

# Le point actuel de l'utilisation de la vasopressine et de l'ocytocine en neuropsychiatrie

Méd. et Hyg.  
45, 2169-2177, 1987

par J. J. Legros, V. Geenen et M. Anseau (Liège)

La vasopressine, à côté de son action antidiurétique et vasopressive, possède également des actions centrales décrites pour la première fois chez le rat en 1965 par David de Wied.

Sa première utilisation en clinique humaine remonte à 1978 et a permis de confirmer cette action stimulante chez l'individu normal, surtout de sexe masculin et d'âge «moyen».

Son utilisation dans les troubles mnésiques mérite également d'être testée lorsque la pathologie est relativement récente (moins de deux ans) et qu'elle ne s'accompagne pas de lésion neurologique majeure. Certaines modifications du comportement, indépendantes d'activités sur la mémoire, ont été décrites, par exemple amélioration de la «sociabilité», amélioration de l'«humeur» et méritent probablement des investigations cliniques complémentaires.

L'ocytocine, à côté de son action utérotonique, semble posséder également des actions comportementales inverses de celles de la vasopressine. Ces actions viennent d'être récemment confirmées chez l'homme normal et le peptide pourrait être utilisé en thérapeutique neuropsychiatrique dans certaines indications limitées, par exemple la névrose obsessionnelle.

La synthèse de nouveaux dérivés de la vasopressine et de l'ocytocine, dépourvus d'effet métabolique mais ayant conservé leurs effets comportementaux ainsi que la définition de critères pronostiques cliniques, neuro-physiologiques et neuro-endocriniens constitue certainement les deux voies d'investigation à suivre dans les prochaines années.

## Introduction

Depuis la découverte de l'action stimulante de la vasopressine sur certains comportements d'évitement du rat, action attribuée à un renforcement de la «mémoire», par David de Wied en 1965, ce peptide a fait l'objet de très nombreuses études expérimentales et cliniques.

Nous ne mentionnerons pas les très nombreuses études animales qui, dans l'ensemble, confirment cette action stimulante de la vasopressine sur certaines fonctions cérébrales mais qui tentent encore à l'heure actuelle de définir exactement le mécanisme neurophysiologique d'action : nous renvoyons le lecteur intéressé à plusieurs revues récentes en particulier : Van Ree et coll., 1985 ; Strupp et Levitsky, 1985. Nous nous limiterons aux travaux réalisés chez l'homme qui, depuis la première étude en double aveugle chez l'individu normal masculin âgé de 50 à 60 ans (Legros et coll., 1978) et chez quatre patients amnésiques en étude ouverte (Oliveros et coll., 1978), ont été consacrés à l'utilisation possible de la vasopressine ou de ses analogues pour améliorer les troubles mnésiques.

Par ailleurs, l'ocytocine, hormone «sœur» de la vasopressine, ne s'en distinguant que par deux acides aminés, a fait l'objet d'investigations expérimentales plus récentes : les premiers travaux de Bohus et coll., 1978, ont montré que ce neuropeptide serait doué de l'effet inverse, inhibiteur, de type amné-

siant. Ces résultats ont été suivis de peu d'études cliniques puisque l'effet attendu était, a priori, moins susceptible d'intéresser le clinicien : nous mentionnerons toutefois les rares travaux consacrés à ce peptide car l'utilisation de l'ocytocine pourrait être intéressante dans quelques cas de psychopathologie bien définis.

## Structures des peptides neuro-hypophysaires

Pour mieux comprendre les résultats cliniques de la littérature, il faut rappeler la structure des différents peptides endogènes ou synthétisés.

Les principaux peptides neuro-hypophysaires endogènes sont la vasopressine et l'ocytocine, composés de neuf acides aminés et de poids moléculaire  $\pm 1000$ , de composition très proche ; ces deux peptides sont synthétisés au sein des noyaux hypothalamiques magno-cellulaires (noyaux supra-optiques et paraventriculaires) mais aussi dans d'autres noyaux par voie cellulaire (par exemple le noyau supra-chiasmatique) et probablement dans d'autres organes (ovaires, *Whithes* et coll., 1982 ; surrénales, *Ang* et *Jenkins*, 1984 ; thymus, *Geenen* et coll., 1986) sous forme de précurseur appelé soit Pro-Presso-Physine (pour la vasopressine), soit Pro-Oxy-Physine (pour l'ocytocine). La Pro-Presso-Physine contient, outre la séquence de la vasopressine, un peptide de 91 acides aminés appelé neurophysine de poids moléculaire  $\pm 10\ 000$  (hNPI) et un glycopeptide de 38 acides aminés. La Pro-Oxy-Physine s'en différencie par l'absence du glycopeptide terminal et son poids moléculaire est donc légèrement plus faible que celui du précurseur de la vasopressine (figure 1).

