

Schizophrénie et récepteurs D4 (H. Ollat)

Divers arguments ont conduit à penser que les antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D4 pourraient être des antipsychotiques très efficaces tout en étant dénués des effets indésirables des neuroleptiques "classiques" : tous les antipsychotiques actuels ont des effets antagonistes sur les récepteurs D4 ; la clozapine a une très forte affinité pour les récepteurs D4, dix fois supérieure à son affinité pour les récepteurs D2 ; les récepteurs D4 étant essentiellement situés dans le cortex frontal, le mésencéphale et le bulbe, et pratiquement absents dans le striatum, un antagoniste D4 ne devrait pas induire de syndrome extrapyramidaux (1).

On a donc synthétisé des antagonistes D4 très sélectifs. Le premier à avoir été évalué chez l'homme est le L-745.870, dérivé du pergolide (un antiparkinsonien non disponible en France). Ses effets chez l'animal n'étaient guère encourageants : il s'est révélé inefficace sur les différents "modèles" pharmacologiques de schizophrénie chez les rongeurs et, à fortes doses, il s'est avéré capable d'induire des signes extrapyramidaux chez le singe. La déconvenue clinique a été totale : il n'a pas fait mieux qu'un placebo chez des schizophrènes hospitalisés pour un épisode aigu et connus pour répondre aux neuroleptiques classiques ; peut être même a-t-il aggravé certains symptômes positifs (2).

La fanansérine, un dérivé naphtosultam, donnait plus d'espoirs. D'une part sa sélectivité pour les récepteurs D4 est supérieure celle de la clozapine, et elle est également douée d'effets antagonistes puissants sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}. D'autre part, elle a des effets "antipsychotiques" et "anxiolytiques" chez l'animal. Elle a fait l'objet d'une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, menée chez 97 schizophrènes avec en majorité une forme paranoïde de la maladie. Après quatre semaines de traitement il n'y avait aucune différence entre le groupe fanansérine et le groupe placebo pour tous les paramètres d'efficacité (scores et sous-scores de la PANSS, de la BPRS, des CGI). Par ailleurs la fanansérine n'a pas induit d'aggravation des symptômes extrapyramidaux, mais l'akathisie était plus fréquente chez les patients qui l'ont reçue (3).

Au total, les récepteurs D4 ne semblent vraiment pas une cible thérapeutique pour la schizophrénie...

1. Reynolds G.B. *Drugs* 1996 ; 51 : 7-11.

3. Truffinet P. et coll. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 419-425.

2. Kramer M.S. et coll. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 567-572.

Etat de stress post-traumatique et Corticotropin Releasing Hormone (H. Ollat)

Lorsqu'elle a été dosée dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire, on a observé chez les patients présentant un Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) des taux anormalement élevés de Corticotropin Releasing Hormone (CRH), l'hormone hypothalamique stimulant la synthèse et la libération d'ACTH par l'hypophyse.

Baker et coll. ont voulu vérifier ces résultats en enregistrant de façon continue (un dosage par heure pendant 6 heures) les taux de CRH grâce à un cathéter mis en place dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire. Leur résultat le plus frappant est peut-être qu'ils ont réussi à convaincre 12 vétérans de l'armée américaine présentant un PTSD et 12 volontaires sains (ainsi que le comité d'Ethique...) d'accepter cette technique d'investigation. Les dosages ont mis en évidence des taux élevés de CRH, sans corrélation avec la sévérité du PTSD, et sans augmentation des taux de cortisol urinaire. Par ailleurs les patients n'avaient aucun facteur connu pour modifier les taux de CRH (dépression, alcoolisme, tabagisme...).

Bref on est bien sûr que le PTSD se singularise par l'association d'une sécrétion basale de CRH élevée et d'une sécrétion basale de cortisol normale. Il faudrait maintenant étudier la dynamique du système CRH-ACTH chez ces patients, par exemple lors d'une provocation des symptômes du PTSD.

Baker D.G. et coll. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 585-588.