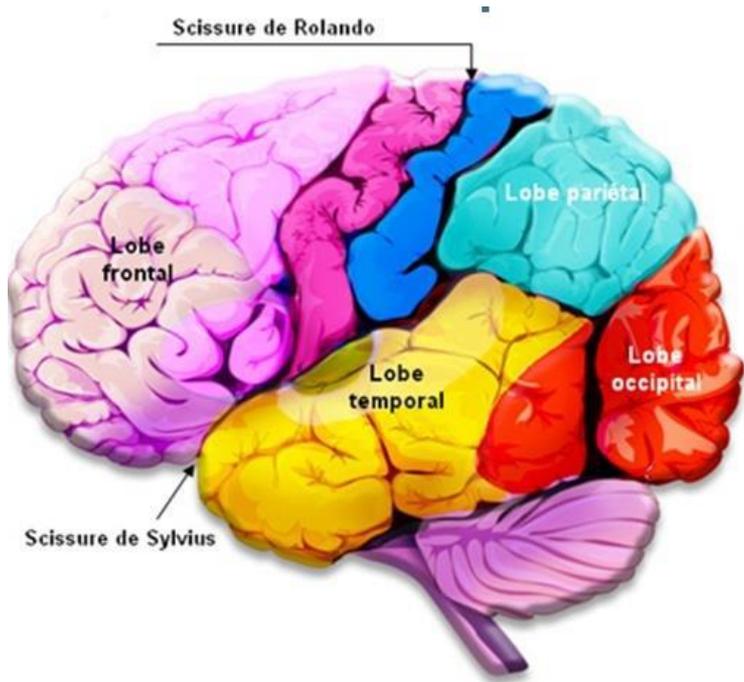
MATÉRIELS DE TMS



PARAMÈTRES À CONTRÔLER

- Nbre de séances
- Le nombre de trains de stimulation et leur durée
- Intensité du champ magnétique
- L'intervalle inter-trains, le nombre de pulses délivrés : plusieurs stimulations sont déchargées en un temps bref (un train d'impulsions)
- Fréquence de stimulation (en hertz)
- le site de stimulation
- la durée totale de la cure

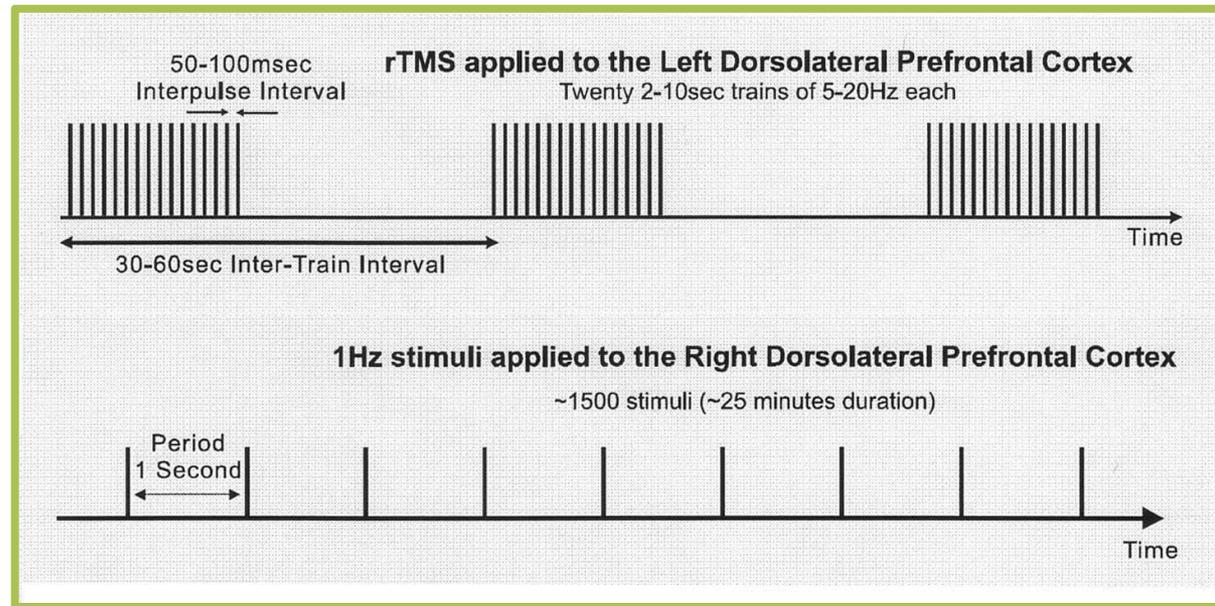
CIBLES THERAPEUTIQUES : CORTEX-DORSOLATÉRAL PRÉFRONTAL (DLPFC) SILLON TEMPORAL SUPÉRIEUR (GYRUS DE HESCHL)



DLPFC (Brodmann area 9 + 46)

UTILISATION RÉPÉTÉE DE LA TMS : ACTION NEUROMODULATRICE

- Les hautes fréquences dites rapides (> 5 Hz) augmentent l'excitabilité corticale de la zone stimulée, mécanisme de LTP *
- Les basses fréquences dites lentes (≤ 1 Hz) diminuent l'excitabilité corticale de la zone stimulée, mécanismes de LTD **



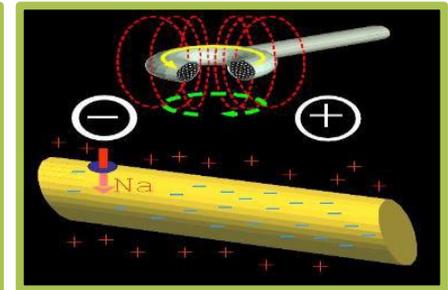
* LTP : potentialisation à long terme

** LTD : dépression à long terme

MODULATION DE L'EXCITABILITÉ CORTICALE PAR LA rTMS

- **Le champ électrique induit modifie l'activité neuronale (1-2 cm²) corticale (diffusion à 2.5 cm max.) et agit sur la fonction cérébrale.**
- **EFFETS AIGUS d'une stimulation** TMS ou rTMS : Activation directe des circuits neuronaux (hyperpolarisation) immédiatement après la stimulation unique et durant plusieurs minutes s'il s'agit de trains répétés de stimulation.
- **EFFETS À LONG TERME** d'une exposition répétée à la rTMS met en jeu des **facteurs neurotrophiques, Neuroplasticité, action sur la neurotransmission** (Dopamine, Sérotonine, GABA/Glutamate)

On ambitionne de « corriger » une dysfonction cérébrale lors d'une pathologie ==> cure prolongée



LA DEEP TMS

CONÇUE POUR UNE
ACTIVATION EFFICACE
DES STRUCTURES
CORTICALES ET SOUS-
CORTICALES
PRÉFRONTALE ET
ORBITOFRONTALE
GAUCHES





H1	H2	H3	H4
Cortex Préfrontal	CPF médian CCA	Insula et CPF	Cortex moteur primaire
Dépression PTSD	TOC	Addictions	Douleurs chroniques

CLINIQUE DES PORTES DE L'EURE

1, rue Bonaparte - 27200 Vernon

Tél. 02 32 71 63 00

e-mail : contact@clinique-portes-eure.com

 www.clinique-portes-eure.com