

42. DONCKIER J., L. MICHEL, E. COLLARD, L. GALANTI, C. HARVENGT, A. BERBINSCHI, J.M. KETELSLEGERS, M. BUYSSCHAERT — Plasma atrial natriuretic factor and catecholamines before and during excision of pheochromocytoma. *Acta Chir Belg*, 1991, **91** : 112-116.
43. DONCKIER J., L. MICHEL, A. BERBINSCHI, P. DE COSTER, J.F. DE PLAEN, J.M. KETELSLEGERS, M. BUYSSCHAERT — Late recurrence of operated adrenocortical carcinoma: atrial natriuretic factor before and after treatment with mitotane. *Surgery*, 1989, **105** : 690-692.
44. SHIELDS P.P., J.E. DIXON, C.C. GLEMBOTSKI — The secretion of atrial natriuretic factor (99-126) by cultured cardiac myocytes is regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem*, 1988, **263** : 1619-1628.
45. DONCKIER J., H. MEUNIER, J.M. KETELSLEGERS, A.E. LAMBERT — Atrial natriuretic peptide and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med*, 1986, **105** : 795-796 (lettre).
46. DONCKIER J., C. HANET, A. BERBINSCHI, L. GALANTI, A. ROBERT, H. VAN MECHELEN, H. POULEUR, J.M. KETELSLEGERS — Cardiovascular and endocrine effects of endothelin-1 at pathophysiological and pharmacological plasma concentrations in conscious dogs. *Circulation*, 1991, **84** : 2476-2484.
47. NAKAMOTO H., H. SUZUKI, M. MURAKAMI, Y. KAGEYAMA, A. OHISHI, K. FUKUDA, S. HORI, T. SARUTA — Effects of endothelin on systemic and renal haemodynamics and neuroendocrine hormones in conscious dogs. *Clin Sci*, 1989, **77** : 567-572.
48. MILLER W.L., M.M. REDFIELD, J.C. BURNETT — Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest*, 1989, **83** : 317-320.
49. WARNER T.D., J.A. MITCHELL, G. de NUCCI, J.R. VANE — Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, **13** : S85-S88.
50. LI K., D.J. STEWART, J.L. ROULEAU — Myocardial contractile actions of endothelin-1 in rat and rabbit papillary muscles. Role of endocardial endothelium. *Circ Res*, 1991, **69** : 301-312.
51. SCHIEBINGER R.J., C.E. GOMEZ-SANGEZ — Endothelin: a potent stimulus of atrial natriuretic peptide secretion by superfused rat atria and its dependency on calcium. *Endocrinology*, 1989, **124** : 2473-2479.
52. MASAKI T., S. KIMURA, M. YANAGISAWA, K. GOTO — Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. *Circulation*, 1991, **84** : 1457-1468.
53. GOTTLIEB S.S., M.L. KUKIN, D. AHERN, M. PACKER — Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1989, **13** : 1534-1539.
54. NICKLAS J.M., C. BENEDICT, D.E. JOHNSTONE, R. KAY, P.C. KIRLIN, D. WEINER, M.G. BOURASSA, S. YUSUF — Relationship between neurohumoral profile and one year mortality in patients with CHF and/or LV dysfunction. *Circulation*, 1991, **84** : abstract 1864.

## PEPTIDES NEUROHYPOPHYSAIRES ET PSYCHOPATHOLOGIE

par J.J. LEGROS\*, V. GEENEN\*, C. GAZZOTTI\*, M. TIMSIT-BERTHIER\*\*  
et M. ANSSEAU\*\* (Liège)

*L'axe hypothalamo-neurohypophysaire est directement influencé par les neurotransmetteurs cérébraux impliqués dans les affections neuropsychiatriques et dans certains troubles cognitifs.*

*L'étude de ces peptides dans différentes perturbations métaboliques et psychiatriques est donc intéressante puisque ceux-ci peuvent constituer un reflet direct des modifications de neurotransmetteurs au niveau cérébral mais également par ce que ces peptides, dont on connaît les possibilités de synthèse cérébrale et dont on connaît des récepteurs en particulier au niveau de l'hippocampe, peuvent être doués d'action modulatrice sur le comportement.*

