

Effets de la stimulation transcrânienne en courant continu sur la transmission dopaminergique chez le sujet sain (DOPA-STIM)



Thèse de Neuroscience : Clara Fonteneau

Directeur de thèse : Marie-Françoise Suaud-Chagny



Equipe de recherche : Psychiatric disorders: from Resistance to Response ($\Psi R2$)

Promotion : CH Le Vinatier / Financement : CSR F02

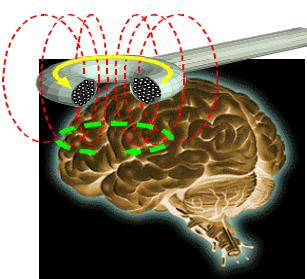




**30-60 % symptômes résistants
aux approches pharmacologiques
actuellement disponibles**

American Psychiatric Association, Am J Psychiatry, 2004

Stimulation Magnétique Transcrânienne **TMS**

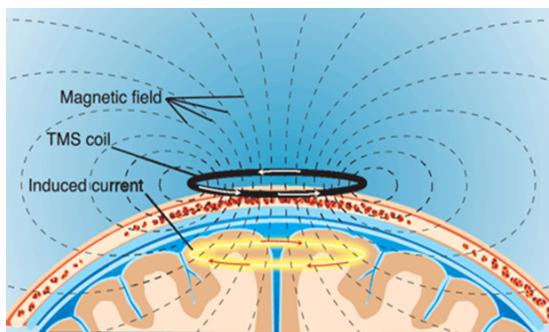


Stimulation transcrânienne par courant continu **tDCS**

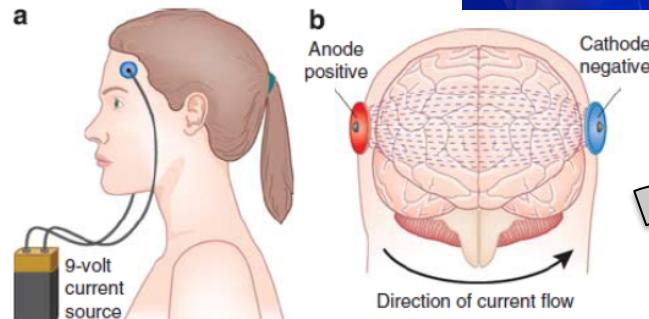
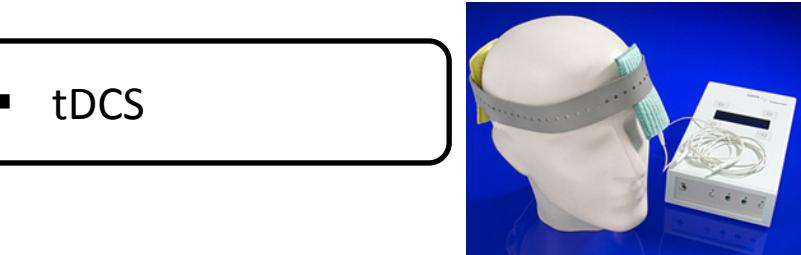




