

COMMUNICATION

Des techniques de neurostimulation à l'immuno-psychiatrie

MOTS-CLÉS : ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE. NEUROSTIMULATION. INFLAMMATION

From neurostimulation techniques to immuno-psychiatry

KEY WORDS: ELECTROCONVULSIVE THERAPY. NEUROSTIMULATION. INFLAMMATION

Lucie BERKOVITCH *, Claire GAUTHIER *, Raphaël GAILLARD *

Raphaël Gaillard déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises : Astra Zeneca, Boehringer, BMS, Pierre Fabre, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Recordati, Roche, Sanofi, Servier, SOBI, Takeda.

RÉSUMÉ

L'électroconvulsivothérapie est une thérapeutique psychiatrique découverte avant l'ère de la psychopharmacologie. Bien que son image ait longtemps été négative, cette thérapeutique est l'une des plus efficaces, tant en termes de rapidité d'action que de taux de réponse et de maintien de celle-ci. Elle fait l'objet de nombreux travaux de recherche, à l'origine de nouvelles techniques de neurostimulation ou neuromodulation plus sélectives. Parallèlement, les liens entre immunologie et psychiatrie ont été consacrés par une autre thérapie de choc, la malarithérapie. L'essor de l'immuno-psychiatrie conduit à de nouvelles hypothèses physiopathologiques et de nouvelles pistes thérapeutiques plus sélectives pour les maladies mentales.

* INSERM, Laboratoire de « Physiopathologie des maladies Psychiatriques », Centre de psychiatrie et neurosciences, CPN U894, Institut de psychiatrie (GDR 3557), Paris France ; Human Histopathology and animal models, Infection and Epidemiology Department, Institut Pasteur, Paris France ; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris France ; Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo Universitaire, Paris, France. Adresse : Centre Hospitalier Sainte Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris. raphael.gaillard@normalesup.org

Tirés à part : Professeur Raphaël GAILLARD, même adresse

Article reçu et accepté le 19 juin 2017

SUMMARY

Electroconvulsive therapy was discovered well before the psychopharmacology era. Beyond its disreputableness, it is one of the most efficient treatments, due to its speed of action, its response rate and duration. Through numerous research programs, it paved the way for more selective neurostimulation or neuromodulation techniques. Similarly, immunology and psychiatry have been linked by another shock therapy, malariatherapy. The promising field of immuno-psychiatry brings new pathophysiological hypotheses and immunomodulation strategies for mental disorders.

INTRODUCTION

La psychiatrie a bien souvent mauvaise presse. On lui reproche son caractère normatif, ses prétendus abus de pouvoir, et à l'inverse son laxisme lorsque des faits divers défraient la chronique. Dans ce contexte de défiance, les électrochocs ont valeur de symbole. Pourtant, leur efficacité n'est plus à démontrer. Ils font l'objet de travaux de recherche donnant lieu à des publications de premier plan, et ont ouvert la voie à de nouvelles techniques de neurostimulation qui s'avèrent de plus en plus spécifiques. De même, les liens entre immunité et psychiatrie ont initialement été marqués par une autre forme de thérapie de choc, la malariathérapie. Dans le champ de l'immuno-psychiatrie, l'exploration des liens entre inflammation et pathologies psychiatriques a conduit à des hypothèses physiopathologiques de plus en plus précises, associées à des pistes thérapeutiques en plein essor. De la neurostimulation aux liens entre inflammation et pathologies psychiatriques, les traitements de choc ont donc permis de grandes avancées quant à la compréhension des maladies mentales et tendent progressivement à être remplacés par des stratégies de modulation fine, telles que la neuromodulation ou l'immunomodulation.