*Dans cette revue, nous décrivons brièvement l'action de la vasopressine et de l'ocytocine exogènes sur le comportement chez l'homme avant d'envisager ce qui est décrit concernant les modifications de la fonction neurohypophysaire endogène dans différentes affections neuropsychiatriques.*

### INTRODUCTION

La fonction neurohypophysaire doit intéresser particulièrement les psychobiologistes pour les trois raisons suivantes :

1) Le système *magnocellulaire* hypothalamo-neurohypophysaire est influencé directement, sans intervention peptidergique, par différents neurotransmetteurs cérébraux. C'est ainsi que la libération dans le sang circulant d'un peptide neurohypophysaire, par exemple l'ocytocine (OT), la vasopressine (AVP) et la partie inactive de leurs précurseurs, les neurophysines, nous informe directement sur l'activation ou l'inhibition centrale.

2) En dehors du système magnocellulaire classique, on reconnaît plusieurs zones *parvocellulaires* où sont synthétisés les mêmes peptides mais dont les actions apparaissent entièrement distinctes de leurs effets périphériques.

3) Dans certaines zones cérébrales (en particulier au niveau de l'hippocampe), il existe des récepteurs pour la vasopressine et pour l'ocytocine qui peuvent être responsables d'effets comportementaux de ces peptides.

Dans la présente revue, nous résumerons brièvement les effets de la vasopressine et de l'ocytocine exogènes sur certains comportements humains et certains paramètres cognitifs. Ensuite, nous signalerons quelles sont les principales modifications de la fonction neurohypophysaire dans certaines affections neuropsychiatriques.

## INFLUENCE DE LA VASOPRESSINE ET DE L'OCYTOCINE EXOGÈNES SUR LE COMPORTEMENT HUMAIN

Suite aux travaux originaux de D. de Wied (1965) chez le rat, plusieurs études ont été consacrées aux effets de la vasopressine, de l'ocytocine, de leurs analogues ou antagonistes sur différents comportements, en particulier chez l'animal.

Notre étude chez l'homme normal d'âge moyen (Legros et al, 1978) et l'étude de Oliveros et al (1978) chez 4 patients souffrant d'amnésie post-traumatique ont confirmé ces effets positifs dans l'espèce humaine; elles ont suscité plusieurs études cliniques consacrées à l'influence stimulante de la vasopressine ou d'analogues de structure sur différents paramètres cognitifs (voir revue dans Legros et Timsit-Berthier, 1988).

D'une façon générale, on peut dire qu'une action stimulante de ces peptides a été confirmée en l'absence de détérioration neurologique ou psychiatrique majeure. Cette action sur la mémoire semble bien liée à une meilleure focalisation de l'attention, en particulier chez l'homme d'âge moyen (Jennings et al, 1986).

Au cours de traitement par vasopressine, l'un de nous (M.T.B.) a observé à deux reprises un passage en hypomanie alors qu'il n'existait aucun passé psychopathologique chez ces patients. Par ailleurs, l'influence stimulante de la vasopressine a été confirmée dans des études utilisant les potentiels évoqués cérébraux lents, en particulier la variance contingente négative (VCN): dans ce paradigme, une perfusion de vasopressine (LVP) entraîne une moindre accoutumance et donc une moindre diminution de l'amplitude des potentiels évoqués (Timsit-Berthier et al, 1982).

L'influence de l'ocytocine a été étudiée plusieurs années après celle de la vasopressine. On connaissait l'influence de cette hormone sur le comportement maternel chez le rat (Pederson et Prange, 1979) et son action inhibitrice sur certains paramètres cognitifs chez le rat (Bohus et al, 1978), action qui était donc opposée à celle de la vasopressine. Dans l'espèce humaine, les premières études de Ferrier et al (1980) ont confirmé cette action inhibitrice. Dans une étude personnelle, nous avons pu montrer également une diminution modeste mais significative des cotations à certains tests psychométriques chez l'homme (Geenen et al, 1988). Dans la même étude, nous avons également montré que l'ocytocine en perfusion induisait une diminution de l'amplitude de la VCN ainsi qu'une augmentation de la positivité post-impérative qui persiste une semaine au moins après la perfusion, ce qui témoignait d'un effet prolongé du peptide (Geenen et al, 1988). Cette action inhibitrice de durée relativement longue a été à la base d'essais thérapeutiques par ocytocine dans les névroses obsessionnelles (Ansseau et al, 1987; Charles et al, 1989).