- TMS

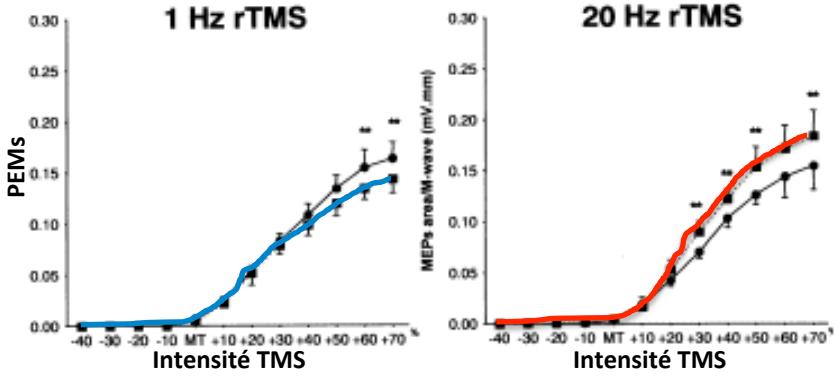


- tDCS



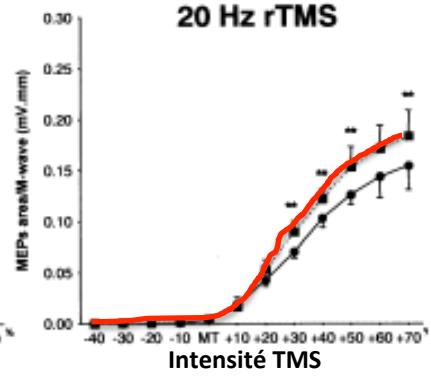
Basse fréquence

1 Hz rTMS



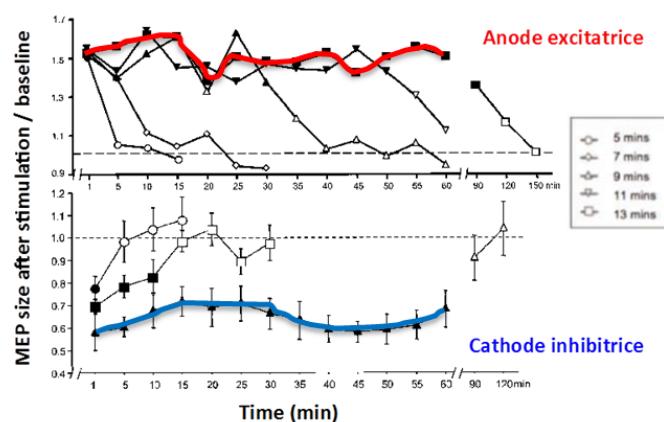
Haute fréquence

20 Hz rTMS



Gangitano et al., Clin Neurophysiol, 2002

Mesure du Potentiel Evoqué Motoeur



Nitsche et al., Neurology, 2001

Nitsche et al., Clin Neurophysiol, 2003b

➤ Modulation de l'excitabilité corticale

SCHIZOPHRENIA



DEPRESSION



ADDICTION



ALTERATIONS du CORTEX PRÉFRONTAL

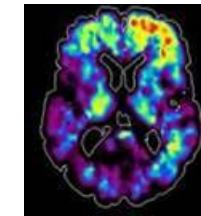
EXEMPLES

- DEPRESSION

Hypoactivité du cortex préfrontal gauche

Bunney&Bunney, Brain Res Rev, 2000

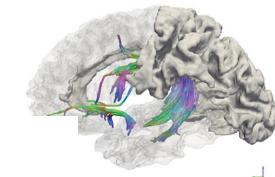
George et al., Depression, 1994



- ADDICTION

Dysconnectivité des réseaux frontaux

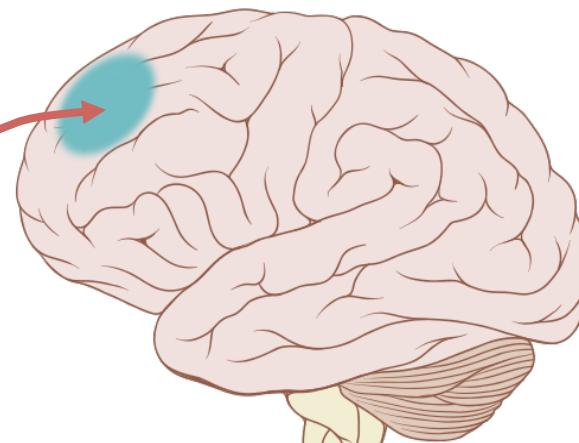
Kravitz et al., Brain Research, 2015



CORTEX PRÉFRONTAL

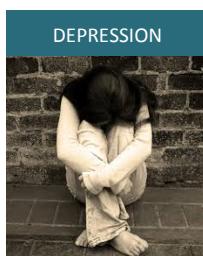
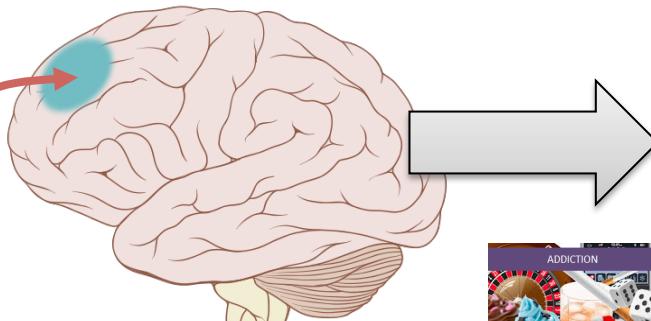


Neurostimulation

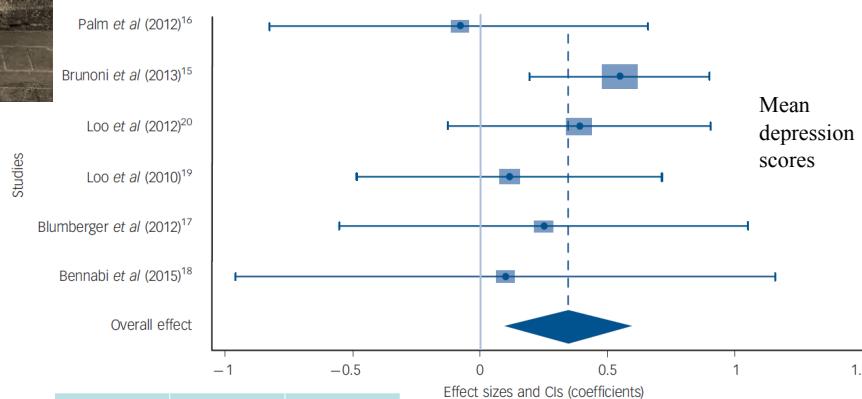


CORTEX PREFRONTAL

Neurostimulation



Brunoni.....Loo, 2016. tDCS Efficacy in Depression Individual Patient Data Meta-Analysis