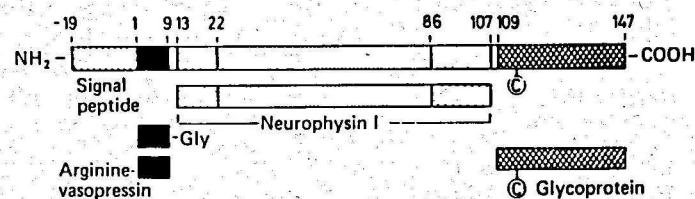


Figure 1. Représentation schématique du précurseur de la vasopressine (Pro-Presso-Physine) chez les bovidés (selon Ivell et Richter, 1984). Dans l'espèce humaine, la vasopressine-neurophysine est constituée par la hNPI et l'ocytocine-neurophysine par la hNPII.

Lors du trajet hypothalamo-neuro-hypophysaire, le précurseur subit une «maturation» par clivage enzymatique aboutissant à la dissociation des différents peptides et à leur libération concomitante, par exocytose, dans le sang périphérique. En particulier, les neurophysines libérées en même temps que la vasopressine et l'ocytocine sont plus stables que celles-ci et leurs dosages constituent un marqueur fiable de l'activation neuro-hypophysaire (Legros, 1975).

La vasopressine naturelle, la plus largement répandue dans les différentes espèces animales, contient l'arginine en position

8 (Arg<sup>8</sup>-vasopressine, AVP); chez les suidés par contre et en particulier chez le porc, c'est la lysine, autre acide aminé basique proche de l'arginine, qui est en position 8 (Lys<sup>8</sup>-vasopressine, LVP).

Pour des raisons commerciales tout d'abord (grande disponibilité des hypophysines de porc pour l'extraction naturelle) puis biochimiques ensuite (LVP serait plus stable que AVP en solution) c'est d'abord la LVP qui a été essentiellement utilisée chez l'homme où son action métabolique est très proche de celle de l'AVP. Actuellement, l'AVP synthétique est disponible en solution stable: la LVP tend à disparaître du marché au profit de l'AVP mais surtout au profit d'autres analogues de structure (voir plus bas).

L'ocytocine (figure 2) n'existe que sous une forme: elle se distingue de la vasopressine par un acide aminé neutre (la leucine) en position 8 au lieu de l'arginine ou de la lysine et une isoleucine en position 3 au lieu de la phénylalanine.

L'ocytocine synthétique a été largement utilisée en obstétrique pour activer le déclenchement de l'accouchement et est disponible en grande quantité. Le tripeptide terminal de l'ocytocine serait doué d'une action inhibitrice sur la libération de MSH chez le rat et porte parfois le nom de MSH-Inhibiting-Factor ou MIF et a été utilisé expérimentalement dans la maladie de Parkinson par le groupe de *Barbau* à Montréal il y a quelques années.

A côté du système post-hypophysaire classique, on peut schématiquement représenter deux groupes d'efférences centrales du système neuro-hypophysaire:

1. *L'éminence médiane*. Un contingent isolé de fibres provenant des noyaux paraventriculaires (zones parvocellulaires) se termine dans l'éminence médiane et est en contact direct avec les vaisseaux portes hypophysaires. A ce niveau, l'AVP est synergique au CRF pour son action sur la libération d'ACTH en particulier lors du stress (*Gillies* et coll. 1982). Des résultats personnels permettent de penser que, à concentration égale, l'ocytocine serait douée d'effet inverse dans l'espèce humaine (*Legros* et coll., 1982a).

2. *Le système nerveux central*. A partir des noyaux magnocellulaires et parvocellulaires du système paraventriculaire, du noyau supra-chiasmatique et du «Bed Nucleus de la Lamina Terminalis» une innervation vasopressinergique est assurée vers le complexe amygdalien, le complexe dorsal du vague, le septum et le système médullaire (*Buijs*, 1985). L'innervation ocytocinergique est particulièrement riche au niveau médullaire (*Schoenen* et coll., 1985).