## FONCTIONS NEUROHYPOPHYSAIRES DANS LES AFFECTIONS NEUROPSYCHIATRIQUES

### Anorexie mentale

L'anorexie mentale est probablement l'affection dans laquelle les composantes psychologiques, neurologiques et endocrines sont les plus intriquées. Les mécanismes de contrôle du bilan hydrique sont fréquemment altérés chez ces patients: il peut y avoir polyuro-polydipsie, comme dans la potomanie; en l'absence d'une telle polydipsie, on observe une diminution de l'élimination d'une surcharge d'eau. Cette dernière anomalie est le plus souvent attribuée à une diminution de la filtration glomérulaire rénale secondaire à l'hypovolémie induite par la malnutrition (Russel et Bruce, 1966). Les travaux du groupe de Gold et Robertson (Gold et al, 1983; Demitrack et Gold, 1988) ont montré qu'il pourrait exister une dysrégulation centrale de la sécrétion de vasopressine: en effet, la corrélation positive qui existe chez l'individu normal entre l'osmolalité et la concentration en vasopressine dans le plasma n'est pas retrouvée chez les anorexiques. Il est intéressant de souligner que cette

anomalie semble bien en rapport avec la perturbation neuropsychiatrique plutôt qu'avec la perturbation métabolique (diminution du volume intra-vasculaire efficace): en effet, chez des patients ayant normalisé leur poids mais ayant conservé les caractéristiques psychopathologiques de l'anorexie, on ne retrouve pas la relation attendue, tandis que cette relation est trouvée lorsque les patients sont guéris sur le plan psychiatrique. A notre connaissance, des études-témoins sont encore à faire dans ce domaine.

Plus récemment, la concentration d'ocytocine a été étudiée dans le liquide céphalo-rachidien: les valeurs sont plus basses chez les anorexiques que chez les patients-témoins; il est intéressant de noter qu'il s'agit d'une modification inverse de celle trouvée dans la boulimie (Demitrack et al, 1991). Les conséquences psychopathologiques de ces anomalies ne sont pas encore déterminées et seront probablement difficiles à établir lorsque l'on connaît l'intrication entre les problèmes boulimiques et anorexiques.

### Boulimie

En dehors des causes connues d'hypoglycémie (en particulier l'hyperinsulinisme fonctionnel) qui peuvent expliquer des sensations de faim anormales, la boulimie nerveuse constitue un réel trouble du comportement parfois associé au stress. Les études de Demitrack et al (1991) montrent une altération de la sécrétion de vasopressine analogue à celle observée dans l'anorexie mentale: par contre, en ce qui concerne l'ocytocine, elle est accrue dans le liquide céphalo-rachidien, contrairement à ce qui est observé dans l'anorexie. Il est intéressant de rapprocher ces données de l'élévation de l'ocytocine neurophysine (hNP<sub>II</sub>) démontrée chez les patients obèses (Legros et Franchimont, 1972) et alcooliques (Legros et al, 1983). Ici encore, les causes et conséquences de cette hyperactivité de l'axe ocytocinergique ne sont pas connues.

### Dépression majeure

La perfusion de solution saline hypertonique est accompagnée d'une libération de vasopressine dans le plasma: cette réaction est diminuée d'ampleur chez les patients déprimés alors que le taux basal de la vasopressine est semblable dans les deux groupes (Gold et al, 1981). Nous avons néanmoins pu montrer récemment que la valeur basale de vasopressine-neurophysine (hNP<sub>I</sub>) est significativement plus basse dans un groupe de patients déprimés que dans un groupe témoin d'âge semblable et chez qui l'absence de psychopathologie avait été soigneusement contrôlée (Laruelle et al, 1990).