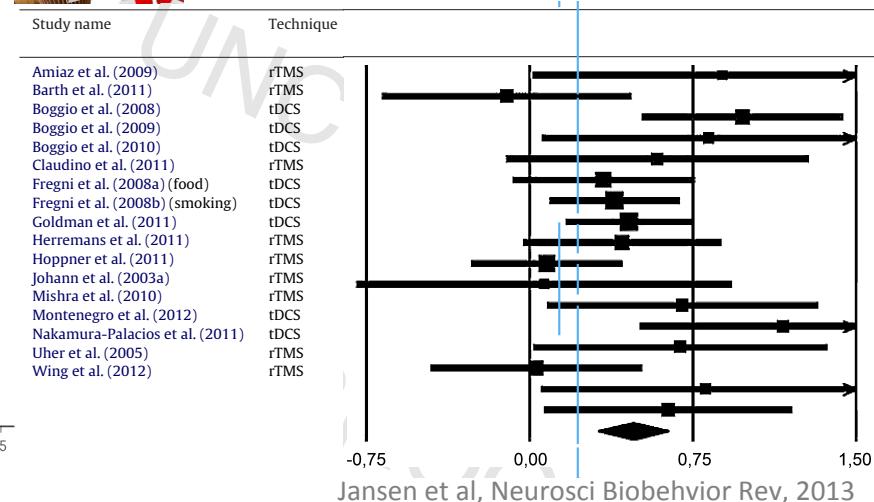


	Active	Sham
Response	34%	19%
Remission	23.1%	12.7%



EFFETS THERAPEUTIQUES

Effects of DLPFC neurostimulation on craving (nicotine, food, alcohol, marijuana)



Jansen et al, Neurosci Biobehavior Rev, 2013

Associées à des altérations monoaminergiques, notamment dopaminergiques

Brunelin et al., Am J Psychiat, 2012

Effet des stimulations sur la transmission dopaminergique ?



DLPFC



Effet de la tDCS sur la transmission dopaminergique ?



➤ rTMS

rTMS sur le DLPFC entraîne une libération de dopamine sous-corticale.

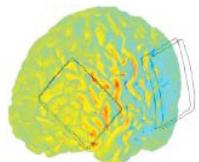
Strafella et al., Brain, 2003
Brunelin et al., Schizophr Res, 2011



➤ Etude chez l'animal

tDCS a un impact sur le système dopaminergique dans les ganglions de la base chez le rat

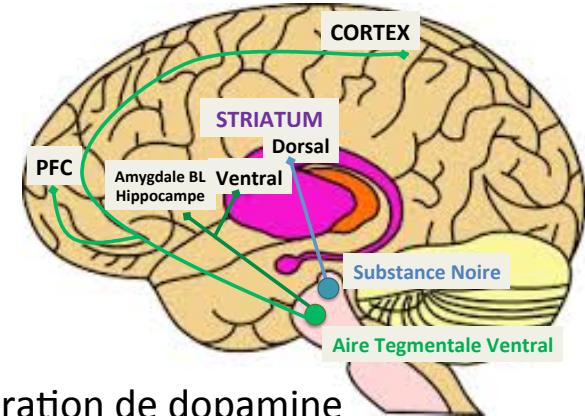
Tanaka et al., Front Syst Neurosci, 2013



Insula gauche Cingulaire Droit Ganglions de la base Hippocampe



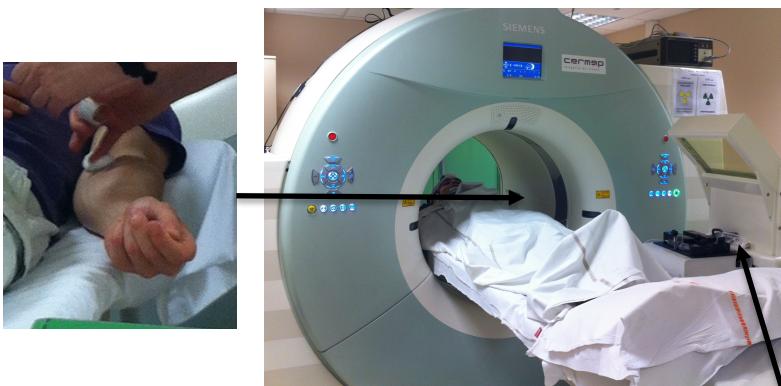
HYPOTHESE : tDCS libère la dopamine en sous cortical



