



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Imagerie cérébrale et lithium

Neuroimaging and lithium



Chloé Benizri^a, Josselin Houenou^{a,b,c*,d}

^a Inserm, U955, IMRB, équipe 15, « psychiatrie génétique », 94000 Créteil, France

^b Fondation fondamentale, 94000 Créteil, France

^c Pôle de psychiatrie, hôpitaux universitaires Mondor, AP-HP, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France

^d Uniact, Neurospin, I2BM, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 14 mars 2014

Mots clés :

Hippocampe
Imagerie par résonance magnétique
Neurobiologie
Pharmacodynamie
Sel de lithium
Système nerveux
Trouble bipolaire

Keywords:

Bipolar disorder
Hippocampus
Lithium citrate
Magnetic resonance imaging
Neurobiology
Nervous system
Pharmacodynamics

RÉSUMÉ

Les techniques récentes de neuroimagerie, en particulier l'IRM cérébrale, permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action du lithium. Nous présentons dans cet article une synthèse des principaux résultats sur la neuroimagerie du lithium chez les patients atteints de trouble bipolaire de l'humeur. L'imagerie cérébrale apporte en effet de nombreux arguments pour penser que l'action thérapeutique du lithium serait associée à un effet neurotrophique, en particulier sur la substance grise et l'hippocampe. Ces études soulèvent également des espoirs à moyen terme d'utilisation de l'IRM cérébrale dans la mesure de la lithiémie intracérébrale en spectroscopie, et l'aide à la prédiction de la réponse au lithium.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – Recent neuroimaging techniques like MRI, allow a better understanding of the mechanism of action of lithium. In this article, we summarize the main results about neuroimaging and lithium in bipolar disorder.

Methods. – We selected relevant literature about brain imaging and lithium action in bipolar disorder. **Results and conclusions.** – Brain imaging studies bring evidence that lithium therapeutic effect is associated with a neurotrophic effect, especially in the grey matter and the hippocampus. They also raise hopes that we may in the future use brain imaging to measure directly brain lithium concentrations with spectroscopy and to help the clinician predict the response to lithium.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Utilisé depuis plus de soixante ans, le lithium demeure aujourd'hui le traitement de référence du trouble bipolaire de l'humeur. Cependant, son mécanisme d'action reste inconnu. Après un rappel sur les modèles neuraux actuels du trouble bipolaire, nous verrons dans ce manuscrit comment l'imagerie cérébrale peut nous informer sur les effets du lithium sur le cerveau et nous donner des pistes sur son mode d'action thérapeutique. Enfin, nous aborderons les perspectives d'application clinique à moyen terme de l'imagerie cérébrale dans la prescription du lithium.

2. Imagerie cérébrale et trouble bipolaire

Les modèles neurobiologiques actuels du trouble bipolaire sont issus des études d'imagerie anatomique et fonctionnelle. Ils reposent sur les modèles neuraux de traitement des émotions [9,18]. Le traitement émotionnel, en réaction à un stimulus émotionnel fait intervenir deux principales étapes :

- une phase pré-attentionnelle, très précoce (quelques dizaines de millisecondes après le *stimulus*). Cette phase de régulation automatique des émotions fait intervenir les structures limbiques classiques telles que l'amygdale et l'hippocampe ;
- une phase plus tardive (quelques centaines de millisecondes après le *stimulus*) de régulation volontaire des émotions, faisant intervenir des structures plus cognitives telles que le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire dorsal. Ces structures agissent

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : josselin.houenou@inserm.fr (J. Houenou).

sur l'amygdale et l'hippocampe en modulant (diminuant) leur activation.

Les méta-analyses des études d'IRM fonctionnelle ont montré que les patients souffrant d'un trouble bipolaire de l'humeur présentaient une hyperactivation du réseau automatique des émotions lors de la présentation d'un *stimulus* émotionnel ainsi qu'une hypoactivation du réseau cortical-cognitif de régulation volontaire des émotions [10]. De plus, les zones du réseau de régulation volontaire des émotions sont diminuées de taille chez les patients par rapport aux sujets sains.

Ces résultats sont à l'origine d'un modèle du trouble bipolaire qui pose l'hypothèse suivante : lors d'une stimulation émotionnelle, les patients bipolaires auraient une hyperactivité des régions limbiques (amygdale et hippocampe), qui serait mal régulée par les zones préfrontales corticales-cognitives, hyporéactives et diminuées de volume. La conséquence est un défaut de modulation de l'activité des régions limbiques, à l'origine des épisodes thymiques et de l'hyperactivité émotionnelle observée chez les patients bipolaires [8].

2.1. Effets du lithium sur les volumes cérébraux

2.1.1. Données chez l'homme

L'étude princeps sur lithium et volumes cérébraux est parue dans le *Lancet* en 2000 [15]. Moore et al. ont mis en évidence une augmentation significative du volume de substance grise, de 3 % en moyenne (24 cm³), dans un échantillon de dix sujets présentant une dépression bipolaire (type 1) après quatre semaines de traitement par lithium. La substance grise cérébrale contient entre autres les corps neuronaux. Il n'y avait en revanche aucune modification du volume de substance blanche (mesures faites en IRM anatomique 3D). Ces résultats, montrant que quatre semaines de traitement par lithium induisaient une augmentation du volume de substance grise, suggéraient un effet neurotrophique de cette molécule.