Des études réalisées sur le liquide céphalo-rachidien confirment cette diminution portant sur la vasopressine chez les patients déprimés. Il n'existe toutefois pas de corrélation entre l'intensité de la symptomatologie dépressive et la réduction de la concentration de vasopressine dans le liquide céphalo-rachidien (Gjerris et al, 1985). Nous avons également montré une réduction des valeurs de vasopressine-neurophysine chez 8 patients souffrant de dépression unipolaire lorsqu'on les compare à un groupe de 12 patients sans trouble neuropsychiatrique (Linkowski et al, 1984).

### Manie

A l'inverse des résultats trouvés dans la dépression, les premières études montrent une hyper-réactivité de la sécrétion de vasopressine chez les patients maniaques (Gold et al, 1981). Nous avons également rapporté précédemment une augmentation des deux neurophysines dans le liquide céphalo-rachidien des patients présentant une affection bipolaire, comparés aux patients souffrant d'affection unipolaire ou de témoins sans perturbation neuropsychiatrique (Legros et al, 1983b). De plus, nous avons eu l'occasion de tester un patient au cours d'une phase dépressive puis 6 mois après, au cours de son premier épisode maniaque. Ceci est intéressant puisque ce patient n'avait jamais reçu de lithium qui peut perturber la sécrétion de vasopressine par son action rénale: chez ce malade, nous avons

observé une élévation du taux basal et de la réponse en vasopressine-neurophysine lors de la stimulation à l'apomorphine (Legros et Ansseau, 1986). Cette augmentation du taux basal de vasopressine-neurophysine a été confirmée dans une étude plus large consacrée à 50 patients psychiatriques dont 5 avec manie (Legros et Ansseau, 1989).

### Schizophrénie

Il n'y a pas jusqu'à présent de consensus concernant la sécrétion de vasopressine chez les patients schizophrènes. Une étude réalisée sur le liquide céphalo-rachidien (Van Kammen et al, 1981) indique une diminution, ce que Beckmann et al (1985) n'ont pu confirmer; en ce qui nous concerne, nous avons observé des valeurs abaissées de vasopressine-neurophysine (Linkowski et al, 1984). Par contre, d'autres études ont démontré chez les patients schizophrènes en phase psychotique une diminution de l'excrétion d'une surcharge en eau telle qu'elle qu'on la constate dans les hypersécrétions de vasopressine d'origine fonctionnelle (Raskin et al, 1987; Goldman et al, 1988; Emsley et al, 1989).

La concentration en ocytocine dans le liquide céphalo-rachidien avait également été étudiée par Beckmann et al (1985) qui ont rapporté une élévation chez les patients schizophrènes, traités ou non par neuroleptiques. Nous avons également conclu précédemment à une élévation de l'ocytocine-neurophysine dans le liquide céphalo-rachidien de tels patients (Linkowski et al, 1984). Récemment, nous avons pu confirmer ces résultats concernant la fonction ocytocinergique au niveau du sang périphérique. Nous avons en effet trouvé une élévation de l'ocytocine-neurophysine chez 9 patients schizophrènes comparés à 14 patients sans perturbation psychiatrique et d'âge semblable ( $2,8 \pm 0,7$  ng/ml dans le groupe schizophrène, et  $1,1 \pm 0,2$  ng/ml dans le groupe témoin). Par contre, la stimulation par l'apomorphine qui était constatée chez les témoins était inefficace chez les patients schizophrènes (Legros et al, 1990). Ainsi, semble se dégager un consensus confirmant une hyperactivité du système ocytocinergique chez les patients schizophrènes.

### CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La présence de tractus vasopressinergiques et ocytocinergiques centraux ainsi que de récepteurs spécifiques pour la vasopressine et pour l'ocytocine dans plusieurs aires cérébrales impliquées dans l'homéostasie (métabolique ou comportementale) laisse présager une action de ces neuropeptides à l'égard de paramètres importants pour la survie de l'individu et de l'espèce. De plus, plusieurs affections neuropsychiatriques sont accompagnées de modifications de la sécrétion centrale ou périphérique de ces deux neuropeptides.

Il est possible que cela ne représente qu'une des conséquences neuroendocrines des perturbations biochimiques responsable des affections psychiatriques. Selon une telle hypothèse, l'étude de la fonction neurohypophysaire en psychologie est intéressante puisque, d'une part, elle peut nous fournir un marqueur du fonctionnement cérébral et de ses anomalies (*window to the brain*) et, d'autre part, elle nous permettrait d'expliquer certaines anomalies du métabolisme hydro-électrolytique observées en psychiatrie.