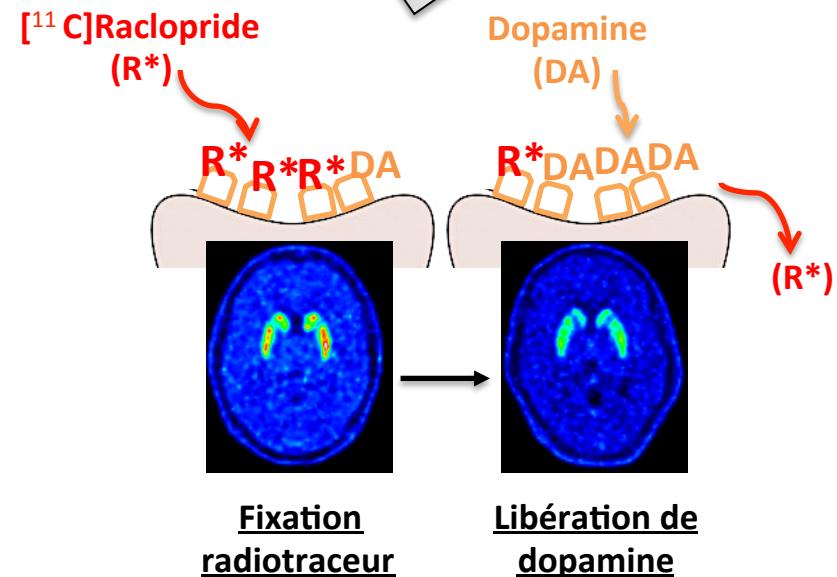
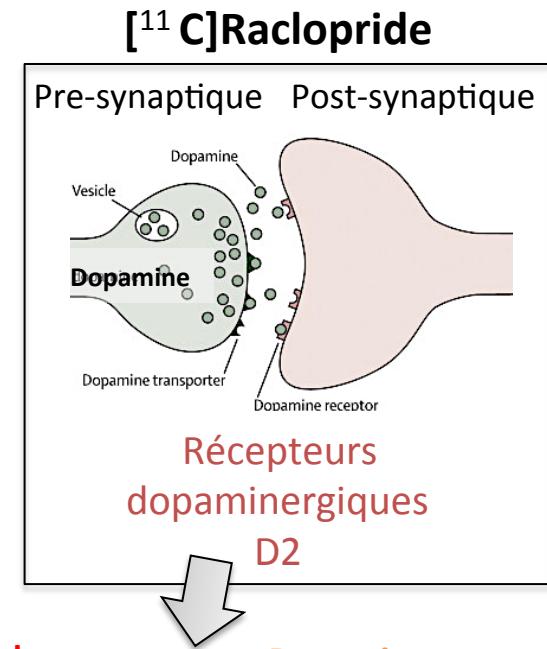


Tomographie par émission de positons (TEP)

Injection intraveineuse :
Traceur radioactif - $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$



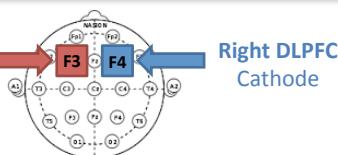
tDCS online





Montage bifrontal
2mA – 20 minutes

Left DLPFC
Anode



Right DLPFC
Cathode

ACTIF

n

14

PLACEBO

18

1) Visite d'inclusion

Pré-inclusion

Randomisation

IRM
Anatomique :
30min

MRI

2) Visite d'expérimentation

TEP : 100min



PET

Vérification critères
d'inclusion/exclusion,
Consentement,
Questionnaires

T-80

T-50

T0

T100

T120

Questionnaires

Insertion
cathéter
veineux

10h30

9h30

12h30

Injection
[¹¹C]raclopride

Perfusion [¹¹C]raclopride

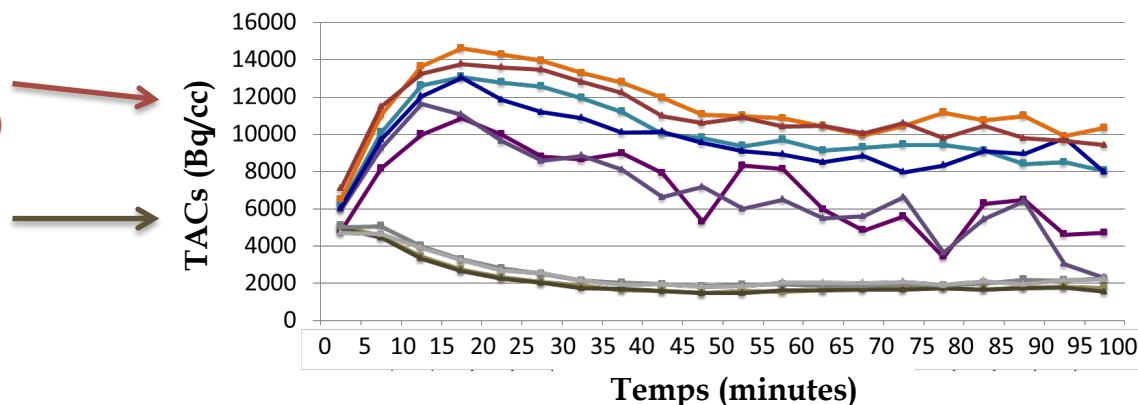
T40 → T60

Questionnaires

1) Extraction des courbes d'activités (TACs) dans chaque région d'intérêt dans les hémisphères droit et gauche