NAISSANCE DES TECHNIQUES DE NEUROSTIMULATION EN PSYCHIATRIE : L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est une technique thérapeutique qui a précédé l'essor de la psychopharmacologie [1, 2]. L'utilisation de l'électricité pour soigner est une idée ancienne. Ainsi, les Grecs utilisaient les commotions provoquées par les poissons torpilles pour calmer la douleur et tenter de soigner des maladies. Chez les Romains, le médecin officiel de l'Empereur Claude, Scribonius Largus, recommandait également les décharges de la torpille pour soigner céphalées et crises de goutte. Par ailleurs, les crises d'épilepsie ont toujours fasciné. Ladislav Von Meduna, neuropsychiatre hongrois, chercha à induire des crises d'épilepsie à partir d'injection d'huile de camphre à des patients dont considérés comme incurables. Six patients schizophrènes furent ainsi traités avec succès [3]. Des améliorations avaient été notées chez les patients schizophrènes qui développaient un trouble épileptique,

après un traumatisme crânien ou une méningite. Il était également rapporté, à tort, une moindre incidence de la psychose chez les patients épileptiques. Ces deux observations ont conduit les cliniciens à considérer l'épilepsie et la schizophrénie comme des troubles antagonistes. Meduna chercha donc un moyen chimique de déclencher une crise convulsive pour soigner la psychose : le camphre d'abord, puis le Metrazol, qui devint largement utilisée en Europe et aux États-Unis à la fin des années 30. Des expériences d'induction électrique furent alors menées à Rome par Cerletti et Bini [4]. Les premières tentatives chez le chien furent désastreuses puisque la moitié des animaux moururent d'un arrêt cardiaque. Bini eut alors l'idée de placer des électrodes au niveau des tempes pour que le courant électrique épargne le cœur. Le premier obstacle technique était levé. Au mois de mai 1938, Cerletti et Bini réalisaient la première séance d'électroconvulsivothérapie chez un patient de 39 ans, délirant, halluciné et mutique. Le patient recevra onze chocs. Jusque dans les années 50, l'électroconvulsivothérapie bénéficie d'une considérable popularité dans le traitement de la schizophrénie et surtout dans le traitement des troubles de l'humeur pour lesquels l'ECT se révèle encore plus efficace. À partir de 1951, se développe la pratique de l'ECT sous anesthésie générale et sous curarisation afin de diminuer les angoisses, la douleur et le risque de fractures pour les patients. Cependant, l'introduction des neuroleptiques à partir de 1952 et le développement des antidépresseurs à partir de 1958 ont conduit à un réel recul de l'utilisation des ECT. En effet, la généralisation des indications de l'ECT à la fin des années 50 avait entraîné certains abus, dénoncés dans les médias (par exemple dans le film *Vol au-dessus d'un nid de coucou*, dans *Family Life* de Ken Loach ou encore *Shock Corridor* de Samuel Fuller) et contestés par le courant de l'antipsychiatrie. Mais à la fin des années 1980, il apparaissait que les traitements pharmacologiques sont parfois insuffisants. En effet, un certain nombre de patients ont des pathologies résistantes aux médicaments et pourraient bénéficier des ECT. De même, certaines situations cliniques nécessitent une réponse rapide (par exemple une mélancolie avec un risque suicidaire élevé) que seules les ECT sont capables d'offrir. Enfin, aux États-Unis, Kitty Dukakis, qui fut mariée à un gouverneur du Massachussets candidat aux élections présidentielles, témoigna de l'efficacité des ECT pour elle et devint une ambassadrice de ce traitement dans les médias américains, au point d'être qualifiée dans le *New York Times* de « electroshock-therapy evangelist » [5]. Sous l'effet conjugué du constat renouvelé de leur efficacité et de cette nouvelle couverture médiatique, les ECT se généralisent à nouveau outre-Atlantique, avec la création de nombreuses cliniques où l'on pratique cette technique.