Il est également possible que les perturbations observées à la périphérie sont le reflet d'un état central d'hyper- ou d'hypoactivité neuropeptidergique, les perturbations comportementales pouvant alors être secondaires à cette hypersécrétion. Dans cette optique, il est intéressant de noter que les anomalies de la fonction neurohypophysaire endogène décrites sont généralement en accord avec les actions des peptides exogènes sur le comportement: par exemple, un effet globalement stimulant de la vasopressine exogène et une élévation de la fonction vasopressinergique endogène dans la manie.

Ceci nous amène à développer un cadre conceptuel psycho-neuroendocrinien dans lequel nous souhaiterions intégrer les différentes modifications des systèmes vasopressinergiques et ocytocinergiques en psychopathologie. D'après ce modèle, la vasopressine et

l'ocytocine pourraient agir indépendamment sur deux dimensions psychologiques différentes: la vasopressine serait un facteur de *stimulation* (en particulier à l'égard de l'humeur et des fonctions cognitives) tandis que l'ocytocine serait en rapport avec les éléments de *dissociation* (délusion, hallucination, incohérence).

Les études de ces perturbations pourraient ouvrir de nouvelles voies de recherche visant à moduler la libération des neuropeptides endogènes, soit par blocage de leur synthèse, soit par blocage de leur action au niveau des récepteurs, soit par modification de leur biodégradation par manipulations enzymatiques.

Université de Liège, Unité de Neuroendocrinologie,  
\* Service d'Endocrinologie,  
\*\* Laboratoire de Neurophysiologie Clinique,  
\*\*\* Service de Psychiatrie,  
CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Manuscrit reçu le 21 janvier 1992

### NEUROHYPOPHYSEAL PEPTIDES AND PSYCHOPATHOLOGY

by J.J. LEGROS, V. GEENEN, C. GAZZOTTI, M. TIMSIT-BERTHIER and M. ANSSEAU (Liège, Belgium)

### SUMMARY

*Hypothalamo-neurohypophyseal tract is directly influenced by cerebral neurotransmitters which are involved in the pathogenesis of various neuropsychiatric diseases and cognitive disturbances. The study of those neuropeptides in different metabolic and psychiatric illnesses is therefore interesting because they could reflect directly neurotransmitters metabolism; also those neuropeptides could act on cerebral function through activation or inhibition of specific receptors. In this review, we briefly describe vasopressin and oxytocin action on behavior in humans and the alteration of endogenous neurohypophyseal function in various neuropsychiatric diseases.*

### BIBLIOGRAPHIE

- ANSSEAU M., J.J. LEGROS, C. MORMONT, J.L. CERFONTAINE, P. PAPART, V. GEENEN, F. ADAM, G. FRANCK — Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 1987, **12**: 231-236.
- BECKMANN M., R.E. LANG, W.F. GATTAZ — Vasopressin-oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology*, 1985, **10**: 187-191.
- BOHUS B., G.L. KOVACS, D. de WIED — Oxytocin, vasopressin and memory: opposite effects on consolidation. *Brain Res*, 1978, **157**: 414-417.
- CHARLES G., R. GUILLAUME, M. SCHITTECATTE, P. PHOLIEN, J.P. VAN WETTERE, J. WILMOTTE — L'ocytocine dans le traitement du trouble obsessionnel: un rapport négatif à propos de deux cas. *Psychiatrie et Psychologie*, 1989, **4**: 111-115.
- DEMITRACK M.A., P.W. GOLD — Oxytocin: neurobiologic considerations and their implications for affective illness. *Prog Neur Psychopharmacol*, 1988, **12**: S23-S51.
- DEMITRACK M.A., M.D. LESEM, S.J. LISTWAK, H.A. BRANDT, D.C. JIMERSON, P.W. GOLD — Cerebrospinal fluid oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: clinical and pathophysiological considerations. *Am J Psychiat*, 1991.
- De WIED D. — The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response. *Int J Neuropharmacol*, 1965, **4**: 157-167.