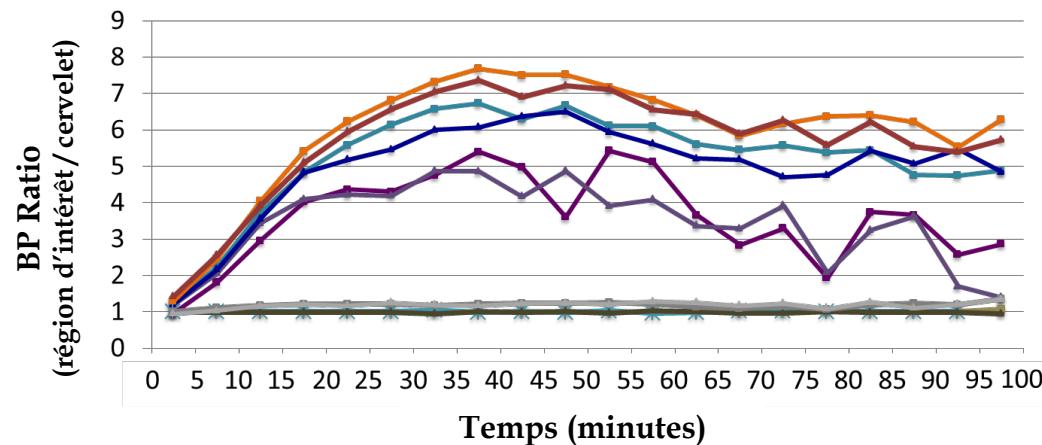
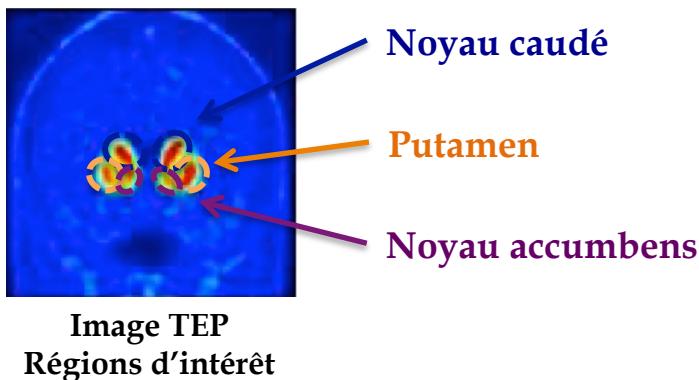
3 régions dopaminergiques sous-corticales
(noyau accumbens, noyau caudé, putamen)

1 région de référence : cervelet



2) Rapport de liaison (BP_R) = ratio de l'activité de la région d'intérêt / activité de la moyenne du cervelet

→ Dopamine extracellulaire



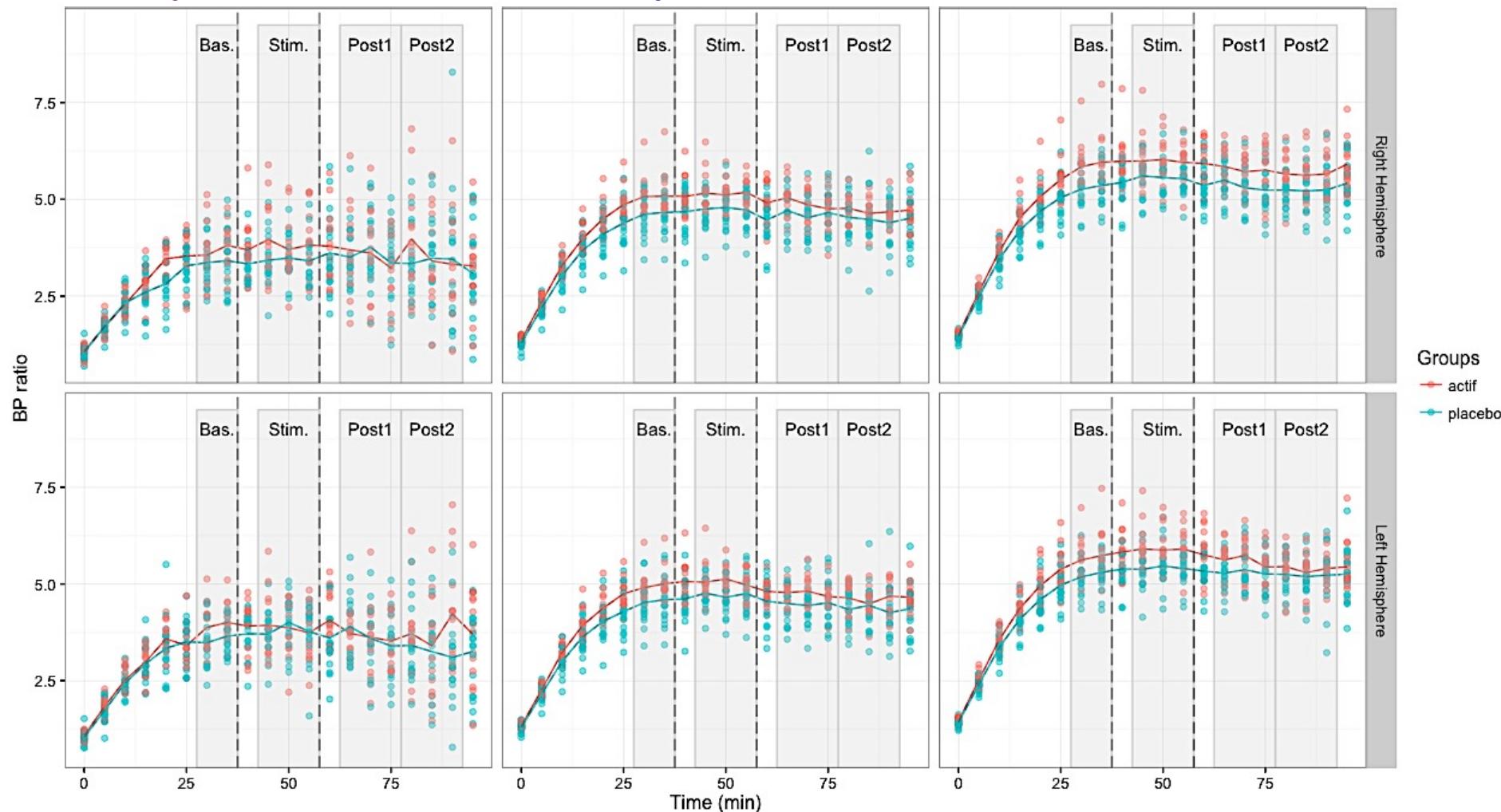
Regions ont été délimitées avec l'atlas du cerveau adulte développé par A. Hammers et al. (2003)