UTILISATION DE L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

Aujourd'hui, les ECT sont indiquées dans la dépression d'intensité sévère ou avec des caractéristiques psychotiques, et dans une moindre mesure dans les états maniaques ou dans la schizophrénie. Cette indication est motivée soit par l'urgence thérapeutique soit par la pharmaco-résistance. Des recommandations nationales et

internationales encadrent son utilisation et la législation impose aux établissements de remplir certaines conditions pour obtenir l'autorisation de réaliser des ECT. Un bilan clinique et paraclinique doit éliminer une éventuelle contre-indication. Les ECT sont réalisées sous une brève anesthésie générale et après curarisation, sous la responsabilité d'un psychiatre et d'un anesthésiste. Un courant électrique de quelques ampères est appliqué à partir d'électrodes placées de façon bitemporale ou unilatérale. Ce courant bref pulsé à onde carrée déclenche une crise convulsive pendant moins d'une minute, le seuil d'efficacité étant fixé à 20 secondes. Les constantes cardiorespiratoires du patient sont surveillées et notées comme lors de toute anesthésie générale, et la crise convulsive est enregistrée grâce à un dispositif électro-encéphalographique simplifié. Les séances sont répétées deux à trois fois par semaine jusqu'au rétablissement du patient. Des séances de consolidation progressivement espacées permettent de prévenir les rechutes. Chez certains patients présentant un trouble thymique récidivant, des séances d'entretien peuvent être proposées à raison d'une toutes les 4 à 6 semaines. Si la cure débute dans la très grande majorité au cours d'une hospitalisation, il est possible de réaliser les ECT en ambulatoire dès que l'amélioration clinique est suffisante.

Rappelons que les épisodes dépressifs caractérisés constituent un enjeu majeur de santé publique : on estime que près d'une personne sur cinq souffrira d'une dépression au cours de sa vie et la dépression est désormais selon l'OMS la première cause de handicap [6]. Outre la morbidité et le coût social et économique majeur, le principal risque de cette pathologie est la mortalité liée au suicide : 6 à 20 % des patients ayant souffert de dépression décèdent par suicide [7]. L'intérêt clinique des ECT tient à la fois à leur rapidité d'action et à leur efficacité. Dans la dépression d'intensité sévère, quelques séances suffisent généralement pour que le pronostic vital ne soit plus engagé, quand le traitement médicamenteux requière plusieurs semaines, entre 4 et 8 semaines [8], pour obtenir la même efficacité. La probabilité de succès thérapeutique de l'ECT est proche de 90 % [9] quand une première ligne de traitement médicamenteux n'est efficace que dans 33 % des cas [8]. La plus grande rapidité d'action et la plus grande efficacité des ECT par rapport aux traitements médicamenteux s'accompagnent également d'un meilleur pronostic à long terme : le taux de rechute avec l'ECT est trois fois moins important qu'avec un traitement médicamenteux [10]. De plus, le fait de bénéficier d'ECT permet à une grande majorité de patients de pouvoir travailler à nouveau [11]. Enfin pour une même qualité de vie, l'ECT de maintenance coûte deux fois moins cher qu'un traitement médicamenteux prophylactique [12].

MÉCANISMES D'ACTION DE L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

Les progrès de la science ont permis de mieux comprendre les bases cérébrales de l'efficacité thérapeutique de ce traitement découvert empiriquement. Loin de la théorie initiale du choc électrique, c'est en fait la libération de neurotransmetteurs, notamment le GABA mais aussi la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, ainsi

que celle de facteurs neurotrophiques comme le BDNF, qui participent à la réponse thérapeutique. La dépression est associée à une atrophie de l'hippocampe [13], structure du cerveau jouant un rôle essentiel dans la mémoire, la régulation de l'axe du stress et la neurogénèse. Plusieurs études chez l'animal ont montré que les ECT entraînaient une augmentation du volume de l'hippocampe grâce à une neurogénèse accrue, et que cette augmentation était nécessaire et suffisante pour que l'ECT soit efficace [14]. Chez l'homme également, il a été montré que les ECT s'accompagnaient d'une augmentation du volume de l'hippocampe (voir par exemple [15]), associée à l'amélioration clinique [16].

La principale limitation à l'utilisation des ECT est que l'offre de soins est insuffisante. Autre facteur de réticence à leur utilisation, elles peuvent induire des effets indésirables sur le plan cognitif : confusion et désorientation temporo-spatiale, troubles dysexécutifs, amnésie antérograde (incapacité d'encoder de nouveaux souvenirs) durant la cure et amnésie rétrograde (oubli de souvenirs anciens ou autobiographiques) [17]. Ces troubles régressent dans l'immense majorité des cas quelques jours ou quelques semaines après la fin du traitement, mais certains, tels que l'amnésie rétrograde, peuvent parfois persister [9].