Une fois libérée dans le plasma, l'AVP et l'ocytocine sont dégradées rapidement (demi-vie environ 10 minutes); de plus, l'effet vasopresseur de l'AVP à forte concentration est désagréable: ces deux éléments ont amené les biochimistes à modifier la structure de l'AVP en vue d'une utilisation clinique aisée dans le diabète insipide. Dans ce domaine, la synthèse de la DDAVP, dont la déamidation a considérablement accru la demi-vie ( $\pm 8$  h) et dont le remplacement de la L-Arg par de la D-Arg en position 8 a considérablement diminué l'effet vasopresseur en maintenant l'effet antidiurétique, a constitué une importante amélioration à la thérapeutique. Bien que la DDAVP ait proportionnellement perdu une partie de ses effets comportementaux comparés aux effets métaboliques chez le rat, c'est cependant elle qui a été largement utilisée, en particulier aux USA, pour les études comportementales en clinique humaine.

Un autre analogue de l'AVP, la D-GAVP (desglycinamide-arginine-vasopressine) résultant de la perte de la glycinamide terminale, obtenu par synthèse a perdu tout effet antidiurétique et vasopresseur mais aurait conservé ses effets comportementaux. D'autres métabolites obtenus par l'action enzy-

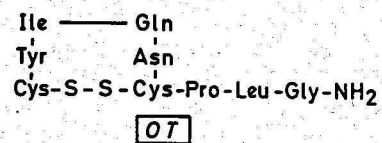
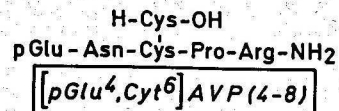
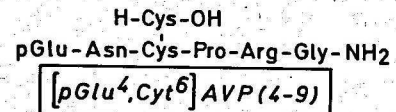
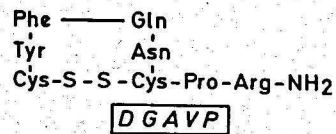
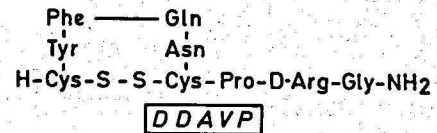
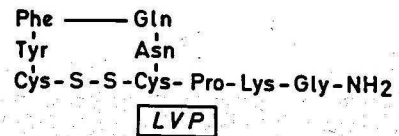
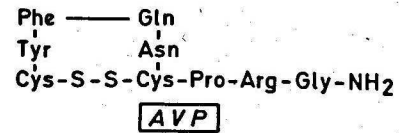


Figure 2. Représentation schématique de la vasopressine naturelle de l'homme (AVP), de la LVP, de la DDAVP, de la DGAVP, de la pGlu<sup>4</sup>, Cyt<sup>6</sup> AVP 4-9 et de la Des-Gly-NH<sub>2</sub>, pGlu<sup>4</sup>, Cyt<sup>6</sup> AVP (4-8) (adapté d'après *Burbach* et coll., 1983) et représentation schématique de l'ocytocine naturelle de l'homme (Oxy) et du tripeptide terminal de l'ocytocine (MIF).

matique de membranes synaptiques sur l'AVP ont été décrits: en particulier, un hexapeptide ayant perdu les acides aminés pyrosine et phénylalanine ainsi que son dérivé desglycinamide, auraient conservé leurs actions comportementales sans aucune action métabolique (*Burbach* et coll., 1983) (voir figure 2). Des travaux analogues ont été réalisés pour l'ocytocine mais l'utilisation en clinique pratique n'a pas encore été entamée par défaut d'indication clinique précise ou importante.

### Peptides neuro-hypophysaires endogènes et fonctions cognitives chez l'homme

Si l'on s'en tient à un raisonnement strictement neuro-endocrinien et si l'on admet que des modifications de la sécrétion

périphérique de vasopressine entraînent des fluctuations dans le même sens de la fonction vasopressinergique centrale, on devrait observer des troubles de l'attention et de la mémoire chez certains patients présentant un déficit de la sécrétion de vasopressine.

Quelques études ont été réalisées dans ce sens mais leur critique majeure réside dans la difficulté de connaître la fonction vasopressinergique centrale : pour ce faire nous ne disposons que de l'appréciation des hormones neuro-hypophysaires périphériques (dosages plasmatiques) ou éventuellement des dosages dans le liquide céphalo-rachidien (difficiles à réaliser pour des raisons éthiques).

Bien que les systèmes vasopressinergiques centraux et périphériques puissent être sélectivement modifiés, il apparaît toutefois que ces fluctuations vont souvent dans le même sens, ce qui permet d'«approcher» la fonction centrale par l'étude périphérique.

Le *diabète insipide central* représente l'état le plus évident de déficit en AVP : il faut cependant dissocier le diabète insipide (DI) secondaire à une lésion organique de la région hypothalamo-hypophysaire dans lequel la fonction vasopressinergique centrale est a priori conservée voire accrue, du DI idiopathique familial, affection rare, s'accompagnant d'un déficit de la biosynthèse de l'AVP probablement plus général (analogue à la souche Brattleboro du rat).