Cet effet neurotrophique a été répliqué par de nombreuses études similaires, mais est-il spécifique du lithium ou plus généralement lié à l'action des thymorégulateurs ? Lyoo et al. ont réalisé, chez des patients bipolaires naïfs de tout traitement thymorégulateur ou antipsychotique atypique une étude contrôlée longitudinale en IRM anatomique évaluant l'importance des changements de volumes cérébraux au cours des 16 premières semaines de traitement par lithium ou par acide valproïque. Cette étude a montré une augmentation du volume de substance grise significative dans le groupe de patients sous lithium, avec un volume maximal atteint à 11,5 semaines de traitement (2,56 % soit 17,6 cm³ d'augmentation), sans modification du volume de substance blanche. Il n'y avait en revanche pas de modification des volumes cérébraux chez les patients sous acide valproïque [14].

Les études précitées mettent en évidence une augmentation du volume de substance grise induite par le lithium, sans faire ressortir de territoires plus spécifiquement concernés. Néanmoins, chez l'être humain adulte, seulement deux grandes régions cérébrales sont encore le siège d'une neurogenèse : le bulbe olfactif et l'hippocampe [13]. Baykara et al. se sont donc intéressés à l'hippocampe (situé dans le lobe temporal, à sa partie médiale), qui est également une structure clé dans le réseau de régulation émotionnelle [1]. Ils ont réalisé une étude contrôlée transversale chez 17 adolescents bipolaires âgés de 13 à 19 ans dont 6 sous lithium depuis un à quatorze mois. Les auteurs mettent en avant une augmentation significative du volume hippocampique droit chez les patients traités par lithium, sans en revanche d'effet observé sur le volume hippocampique chez les patients sous acide valproïque ou sous antipsychotiques atypiques. Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait qu'ils répondent aux objectifs

secondaires de l'étude, obtenus lors de l'analyse en sous-groupes, dans un échantillon de petite taille (l'objectif principal de l'étude était de comparer les volumes hippocampiques des adolescents bipolaires par rapport aux adolescents sains ; aucune différence significative n'avait été observée).

De façon encore plus convaincante, Yucel et al. ont réalisé un essai longitudinal contrôlé recherchant l'effet à long terme du lithium sur le volume hippocampique. Douze sujets bipolaires, naïfs de psychotropes, ont été inclus. Le lithium a été introduit en vue d'un suivi en imagerie sur quatre ans. Ils ont eu une IRM cérébrale à l'entrée dans l'étude, puis après deux ans (pour les 12 sujets) et quatre ans (pour huit d'entre eux) de traitement continu par lithium [22]. Les auteurs ont observé une augmentation progressive bilatérale du volume hippocampique dans son ensemble (tête, corps, queue), non linéaire (la plupart de l'augmentation ayant eu lieu à deux ans), de 4 à 5 %. À noter qu'il n'y avait pas de différence de volume entre les sujets et les témoins à l'entrée dans l'étude, ce qui suggère que le lithium n'a pas agi en corrigeant une éventuelle diminution de volume hippocampique secondaire à la maladie bipolaire. Parallèlement, les performances mnésiques des patients ont été évaluées et se sont révélées améliorées dans certaines tâches de mémoire verbale (rappel libre) durant les quatre années de suivi, avec une corrélation positive avec l'augmentation du volume de l'hippocampe ($p < 0,01$), et sans corrélation avec l'état thymique des patients. Ces résultats suggèrent que le traitement par lithium a peut-être contribué au maintien des performances mnésiques, via l'augmentation de volume hippocampique (structure impliquée dans la régulation des émotions, mais aussi dans les cognitions et la mémoire), un déclin cognitif étant plus classiquement observé dans le trouble bipolaire.

Les données sur l'effet du lithium sur la substance blanche cérébrale sont beaucoup plus disparates. Rappelons que la substance blanche contient les axones permettant la communication entre les aires cérébrales. Plusieurs études ont exploré une association entre volume de substance blanche cérébrale et exposition au lithium sans retrouver d'association statistiquement significative. De façon plus récente, une équipe italienne a utilisé un design transversal d'étude pour comparer des patients avec et sans lithium. Cette équipe a utilisé la technique d'IRM par tenseur de diffusion qui permet d'explorer finement la microstructure de la substance blanche cérébrale [11]. Dans un premier travail, elle a pu montrer que les patients sous lithium avaient une diffusivité normale pour le faisceau reliant le cortex préfrontal à l'amygdale, contrairement aux patients sans lithium [2]. La diffusivité est un marqueur de l'intégrité des axones et des gaines de myélines. Dans un échantillon plus large de 70 patients, cette équipe a pu étendre ce résultat en montrant une normalisation sous lithium de ce même paramètre (diffusivité) dans de nombreuses zones de substance blanche du cerveau telles que le corps calleux, le cingulum et les radiations thalamiques [3]. De plus, de manière très intéressante, ce même paramètre était associé au génotype de GSK3 β . Ainsi, le lithium (inhibiteur de GSK3 β) et le génotype le moins actif de GSK3 β étaient tous les deux associés à une correction des anomalies liées au trouble bipolaire quant à l'intégrité des faisceaux de substance blanche cérébrale.

L'ensemble de ces résultats de neuroimagerie anatomique suggère que les bénéfices à long terme du lithium seraient médiés par une action neurotrophique, en particulier sur la substance grise. Les études sur la substance blanche sont plus disparates, et nécessitent d'être confirmées dans des études longitudinales.

2.1.2. L'action neurotrophique du lithium est-elle un artefact ? L'apport des études animales

Il est important de rappeler que ces augmentations de volume de substance grise en IRM sous lithium sont des observations

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/312445>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/312445>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)