Il est depuis longtemps établi que l'hippocampe joue un rôle majeur dans la formation et le stockage de nouveaux souvenirs. La découverte d'une neurogénèse persistante à l'âge adulte dans cette région hippocampique [18], ainsi que le développement de techniques immuno-histochimiques permettant d'identifier ces nouveaux neurones ont entraîné un regain d'intérêt pour les mécanismes sous tendant les processus de la mémoire épisodique. Frankland et son équipe ont tout récemment illustré l'impact de la neurogénèse sur la mémoire rétrograde en étudiant l'amnésie infantile [19], c'est-à-dire l'incapacité de nombreuses espèces animales (dont l'homme) à se souvenir de ses premières années de vie. Cette première période de vie étant également associée à une neurogénèse massive, les auteurs sont parvenus à diminuer l'amnésie infantile de jeunes souris en freinant leur neurogénèse, à développer un équivalent d'amnésie infantile chez la souris adulte en augmentant la neurogénèse, et à induire une amnésie infantile chez la dengue du Chili, espèce connue pour en être habituellement indemne, en provoquant une neurogénèse. Ces mêmes auteurs ont aussi démontré que le délicat équilibre entre mémoire rétrograde et antérograde était lié à la neurogénèse [20] : en augmentant le taux de neurogénèse de souris adultes, ils ont augmenté leur mémoire antérograde au prix d'une moins bonne mémoire rétrograde, et inversement. Par ailleurs, toute une littérature s'est attachée à disséquer le rôle cognitif de différentes parties de la région hippocampique. Ainsi, le gyrus denté serait particulièrement impliqué dans la capacité à discriminer des expériences similaires (appelée « pattern separation »), caractéristique essentielle de la mémoire épisodique, avec des résultats confirmés par des études animales [21]. La neurogénèse hippocampique jouerait un rôle bénéfique dans cette capacité de « pattern separation » [22]. Une étude nuance cet effet bénéfique, évoquant un « taux optimal » de neurogénèse en dessous, mais aussi au-dessus duquel les sujets perdraient en capacité de « pattern separation ». Une neurogénèse

excessive pourrait donc devenir délétère [23]. Ainsi, la neurogénèse hippocampique semble centrale dans le fonctionnement de la mémoire épisodique : bénéfique à la mémoire épisodique antérograde (et donc à la capacité d'encoder de nouveaux souvenirs), elle serait délétère sur la mémoire épisodique rétrograde (c'est à dire la capacité à stocker un souvenir ancien) car elle perturberait les réseaux neuronaux existants sur lesquels repose le stockage d'information. Si l'impact des ECT sur la reconsolidation mnésique a été récemment caractérisé [24], le rôle de la neurogénèse dans la survenue et l'intensité des troubles mnésiques chez les patients ayant reçu des ECT n'a pas été étudié à ce jour. Un projet translationnel mené à l'hôpital Sainte Anne et à la Faculté de pharmacie de Chatenay explorera cette question dans les prochains mois.