Dans une famille souffrant de cette affection, nous avons pu mettre en évidence des perturbations du bilan mnésique, en particulier des tests de consolidation réversible après traitement suppléatif (DDAVP) (Gilot et coll., 1980) : ce déficit chez les patients souffrant d'atteinte idiopathique opposé à l'absence de déficit chez les patients souffrant d'atteinte organique a été confirmé ultérieurement par Laczi et coll., 1983.

L'interprétation psycho-endocrinienne de ces résultats cliniques est cependant difficile, car on sait qu'il existe chez ces patients une hyperactivité ocytocinergique compensatrice importante (Legros et Crabbé, 1978) et l'on sait que l'ocytocine serait douée d'effet inverse de la vasopressine sur les fonctions cognitives (Bohus et coll., 1978 ; Fehn-Wolfsdorf et coll., 1984 ; Anseau et coll., 1987 ; Adam et coll., 1987). De plus, l'absence de thérapeutique hormonale efficace sur le plan métabolique entraîne une polyurie nocturne importante perturbant considérablement le sommeil et probablement par voie de conséquence les fonctions cognitives.

La *sénescence* constitue une autre condition au cours de laquelle il existe une modification de la fonction antidiurétique se traduisant pas une polyurie. La signification de cette polyurie est toutefois complexe car tributaire de deux mécanismes différents : une résistance progressive du rein à l'action de l'AVP (et donc une tendance à l'hypersecretion secondaire d'AVP) et un vieillissement des structures hypothalamo-neurohypophysaires (et donc un déficit central en AVP) (voir Os et coll., 1985 ; Jolkkonen et coll., 1986). Une diminution de la concentration en AVP plasmatique et au niveau du liquide céphalo-rachidien est particulièrement nette chez les patients déments (Sorensen et coll., 1983) et souffrant de maladie d'Alzheimer (Raskind et coll., 1986 ; Bevilacqua et coll., 1986).

Dans une étude précédente, nous avons mis en évidence une diminution de la concentration en neurophysine plasmatique au-delà de 50 ans puis une réaugmentation au-delà de 70 ans (Legros et coll., 1980) : cet aspect en U de l'évolution de la fonction neuro-hypophysaire a été retrouvé par le groupe de Swaab (communication personnelle) étudiant la taille des cellules vasopressinergiques hypothalamiques.

Dans la population âgée de 50 à 70 ans, nous avons pu mettre en rapport une relation positive entre la concentration en neurophysine plasmatique et le score obtenu pour un item de consolidation d'un test de mémoire (le PRM de Rey) (Legros et

Gilot, 1979) ce qui suggère une relation entre les déficits mnésiques dus au vieillissement et l'imprégnation en peptides neuro-hypophysaires endogènes appréciée par les concentrations en neurophysine.

L'*alcoolisme* aigu ou chronique est connu pour entraîner une freination de la fonction vasopressinergique endogène responsable d'une polyurie insipide (Eisenhofer et Johnson, 1982) et l'on connaît les troubles de la mémoire induits par l'alcool !

Là encore une relation de causalité n'est cependant pas démontrée : le syndrome de Korsakoff est clairement lié à des lésions organiques.

Chez l'individu normal, volontaire, la prise de vasopressine ne permet pas d'atténuer les troubles de mémoire passagers induits par une prise aiguë d'alcool (Eisenhofer et coll., 1985). On sait cependant qu'il existe chez l'alcoolique chronique une augmentation de la fonction ocytocinergique qui pourrait par elle-même induire des troubles cognitifs et comportementaux (Legros et coll., 1983).

A l'inverse, une *hypersecretion de l'AVP* est observée dans certains syndromes fonctionnels ou paranéoplasiques neuroendocriniens (syndrome de Schwartz et Barter) : à notre connaissance, aucune étude psychométrique n'a été effectuée chez ces patients dont l'état de conscience est en général altéré par l'hyperhydratation extracellulaire et intracellulaire résultant de la sécrétion inappropriée d'AVP. Dans certains cas des crises d'épilepsie ont été décrites : l'origine semble en être le plus souvent l'hyperhydratation cellulaire cérébrale mais dans certains cas, une épilepsie spécifique de type hippocampique sans modification majeure de l'osmolalité plasmatique a été décrite (Franck, communication personnelle).