Noyau accumbens

Noyau caudé

Putamen

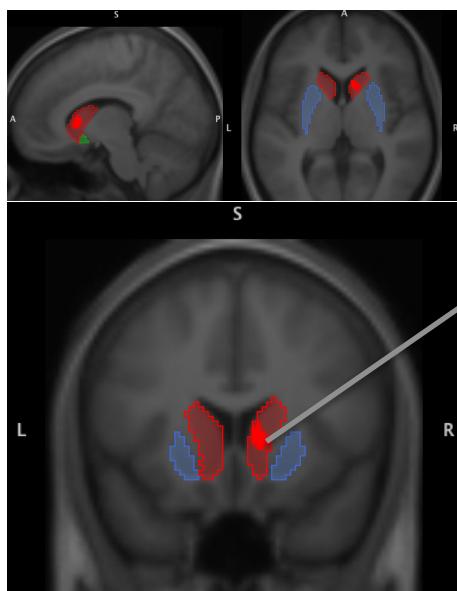
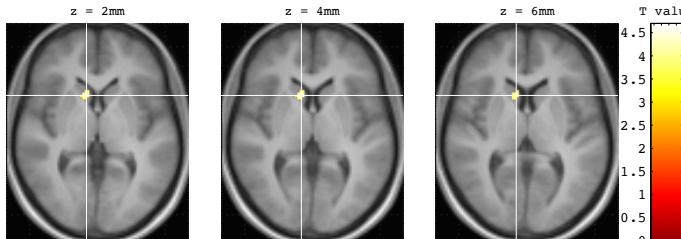


➤ 4 périodes :

- Baseline : 30-40min
- Stimulation : 45-60min
- Post 1 : 65-80min
- Post 2 : 80-95min



Noyau caudé droit

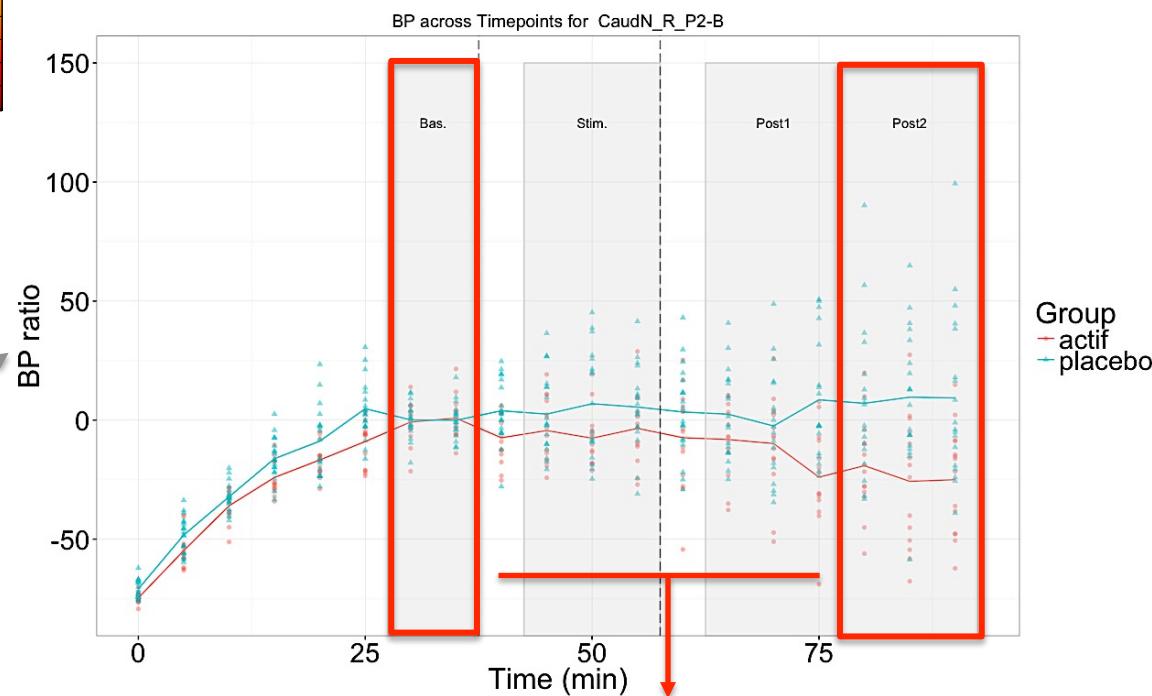


Coordonnées 10 14 4 mm

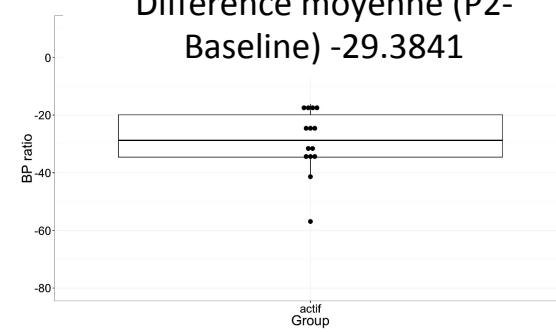
$k=45$, FWE 0.022 (Post2 - Baseline)