NOUVELLES TECHNIQUES DE NEUROSTIMULATION

À la fin des années 80, émergent de nouvelles technique de stimulation cérébrale, dans le but d'obtenir une stimulation plus focale que celle induite par les ECT, afin d'optimiser l'efficacité de la stimulation et d'en réduire les effets secondaires. Ces techniques ne nécessitent ni anesthésie générale, ni curarisation. Ainsi la stimulation magnétique transcrânienne (ou TMS, abréviation de l'anglais Transcranial Magnetic Stimulation), est une technique thérapeutique innovante. La stimulation magnétique du cortex cérébral a été réalisée pour la première fois par Arsène d'Arsonval en 1896 [25]. En introduisant leur tête dans une très puissante bobine traversée par un courant électrique, les sujets percevaient des phosphènes. Ce n'est qu'en 1985 qu'Anthony Barker et ses collaborateurs utilisent pour la première fois la stimulation magnétique transcrânienne pour produire une contraction musculaire des mains [26]. C'est un peu par hasard que les neurologues s'aperçoivent d'un effet de la stimulation sur l'humeur. La première étude utilisant la stimulation magnétique transcrânienne répétée en regard des régions préfrontales chez des patients déprimés date de 1987. Depuis, de très nombreuses études et méta-analyses ont été publiées (par exemple [27]) et ont démontré l'efficacité antidépressive de la TMS, conduisant la FDA à autoriser le 8 octobre 2008 l'utilisation de la TMS aux Etats-Unis dans le traitement de la dépression après échec d'un traitement médicamenteux. De nombreux travaux ont également démontré l'efficacité thérapeutique de la TMS dans le traitement des hallucinations auditives résistantes lorsque celle-ci est appliquée au niveau de la région temporale gauche [28]. En effet, plusieurs études d'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle ont mis en évidence l'implication de la région de Wernicke, région temporale gauche, dans les hallucinations auditives [29, 30]. Cette région, impliquée dans la réception du langage, est anormalement activée chez les patients lorsqu'ils entendent des hallucinations auditives. En pratique, une cure de TMS consiste en plusieurs séances d'application de la bobine de TMS sur le scalp pendant plusieurs jours ou semaines en fonction du protocole thérapeutique. Une séance dure de 10 à 30 minutes et peut être faite en ambulatoire puisque le traitement par rTMS ne nécessite pas d'anesthésie générale. Les protocoles thérapeutiques

varient selon les paramètres suivants : cible corticale de stimulation, fréquence de stimulation, nombre et durée des trains de stimulation, intervalle entre les trains et nombre de séances. Des progrès thérapeutiques sont attendus avec le développement de la neuronavigation qui permet de cibler la région corticale stimulée en fonction de l'imagerie anatomique ou fonctionnelle du patient. Mais la TMS est encore limitée par son manque de précision et par la difficulté à atteindre des régions cérébrales profondes. Notons également la technique d'électroconvulsivothérapie par induction magnétique (MST, pour l'abréviation en anglais de Magnetic Seizure Therapy [31]), dont le principe est de déclencher la crise convulsive par une impulsion magnétique plutôt que par l'administration directe d'un courant électrique. Elle n'a à ce jour qu'un intérêt limité.

Plus récemment encore, la stimulation électrique directe transcrânienne (ou tDCS, abréviation de l'anglais transcranial Direct Courant Stimulation) ouvre de nouvelles perspectives, grâce à la simplicité du dispositif requis et à la possibilité de coupler la stimulation à l'activité cérébrale endogène. Des résultats prometteurs ont été obtenus dans le traitement des hallucinations pharmaco-résistantes [32], et cette technique pourrait également être utilisée pour augmenter les performances cognitives, dans le registre du neuro-enhancement [33].

Enfin citons encore la technique de stimulation du nerf vague (VNS, pour l'abréviation en anglais de Vagal Nerve Stimulation), efficace dans l'épilepsie pharmaco-résistante, utilisée de longue date dans la dépression résistante également, avec un renouveau ces dernières années [34].

Dans les années 30, parallèlement au développement de l'électroconvulsivothérapie, la psychochirurgie a connu un essor considérable à partir des travaux de Antonio Egas Moniz, neurochirurgien portugais [35], influencé par les découvertes de l'espagnol Ramon y Cajal sur les connexions neuronales et par la théorie des réflexes conditionnés de Pavlov. La première leucotomie, section des fibres frontothalamiques par un trou de trépan, fut réalisée à Lisbonne en 1935. En 1936, Moniz présente ces résultats à Paris devant la Société de neurologie. En 1949, il recevra le Prix Nobel de médecine. Plus récemment, des techniques de stimulation cérébrale profonde (DBS, pour l'abréviation en anglais de Deep Brain Stimulation) ont été développées dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sévères et résistants [36] et des dépressions également sévères et résistants [37]. Ces applications font suite à la spectaculaire efficacité de ces techniques dans la maladie de Parkinson et à la découverte d'effets secondaires psychiatriques, comme l'induction d'affects dépressifs par la stimulation de la substantia nigra [38]. La DBS consiste à implanter sous stéréotaxie des électrodes intracérébrales au niveau du noyau sous-thalamique (pour le TOC), du gyrus cingulaire subgénéral [39] ou du noyau accumbens pour la dépression [40]. Il est probable qu'à l'avenir ces techniques de DBS soient réalisables sans implantation d'électrodes intracérébrales. En effet, la focalisation d'ultrasons permet d'ores et déjà de stimuler le cortex cérébral, y compris chez l'homme [41], et des travaux en cours montrent que la DBS peut être induite par des ultrasons visant des cibles sous-corticales [42]. Dans les prochaines années, nous