Chez certains patients souffrant d'atteinte rénale, on peut constater une hypersecretion compensatrice d'AVP (polyuropolydipsie néphrogénique) : les néphrologues savent que leurs patients possèdent un état de vigilance étonnamment bon comparé à l'importance de certains désordres métaboliques ! Nous avons pu montrer qu'il existait chez ces patients une relation entre les tests de mémoire et des concentrations en neurophysine circulante (Mantanus et coll., 1981).

Certaines *affections neuropsychiatriques* s'accompagnent également de fluctuations de la fonction vasopressinergique : d'une façon générale, les états dépressifs sont contemporains de diminution de la réponse en AVP lors de différents tests dynamiques tant dans le plasma (Gold et coll., 1980) que dans le liquide céphalo-rachidien (Sorensen, 1985) tandis que les états maniaques s'accompagnent au contraire d'une augmentation de la libération d'AVP (Gold et coll., 1983) ou d'hNPI (Legros et Anseau, 1986).

On sait que les déficits mnésiques sont fréquents de la dépression tandis que certaines formes «d'hypermnésie» désordonnée peuvent être trouvées dans les états maniaques !

Ces quelques résultats de corrélation clinique ne sont donnés que pour la réflexion car il est certain que les éléments entrant en jeu sont beaucoup plus complexes qu'une simple relation peptide-comportement. Chez l'individu malade en particulier, des perturbations des facteurs sociaux, psychologiques et métaboliques interviennent certainement.

La seule constatation est que, d'une façon globale, un déficit symptomatique ou asymptomatique de la synthèse et/ou de la libération d'AVP est souvent contemporain d'une altération légère ou accentuée des fonctions mnésiques tandis qu'à l'inverse une élévation de l'activité vasopressinergique, si elle ne s'accompagne pas de trouble de la conscience d'origine métabolique, est souvent contemporaine d'un accroissement de la vigilance. Cette constatation globale ne permet cependant pas de démontrer un lien de causalité entre les deux groupes de phénomènes.

## Influence de la vasopressine et de l'ocytocine exogènes sur les fonctions cognitives dans l'espèce humaine

La démonstration de l'influence positive de la vasopressine sur les fonctions cognitives chez l'homme peut être apportée par l'étude de l'effet du peptide exogène sur une batterie de tests de mémoire tant chez l'individu normal que dans certains cas pathologiques.

Depuis les premières études cliniques de 1978, plus d'une centaine de travaux ont été publiés avec des résultats variables : les principales ou les plus récentes sont reprises au tableau 1 pour les individus normaux et au tableau 2 pour les individus souffrant de perturbations mnésiques.

Nous y avons également mentionné les rares études consacrées à l'effet de l'ocytocine exogène, soit telle qu'elle est utilisée pour le déclenchement de l'accouchement (Ferrier et coll., 1980 ; Kenett et coll., 1982), soit chez l'homme normal (Fehm-Wolfsdorf et coll., 1984 ; Geenen et coll., 1987) ou malade (Anseau et coll., 1987).

D'une façon générale, les résultats confirment une influence positive de la vasopressine mais la lecture de ces tableaux appelle plusieurs remarques :

a) Plusieurs peptides différents ont été utilisés : ils sont tous synthétiques mais pourvus d'action métabolique modifiée (voir plus haut) :

- l'AVP et la LVP sont douées d'action antidiurétique mais possèdent également une action vasopressive qui est susceptible d'influencer le comportement via l'éveil comme nous avons pu le proposer chez l'homme très âgé (Legros et coll., 1983b) ;

- la DDAVP ne possède plus d'action vasopressive mais une action antidiurétique : dans la plupart des études récentes, les patients traités sont soumis à une légère restriction hydrique afin d'éviter une intoxication par l'eau.

Le contrôle régulier de l'osmolalité plasmatique est indispensable, plusieurs résultats comportementaux positifs ont été obtenus sans qu'il n'y ait de fluctuation significative des paramètres hydriques plasmatiques ;

- la DGAVP ne posséderait plus que l'effet central. La démonstration de son effet comportemental en l'absence d'effet métabolique est particulièrement évidente chez les patients souffrant de diabète insipide comme l'a montré le groupe de Laczi (1983).

b) L'importance de la barrière hémato-encéphalique (Blood Brain Barreer) doit également être discutée.

Celle-ci est peu perméable aux neuropeptides et seule une petite fraction du produit administré pourrait se retrouver au niveau cérébral (voir revue dans Partridge, 1983).