- EMSLEY R., A. POTGIETER, F. TAKJAARD, G. JOUBERT, R. GLEDHILL — Water excretion and plasma vasopressin in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, 1989, **146**: 250-253.
- FERRIER B.M., D.J. KENETT, M.C. DEVLIN — Influence of oxytocin on human memory process. *Life Sci*, 1980, **27**: 2311-2317.
- GEENEN V., F. ADAM, V. BARO, H. MANTANUS, M. ANSSEAU, M. TIMSIT-BERTHIER, J.J. LEGROS — Inhibitory influence of oxytocin infusion on contingent negative variation and some memory tasks in normal men. *Psychoneuroendocrinology*, 1988, **13**: 367-375.
- GJERRIS A., M. HUMMER, P. VENDSBORG, N.J. CHRISTIENSEN, D.J. RAFAELSON — Cerebrospinal fluid vasopressin changes in depression. *Brit J Psychiat*, 1985, **147**: 696-701.
- GOLD P.W., F.K. GOODWIN, R.M. POST, G.L. ROBERTSON — Vasopressin function in depression and manic. *Psychopharmacol Bull*, 1981, **17**: 7-9.
- GOLD P.W., W. KAYE, G.L. ROBERTSON, M. EBERT — Abnormalities in plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *New Engl J Med*, 1983, **308**: 1117-1123.
- GOLDMAN M.B., D.J. LUCHINS, G.L. ROBERTSON — Mechanism of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med*, 1988, **318**: 397-403.
- JENNINGS J.R., R.D. NEBES, C.F. REYNOLDS — III Vasopressin peptide (DDAVP) may narrow the focus of attention in normal elderly. *Psychiat Res*, 1986, **17**: 31-39.
- LARUELLE M., A. SEGHERS, S. GOFFINET, S. BOUCHEZ, J.J. LEGROS — Plasmatic vasopressin neurophysin in depression: basic levels and relations with HPA axis. *Biol Psychiat*, 1990, **27**: 1249-1263.
- LEGROS J.J., M. ANSSEAU — Vasopressin-neurophysin and bipolar depression: a case report. *Biol Psychiat*, 1986, **21**: 1212-1216.
- LEGROS J.J., M. ANSSEAU — Increased basal plasma vasopressin-neurophysin in mania. *Hormone Research*, 1989, **31**: 81-84.
- LEGROS J.J., P. FRANCHIMONT — Human neurophysin blood level under normal, experimental and pathological conditions. *Clin Endocrinology*, 1972, **1**: 99-113.
- LEGROS J.J., M. TIMSIT-BERTHIER — Vasopressin and vasopressin analogues for treatment of memory disorders in clinical practice. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 1988, **12**: S71-S86.
- LEGROS J.J., P. GILOT, X. SERON, J. CLAESSENS, A. ADAM, J.M. MOEGLEN, A. AUDIBERT, P. BERCHIER — Influence of vasopressin in learning and memory. *Lancet*, 1978, **1**: 41-42.
- LEGROS J.J., I. DECONINCK, D. WILLEMS, B. ROTH, O. PELC, J. BRAUMAN, M. VERBANCK — Increase of neurophysin II serum levels in chronic alcoholic patients: relationship with alcohol consumption and alcoholism blood markers during withdrawal therapy. *J Clin Endocr Metab*, 1983a, **56**: 871-875.
- LEGROS J.J., V. GEENEN, P. LINKOWSKI, J. MENDLEWICZ — Increased neurophysins I and II cerebrospinal fluid concentration from bipolar versus unipolar depressed patients. *Neuroendocrinol Lett*, 1983b, **5**: 201-205.
- LEGROS J.J., M. ANSSEAU, C. GAZZOTTI, T. CARVELLI, R. Von FRENCKELL, M. TIMSIT-BERTHIER — Neurophysins as markers in neuropsychiatric disease: increased oxytocin-neurophysin basal level but decreased sensitivity to apomorphine in schizophrenics. *Neuroendocrinol Lett*, 1990, **12**: 287.
- LINKOWSKI P., V. GEENEN, M. KERKHOFS, J. MENDLEWICZ, J.J. LEGROS — Cerebrospinal fluid neurophysins in affective illness and in schizophrenia. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci*, 1984, **234**: 162-165.
- OLIVEROS J.C., M.K. JANDALI, M. TIMSIT-BERTHIER, R. REMY, A. BENGHEZAL, A. AUDIBERT, J.M. MOEGLEN — Vasopressin in amnesia. *Lancet*, 1978, **1**: 42.
- PEDERSON C.A., A.J. Jr PRANGE — Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, **76** (12): 6661-6665.
- RASKIND M.A., N. COURTNEY, M.M. MURBERG — Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normal and acute schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1987, **22**: 453-462.
- RUSSEL G.F., J.T. BRUCE — Impaired water diuresis in patients with anorexia nervosa. *Am J Med*, 1966, **40**: 38-48.
- TIMSIT-BERTHIER M., H. MANTANUS, J.E. DEVOS, R. SPIEGEL — Action of lysin vasopressin on human electrophysiological activity: night-sleep pattern, auditory evoked potential, contingent negative variations. *Neuropsychobiology*, 1982, **8**: 248-258.
- VAN KAMMEN D.P., R.N. WATERS, P. GOLD — Spinal fluid vasopressin, angiotensin I and II, beta-endorphin and opioid activity in schizophrenic: a preliminary evaluation. In C. Perris, G. Strume and B. Jansson (EDS.) *Biological Psychiatry*, Elsevier North Holland, Amsterdam, 1981, p. 339-344.