devrions donc disposer de techniques de DBS non invasives qui révolutionneront le traitement par neurostimulation des pathologies neurologiques et psychiatriques. Ainsi, au cours du temps, les techniques de neurostimulation ou neuromodulation tendent à être de moins en moins invasives et de plus en plus sélectives, de l'embrasement de l'ensemble du cerveau par une crise convulsive induite (électroconvulsivothérapie) à l'activation ou l'inhibition de circuits cérébraux spécifiques que les neurosciences permettent de caractériser.

ESSOR DE L'IMMUNO-PSYCHIATRIE

Parallèlement à l'évolution des techniques de neurostimulation dans les pathologies psychiatriques, il est un autre champ de connaissance dont la trajectoire semble similaire, celui des liens entre psychiatrie et inflammation. Le *sickness behavior* (comportement lié à la maladie) lors d'une inflammation est décrit dès les premiers temps de la médecine. A l'instar de l'invention de l'électroconvulsivothérapie médicamenteuse puis électrique, une thérapie de choc va profondément marquer l'intérêt pour l'inflammation aiguë en tant que thérapeutique. En 1917, le neurologue et psychiatre autrichien Julius Wagner-Jauregg observe l'amélioration des symptômes de la neurosyphilis lorsque les patients ont des pics fébriles [43]. Il a alors l'idée d'inoculer aux patients le paludisme, pour lequel il existait un traitement, la quinine, en leur injectant le sérum de sujets impaludés. La malariathérapie sera le premier traitement à être efficace dans la neurosyphilis et vaudra à son inventeur le prix Nobel de médecine en 1927. Les mêmes observations sont faites dans les asiles d'aliénés. La symptomatologie psychiatrique des patients s'améliore quand ces derniers ont une maladie somatique, en particulier lorsqu'ils ont de la fièvre. Dès 1922, la malariathérapie est proposée aux patients souffrant de schizophrénie. La notion de traitement de choc est née : les maladies mentales sont vues comme des anomalies de l'équilibre cérébral qu'un choc, ici inflammatoire, peut rétablir. Notons au passage que les ECT sont classiquement associées à une inflammation, puisqu'une fébricule est cliniquement observée quelques heures après chaque séance, ainsi qu'une élévation des cytokines pro-inflammatoires et une stimulation microgliale [44].

Plus récemment, ce sont au contraire les liens délétères entre inflammation et pathologies psychiatriques qui ont fait l'objet d'une intense démarche de recherche. Cette thématique de recherche est d'ailleurs tellement investie qu'elle a donné naissance au vocable d'immuno-psychiatrie. Qu'il s'agisse de la schizophrénie [45] ou de la dépression [46], le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie des troubles psychiatriques est mis en évidence grâce aux progrès de l'immunologie. Ainsi, le rôle des métabolites du tryptophane dans un modèle inflammatoire de dépression, la mastocytose, a récemment été démontré [47]. Certains auteurs considèrent que le système immunitaire, désormais moins sollicité par des agressions infectieuses notamment bactériennes, est recyclé pour répondre à une forme d'agression plus commune aujourd'hui, le stress. Cette réponse inflammatoire au

stress participerait à l'émergence de troubles psychiatriques [46]. Au-delà de cette caractérisation de l'inflammation dans des troubles psychiatriques, des interventions thérapeutiques ont permis de mettre en évidence un rôle causal de l'inflammation dans la symptomatologie psychiatrique. Ainsi, Raison et collaborateurs ont montré que l'infiximab, un anticorps anti-tumor necrosis factor, est efficace pour traiter la dépression lorsque la C-reactive protein est supérieure à 5 mg/l [48].