$k=44$, FWE 0.023 ((Post1 + Post2) - Baseline)

$k=34$, FWE 0.037 ((Post1 + Post2 + Stimulation) - Baseline)



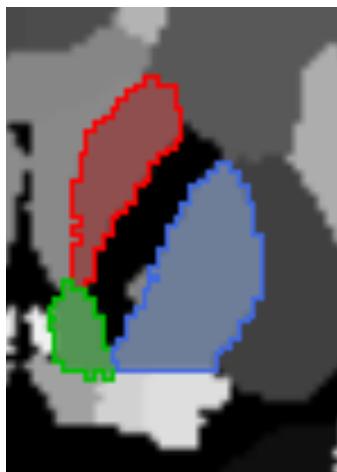
Différence moyenne (P2-Baseline) -29.3841



- La stimulation tDCS bifrontale libère la dopamine sous corticale après la stimulation dans noyau caudé droit



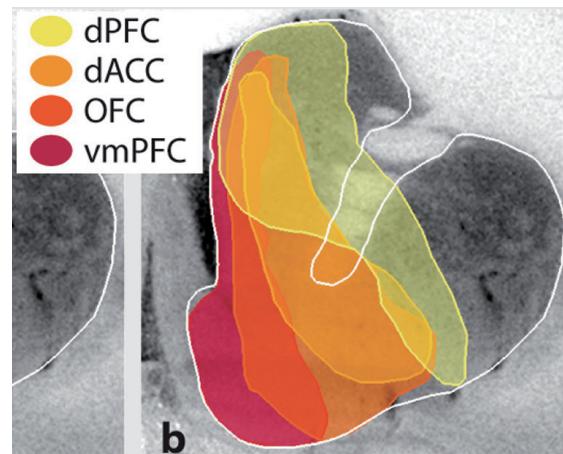
Découpe anatomique



Hammer Atlas

Caudate Nucleus
Nucleus Accumbens
Putamen

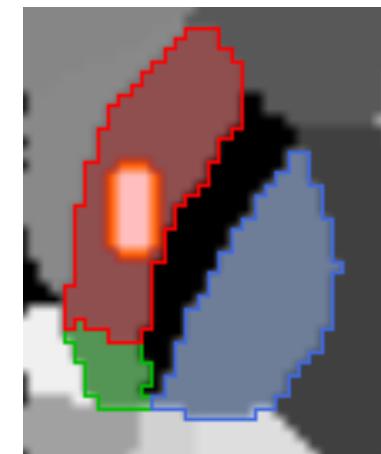
Découpage connectivité corticale et fonctionnelle (limbique, associatif, sensorimoteur)



Haber, Dialogues Clin Neurosci, 2016
Draganski et al, J Neurosci, 2008

- **Striatum limbique** : Caudé et putamen ventral and putamen and the nucleus accumbens)
- **Associative striatum (cognition)** : Rostral putamen + head of the caudate
- **Sensorimotor striatum** : Caudal and dorsolateral putamen and dorsolateral rim of the caudate

Région où libération de dopamine sous-corticale après tDCS



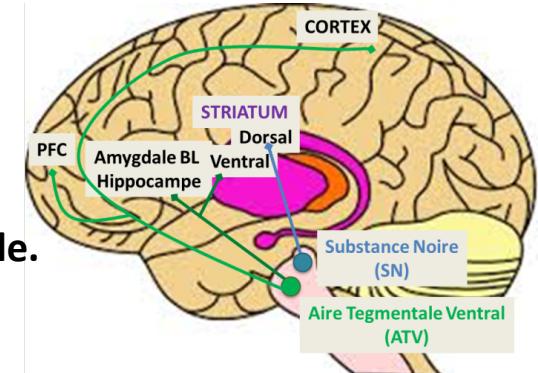
Noyau caudé droit

- Partie **associative** du striatum



→ Neuro-modulation de réseaux sous-corticaux
(Méso-cortico-limbique)

- La tDCS bifrontale semble avoir un effet distribué au niveau spatial et temporel sur la libération de dopamine sous-corticale.

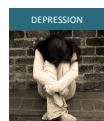


→ IMPACT :

- Thérapeutique



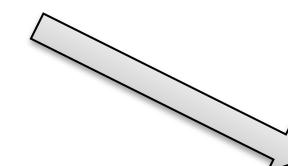
- ❖ Addition Kravitz et al., Brain Research, 2015



- ❖ Dépression Nauczyciel et al., Journal of Molecular Psychiatry, 2013
Savitz & Drevets, Neurobiology of disease, 2015

- Cadre récréatif – auto-stimulation

- ❑ Vente libre (Focus) ou Tutoriels sur internet
- ❑ Interférences par médicaments/drogues ?
(amphétamine, cannabis..)