Il est toutefois possible que la voie d'administration intranasale favorise une résorption rapide vers le liquide céphalo-rachidien : dans une étude récente, nous avons pu démontrer que la DGAVP était retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien dès la cinquième minute suivant la prise intranasale du peptide (Riekkinen et coll., 1987) : il semble donc que la voie d'administration intranasale constitue la méthode préférentielle d'utilisation du peptide.

c) Les résultats obtenus chez les personnes saines (Cognitively unimpaired) sont en général favorables. Les derniers travaux de Beckwith (1984) apportent cependant une confirmation à une certaine «impression» relevée par certains investigateurs, à savoir que le sexe masculin serait plus réceptif que le sexe féminin.

De plus, les personnes d'âge moyen (50 à 60 ans) semblent également plus réceptives que les individus plus jeunes (Jennings et coll., 1986) confirmant ainsi nos premiers résultats. Ces deux tendances peuvent être expliquées par la notion d'«imprégnation vasopressinergique» endogène qui, on le sait, est plus importante chez la femme que chez l'homme (influence stimulante des oestrogènes sur les peptides neurohypophysaires) et diminue au début du vieillissement normal (voir plus haut). On pourrait donc comprendre qu'une dose fixe du peptide soit douée d'un effet inversement proportionnel à la concentration du peptide endogène comme cela est observé pour d'autres systèmes hormonaux.

d) Les résultats obtenus chez les personnes malades (Cognitively impaired patient) sont globalement moins favorables que ceux observés chez les sujets sains.

Cette constatation n'a rien d'étonnant puisque la vasopressine a été testée dans plusieurs conditions s'accompagnant de perturbations anatomiques importantes et parfois irréversibles (syndrome de Korsakoff, maladie d'Alzheimer avancée, démence organique,...). La lecture de chaque travail montre que le plus souvent une tendance favorable peut être obtenue dans les cas «débutants» en particulier pour certaines démences vasculaires ou abiotrophiques (Alzheimer). Dans certaines études toutefois, la vasopressine n'a pas eu d'influence même sur des amnésies transitoires de type «fonctionnel» comme celles observées après la convulsivothérapie ou la prise d'alcool en aigu.

e) Les effets de l'ocytocine en psychopathologie ne sont qu'à leur début : à notre connaissance, un seul patient souffrant de névrose obsessionnelle a été testé à ce jour (Anseau et coll., 1987).

Si l'effet global peut être considéré comme favorable par la diminution de la symptomatologie obsessionnelle, nous avons toutefois constaté une altération globale de l'état de vigilance et des tests mnésiques qui rendent l'utilisation pratique difficile.

De plus, un traitement de trois semaines a également entraîné une rétention hydrique, témoin de l'effet «ADH-like» de l'ocytocine à concentration supra-physiologique et demandant un contrôle métabolique régulier en cas de prescription chronique.

Tableau 1. Etude de l'effet de la vasopressine, de ses dérivés et de l'ocytocine sur les fonctions cognitives chez les sujets normaux

Auteurs	Peptide utilisé	Nombre de sujets	Effet global
Beckwith et coll., 1982	DDAVP	54	+
Beckwith et coll., 1983	DDAVP	15	+
Beckwith et coll., 1984	DDAVP	64 M	+
	DDAVP	64 F	0
Fehm-Wolfsdorf et coll., 1984	LVP	30	0
	OXY	30	-
Ferrier et coll., 1980	OXY	8	-
Geenen et coll., 1987	OXY	20	-
Jenkins et coll., 1982	DDAVP	14	0
Jennings et coll., 1986	DDAVP	15	+
Kennett et coll., 1982	OXY	6	-
Laczi et coll., 1982	LVP,		
	DDAVP	10	+
Laczi et coll., 1983	DGAVP	9	+
Legros et coll., 1978	LVP	23	+
Nebes et coll., 1984	DDAVP	24	+
Till and Beckwith, 1985	DDAVP	42	+
Weingartner et coll., 1981a	DDAVP	6	+

Tableau 2. Etude de l'effet de vasopressine et de dérivés de la vasopressine sur les fonctions cognitives chez les patients souffrant de troubles cognitifs