## LE PTH-RP : HORMONE ET CYTOKINE ?

par Jacques CORVILAIN, R. KARMALI, Nicole NIJS DE WOLF,  
T. PEPERSACK, et P. BERGMANN (Bruxelles)

*Recherchant le facteur responsable de l'hypercalcémie paranéoplasique, plusieurs groupes ont purifié, séquencé et cloné un peptide dont l'extrémité amino-terminale présente un haut degré d'analogie avec l'hormone parathyroïdienne. Ce peptide, variable dans sa composition puisqu'il compte de 139 à 173 acides aminés, a reçu le nom de "PTH-rp". Son action est en tous points semblable à celle de l'hormone parathyroïdienne en ce qui concerne la séquence amino-terminale, mais il possède peut-être dans sa région C-terminale des activités différentes, encore à préciser. Le PTH-rp présent dans, et sécrété par, la plupart des tumeurs solides accompagnées d'hypercalcémie paranéoplasique, provoque l'hypercalcémie en augmentant la résorption osseuse et la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Par ailleurs, le PTH-rp, identifié dans de nombreux tissus fœtaux et adultes, pourrait jouer un rôle autocrine ou paracrine important, entre autres dans la différenciation et la prolifération des cellules épithéliales et des cellules du squelette fœtal.*

### INTRODUCTION

L'histoire de la découverte du PTH-rp commença il y a plus de cinquante ans, lorsque Fuller Albright (1), discutant un cas d'hypernéphrome compliqué d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie, émit l'hypothèse que certaines tumeurs pourraient sécréter une hormone possédant l'activité biologique de l'hormone parathyroïdienne.

Au cours des vingt années qui suivirent, cette hypothèse se vit confortée par de nombreuses études cliniques (2) qui conduisirent à la définition d'un syndrome que l'on appela l'hypercalcémie paranéoplasique (HPN). Dans son acception la plus stricte, ce syndrome se présentait comme l'association d'une hypercalcémie et d'une hypophosphorémie (à laquelle se joignit plus tard une excrétion urinaire accrue d'AMP cyclique) (3; 4; 5; 6), chez un patient atteint d'un cancer sans métastases osseuses. La correction des anomalies biologiques par l'ablation de la tumeur apportait la preuve définitive du diagnostic.

Au début des années soixante, on croyait généralement que c'était la sécrétion, par la tumeur, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) elle-même qui était la cause de l'HPN. Les premiers résultats obtenus en appliquant le dosage radio-immunologique de la PTH à l'étude des patients atteints de HPN semblèrent bien confirmer cette hypothèse (7; 8). Cependant, quand on put disposer de techniques de dosage plus spécifiques de la PTH, il s'avéra que, dans la très grande majorité des cas, ni le sang, ni les tumeurs des patients atteints de HPN ne contenaient de quantités anormalement élevées d'hormone parathyroï-