Projet

Impact de la stimulation sur la transmission dopaminergique sous-corticale (DOPA-STIM)

Année 1

Année 2

Année 3

Inclusion

n= 30
4 exclusions pour
problèmes techniques

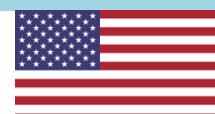
Demande CPP
6 sujets supplémentaires

Présentation
des résultats

Congrès Ghent
Décembre 2015
Prix du 2ème poster



Congrès NRM
Boston, Juillet 2016
Poster



Congrès BrainStim
Barcelone, Mars 2017
Poster



Ecriture des articles

REMERCIEMENT



Equipe PsyR²

Marie-Françoise Suaud-Chagny
Jérôme Brunelin
Frédéric Haesebaert
Filipe Galvao
Philippe Vignaud
Emmanuel Poulet
Caroline Damasceno
Leslie Wallart
Marion Psomiades



Nicolas Costes
Jérôme Redoute
Didier Le Bars
Frédéric Bonnefoi
Audrey Maurin
Inès Mérida

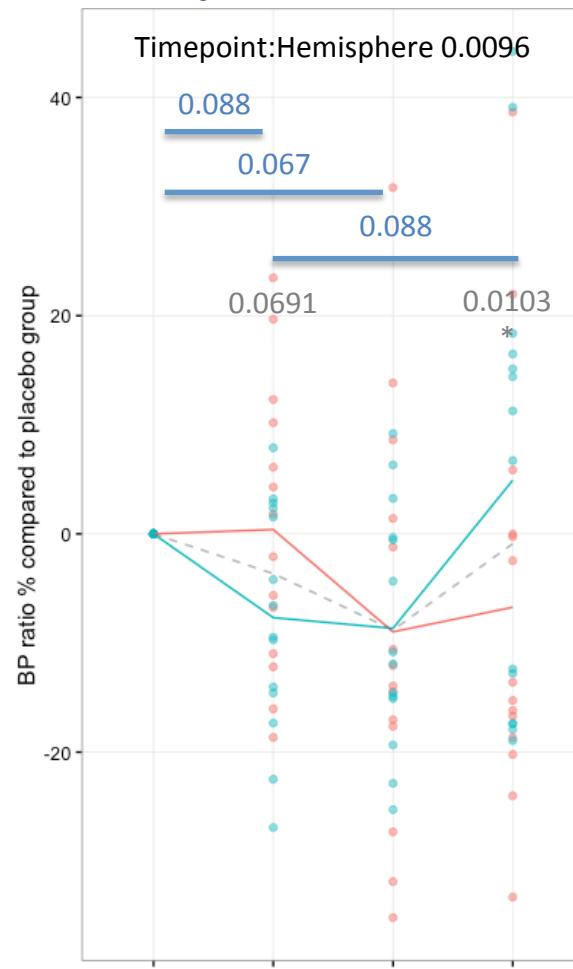


Promotion Vinatier
Lydie Sartelet
Véronique Vial

CSR du CH Le Vinatier



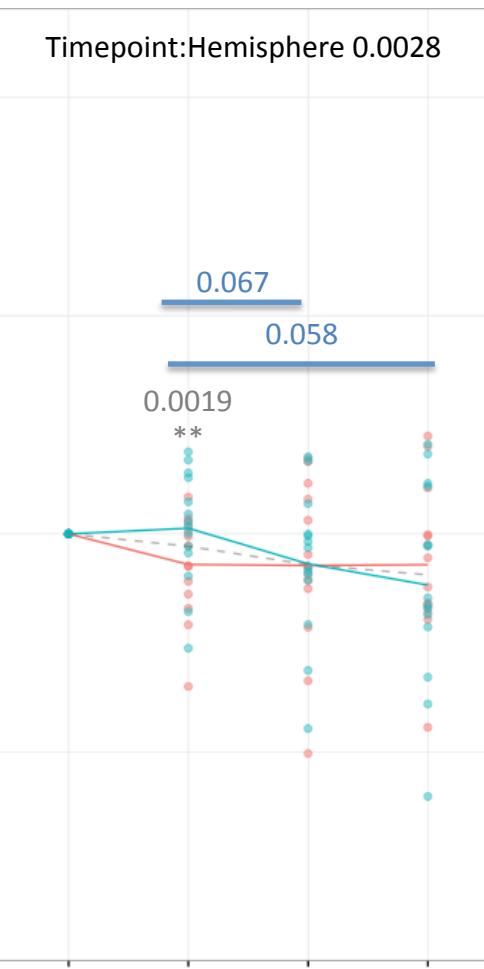
Noyau accumbens



Noyau Caudé



Putamen



Hemisphere
— Right Hemisphere
— Left Hemisphere

Data are expressed as mean \pm sem

Pairwise t-test with Holm correction

➤ La stimulation tDCS bifrontale semble moduler la transmission dopaminergique sous corticale