Comment concilier d'un côté la démonstration répétée des bénéfices d'une inflammation aiguë et de l'autre l'implication de l'inflammation dans la plupart des troubles psychiatriques ? Une récente étude [49] a montré que l'induction d'une symptomatologie dépressive chez la souris par un stress chronique s'accompagnait d'une prolifération et d'une activation microgliale, suivie d'une apoptose microgliale, associées à une réduction de la neurogénèse. À l'inverse, l'induction d'une inflammation aiguë par l'injection systémique d'endotoxine permettait un amendement de la symptomatologie dépressive, tout en provoquant une prolifération microgliale et une très forte augmentation de la neurogénèse. Il semble donc qu'un même type cellulaire, ici la microglie, puisse porter le même paradoxe : mécanismes inflammatoires liés à la dépression d'une part, et bénéfiques d'une inflammation aiguë de l'autre. On peut supposer qu'au-delà d'un type cellulaire spécifique, le lien entre inflammation et dépression repose sur la réorientation de la réponse immunitaire. Une telle hypothèse serait en faveur d'une approche thérapeutique qui ne soit ni anti-inflammatoire, ni pro-inflammatoire, mais immuno-modulatrice. Dans cette perspective, l'utilisation d'interleukine 2 à faible dose développée par Klatzman et collaborateurs [50] constitue une piste prometteuse.

CONCLUSION

Les techniques de neurostimulation d'une part et la question des liens entre inflammation et troubles psychiatriques de l'autre sont historiquement liées par l'utilisation de thérapies de choc en psychiatrie : électroconvulsivothérapie d'un côté, et malariathérapie de l'autre. Bien que ces deux champs de connaissance et de thérapeutique aient largement évolué pour leur compte, ils témoignent de la même dynamique, celle d'un abandon rapide de ce concept de choc pour déterminer le plus précisément possible les mécanismes physiopathologiques en jeu et les interventions thérapeutiques en découlant. Les progrès technologiques associés à une meilleure connaissance des circuits cérébraux et immunitaires impliqués devraient conduire à définir des thérapeutiques de plus en plus ciblées et de mieux en mieux tolérées, logique qui s'oppose *in fine* en tous points à celle du choc.

RÉFÉRENCES

- [1] Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Cermolacce M, Belzeaux R, Adida M, Fakra E, et al. Electroconvulsive therapy and level of evidence: From causality to dose-effect relationship. *Encephale*. 2016;42(6S):S51-S9.

- [2] Fink M. Celebrating 80 years of inducing brain seizures as psychiatric treatment. *J ECT*. 2014;30(2):90.
- [3] Meduna LJ. Uber experimetelle Camphereplepsie. *Archiv für Psychiatry und Nervenkrankheiten*. 1934;cii:333-9.
- [4] Cerletti U, Bini L. Un nuevo metodo die shocktherapie “ L’elettro-shock ”. *Bollettino della Academia Medica di Roma*. 1938;LXIV:136-8.
- [5] Kitty Dukakis is an electroshock-therapy evangelist. *New York Times*. 2016 December 31.
- [6] Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [7] Isometsa E. Suicidal behaviour in mood disorders-who, when, and why? *Can J Psychiatry*. 2014;59(3):120-30.
- [8] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- [9] Group UER. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.
- [10] McDonald WM. Is ECT cost-effective? A critique of the National Institute of Health and Clinical Excellence’s report on the economic analysis of ECT. *J ECT*. 2006;22(1):25-9.
- [11] Berg JE. Benefits of Returning to Work After ECT. *J ECT*. 2013;29(1):29-32.
- [12] Aziz M, Mehninger AM, Mozurkewich E, Razik GN. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who responded to a course of electroconvulsive therapy: results from a decision analytic model. *Can J Psychiatry*. 2005;50(7):389-97.
- [13] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516-8.
- [14] Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:51-8.
- [15] Dukart J, Regen F, Kherif F, Colla M, Bajbouj M, Heuser I, et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(3):1156-61.
- [16] Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, et al. Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2016;79(4):282-92.
- [17] Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):244-54.
- [18] Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-7.
- [19] Akers KG, Martinez-Canabal A, Restivo L, Yiu AP, De Cristofaro A, Hsiang HL, et al. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science*. 2014;344(6184):598-602.
- [20] Epp JR, Silva Mera R, Kohler S, Josselyn SA, Frankland PW. Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. *Nat Commun*. 2016;7:10838.
- [21] Yassa MA, Stark CE. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci*. 2011;34(10):515-25.
- [22] Niibori Y, Yu TS, Epp JR, Akers KG, Josselyn SA, Frankland PW. Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region. *Nat Commun*. 2012;3:1253.