Auteurs	Peptides utilisés	Nombre de sujets	Pathologie des patients	Effet global
Anderson et coll., 1979	DDAVP	3	Lesch-Nyan	+
Akimov et coll., 1980	AVP ?	20	Troubles de mémoire d'origines diverses	+
Ansseau et coll., 1987	OXY	1	Névrose obsessionnelle	Amélioration de la symptomatologie obsessionnelle ; induction du déficit mnésique
Blake et coll., 1978	LVP	2	Syndrome de Korsakoff	0
Delwaide et coll., 1980	LVP	13	Démence sénile	+
Durso et coll., 1982	LVP	14	Maladie d'Alzheimer	0
Elsenberg et coll., 1984	DDAVP	9	Syndrome de Down	0 (tendency to +)
Gilot et coll., 1980	LVP	5	Diabète insipide idiopathique central	+
Gold et coll., 1979	DDAVP	4	«Primary affective disorder»	+
Jenkins et coll., 1979	DDAVP	6	Amnésie post-traumatique	0
Jenkins et coll., 1981	DDAVP, DGAVP	5	Amnésie post-traumatique	0
Jenkins et coll., 1982	DDAVP	4	Maladie d'Alzheimer, Syndrome de Korsakoff	0
Jennekens-Schinkel et coll., 1985	DGAVP		Maladie d'Alzheimer	0
Laczi et coll., 1982	LVP, DDAVP	16	Diabète insipide	+
Laczi et coll., 1983	DGAVP	13	Diabète insipide	+
Le Bœuf et coll., 1978	LVP	1	Syndrome de Korsakoff	+
Legros et coll., 1983b	LVP	20	Late aging (79 ± 8)	0
Oliveros et coll., 1978	LVP	4	Amnésie post-traumatique, amnésie post-alcoolique	+
Stein et coll., 1984	DDAVP	21	Schizophrénia	-
Timsit-Berthier et coll., 1982b	LVP	6	Amnésie post-traumatique	+
Tinklenberg et coll., 1981	DDAVP	7	Démence alcoolique, démence pré-sénile	0
Waggoner et coll., 1978	DDAVP	7	Diabète insipide	+
Weingartner et coll., 1981a	DDAVP	6	Affective disorders, amnésie post-électrochoc (ECT induced amnesia)	+
Weingartner et coll., 1981b	DDAVP	7	Démence progressive	+

#### Mode d'action de la vasopressine et de l'ocytocine

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de définir le mode d'action exact de la vasopressine et de l'ocytocine en particulier chez l'homme.

Au niveau biochimique, plusieurs études chez l'animal tendent à montrer l'importance du système catécholaminergique : sa destruction chimique par la 6-hydroxy-dopamine, inhibe en effet totalement l'effet de la vasopressine. Le système cholinergique, impliqué dans la régulation centrale de l'AVP, et aussi de façon majeure dans les phénomènes de mémorisation, a été moins étudié jusqu'à présent.

Les structures responsables sont partiellement connues chez l'animal et sont essentiellement constituées de l'hippocampe, de la région septale et probablement des noyaux du raphé dorsal. Ces structures contiennent des récepteurs à la vasopressine et à l'ocytocine ainsi que des synapses peptidergiques dont la spécificité a été démontrée : à notre connaissance aucune étude semblable n'a pu être réalisée chez l'homme.

Au niveau neuropsychologique, on peut globalement distinguer deux types d'influence :

1. une activation «non spécifique» se traduisant par une augmentation de l'attention et du degré d'éveil (arousal) qui a

également pu être confirmée dans des études neurophysiologiques (Timsit-Berthier et coll., 1982).

2. une action plus spécifique sur une des phases de la mémoire. Nos premières études plaidaient en faveur d'une action sur la phase de consolidation de la mémoire («consolidation phase») donc sur la mémoire «à long terme». Plus récemment, un effet sur la mémoire à court terme et sur le rappel («retrieval») des souvenirs a également été démontré.

Enfin, les données neuropsychologiques récentes déterminent d'autres classifications de la mémoire (sémantiques, opérationnelles) et font l'objet de nouvelles études utilisant la vasopressine et semblant démontrer une amélioration de la mémoire opérationnelle, peut-être par facilitation de la focalisation de l'attention sur une tâche donnée !

On a également rapporté d'autres effets de la vasopressine sur le comportement lors de certaines études cliniques : il nous est apparu, comme à d'autres auteurs, que certains patients se disaient nettement «améliorés» ce qui était parfois confirmé par le personnel infirmier alors que les tests psychométriques n'étaient pas modifiés ! On pourrait dans ce cas postuler que les tests psychométriques utilisés sont inadéquats et n'explorent pas ou de façon incomplète les paramètres modifiés par la vasopressine.

Une autre constatation assez fréquemment réalisée de façon anecdotique est l'augmentation de la «sociabilité» de certains patients sous l'influence de la thérapeutique peptidique. Ceci serait particulièrement évident chez les patients schizophrènes pour lesquels l'AVP est peu efficace sur les troubles mnésiques mais améliorerait les symptômes «négatifs» et l'anergie. Une amélioration de l'humeur (mood) indépendante d'une amélioration des fonctions cognitives a également été démontrée chez certains patients dépressifs.