- [23] Faghihi F, Moustafa AA. Impaired neurogenesis of the dentate gyrus is associated with pattern separation deficits: A computational study. *J Integr Neurosci.* 2016;15(3):277-93.
- [24] Kroes MC, Tendolkar I, van Wingen GA, van Waarde JA, Strange BA, Fernandez G. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nat Neurosci.* 2014;17(2):204-6.
- [25] d'Arsonval JE. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R Soc Biol* 1896;2:450-1.
- [26] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1(8437):1106-7.
- [27] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):873-84.
- [28] Montagne-Larmurier A, Etard O, Maiza O, Dollfus S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24(6):533-40.
- [29] Plaze M, Mangin JF, Paillere-Martinot ML, Artiges E, Olie JP, Krebs MO, et al. "Who is talking to me?" — Self-other attribution of auditory hallucinations and sulcation of the right temporoparietal junction. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):95-100.
- [30] Allen P, Modinos G, Hubl D, Shields G, Cachia A, Jardri R, et al. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):695-703.
- [31] Engel A, Kayser S. An overview on clinical aspects in magnetic seizure therapy. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123(10):1139-46.
- [32] Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42(2):318-26.
- [33] Schutter DJ, Wischniewski M. A meta-analytic study of exogenous oscillatory electric potentials in neuroenhancement. *Neuropsychologia.* 2016;86:110-8.
- [34] Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neurotherapeutics.* 2017.
- [35] Tan SY, Yip A. Antonio Egas Moniz (1874-1955): Lobotomy pioneer and Nobel laureate. *Singapore Med J.* 2014;55(4):175-6.
- [36] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2121-34.
- [37] Mosley PE, Marsh R, Carter A. Deep brain stimulation for depression: Scientific issues and future directions. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(11):967-78.
- [38] Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med.* 1999 ; 340(19):1476-80.
- [39] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45(5):651-60.
- [40] Millet B, Jaafari N, Polosan M, Baup N, Giordana B, Haegelen C, et al. Limbic versus cognitive target for deep brain stimulation in treatment-resistant depression: accumbens more promising than caudate. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(8):1229-39.
- [41] Legon W, Sato TF, Opitz A, Mueller J, Barbour A, Williams A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat Neurosci.* 2014;17(2):322-9.

- [42] Fishman PS, Frenkel V. Focused Ultrasound: An Emerging Therapeutic Modality for Neurologic Disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):393-404.
- [43] Tsay CJ. Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. *Yale J Biol Med*. 2013;86(2):245-54.
- [44] van Buel EM, Patas K, Peters M, Bosker FJ, Eisel UL, Klein HC. Immune and neurotrophin stimulation by electroconvulsive therapy: is some inflammation needed after all? *Transl Psychiatry*. 2015;5:e609.
- [45] Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258-70.
- [46] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
- [47] Georgin-Lavialle S, Moura DS, Salvador A, Chauvet-Gelinier JC, Launay JM, Damaj G, et al. Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Mol Psychiatry*. 2016.
- [48] Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31-41.
- [49] Kreisel T, Frank MG, Licht T, Reshef R, Ben-Menachem-Zidon O, Baratta MV, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(6):699-709.
- [50] Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283-94.