En ce qui concerne l'ocytocine, une étude récente réalisée chez 20 volontaires masculins normaux (10 placebos, 10 recevant l'ocytocine) en double aveugle, démontre une diminution significative de certains paramètres de la VCN (Variation Contingente Négative) paramètres neurophysiologiques en relation avec l'état d'éveil et l'attention chez les individus. Cette altération trouve sa confirmation clinique par une diminution significative de certains tests de mémoire (Geenen et coll., 1987).

### Conclusion et vue prospective

Depuis la démonstration originale de l'activité stimulante centrale de la vasopressine sur certains paramètres «mnésiques» chez le rat par David de Wied en 1975, plusieurs centaines de travaux expérimentaux et cliniques ont été consacrés à l'utilisation des peptides neuro-hypophysaires chez l'homme.

Il est difficile de démontrer que la fonction vasopressinergique centrale endogène est bien impliquée dans les processus d'attention et de mémorisation, essentiellement pour des raisons d'éthique médicale ne permettant pas des explorations aussi complètes que chez l'animal. Dans l'ensemble toutefois, les états pathologiques s'accompagnant d'un déficit ou d'une perturbation de la fonction vasopressinergique périphérique et/ou d'une augmentation de la fonction ocytocinergique s'accompagnent de déficit mnésique sans que l'on ne puisse toutefois déterminer avec certitude s'il s'agit de phénomènes liés de façon causale ou s'il s'agit de deux conséquences indépendantes d'une perturbation commune : par exemple, un déficit cholinergique central ?

L'utilisation de vasopressine ou de ses dérivés synthétiques exogènes apporte des arguments plus solides en faveur du rôle de la vasopressine. Les résultats sont cependant difficilement comparables entre les différentes études et ce étant donné la diversité des pathologies étudiées, la diversité des peptides administrés, la diversité de la voie et du temps d'administration.

Globalement toutefois, on peut retenir des résultats positifs, très rarement «spectaculaires» permettant d'affirmer que ce traitement doit être essayé en cas de troubles mnésiques d'apparition relativement récente (plus ou moins deux ans) sans lésion neurologique majeure.

Certains résultats «plus anecdotiques» amènent à proposer d'essayer également cette thérapeutique dans certains cas de psychopathologie où existent des troubles de contact social et l'anergie, par exemple certains troubles dépressifs, certains états schizophréniques.

L'utilisation de l'ocytocine à titre «amnésiant», «inhibiteur», n'a encore été réalisée que dans de rares études mais les résultats semblent encourageants avec des indications d'ordre psychopathologique nettement plus restreintes que pour la vasopressine.

Sur le plan thérapeutique, les progrès à réaliser au cours des prochaines années proviendront de recherches orientées dans deux directions :

- a) mise au point de dérivés synthétiques traversant facilement la barrière hémato-encéphalique et dépourvus d'effets métaboliques périphériques ;
- b) meilleure détermination des patients susceptibles de répondre favorablement à l'administration de l'un ou l'autre neuro-peptide par des tests de type clinique, neurophysiologique et neuro-endocrinien.

### Remerciement

Nous remercions Madame C. Leurquin qui a réalisé la dactylographie du texte.

La bibliographie paraîtra dans les tirés à part.

Adresse des auteurs : Drs J. J. Legros et V. Geenen, Unité de Psychoneuro-endocrinologie, Université de Liège, Sart Tilman, 4000 Liège et Dr M. Ansseau, Unité de Psychiatrie biologique et de Psychopharmacologie, Université de Liège, Sart Tilman, B33, 4000 Liège, Belgique.

Tiré à part N° 5307

### Summary

Beyond their peripheral effects, vasopressin (AVP) and oxytocin (OXY) have central nervous system effects, first described in rats for AVP by David de Wied in 1965.

The first clinical use of AVP in humans, in 1978, confirmed this stimulant action in normal individuals, especially in middle-aged male subjects.

Its utility in mnemonic problems is also worth considering when the pathology is relatively recent (less than 2 years prior) and unaccompanied by major neurological lesions. Behavioral modifications, such as improvement of "sociability", "mood" improvement, independent of its effects on memory have been described, and would justify complementary clinical investigation.

Oxy shares an inhibitory action on "attention" and "memory" which has been recently confirmed in the normal male.

The use of Oxy in clinical practice has been tested with success in obsessional neurosis and could probably be extended to other neuropsychological diseases.

New synthetic vasopressin and oxytocin derivatives which would eliminate metabolic effects while maintaining behavioral effects intact, and the definition of clinical, neuroendocrine, and neurophysiological prognostic criteria, will be the two most important paths for investigation over the next years.