

**TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DES  
TROUBLES LIES AU STRESS:  
POINT SUR LES NOUVELLES APPROCHES**

## TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ACTUELS DES PRINCIPAUX TROUBLES ANXIEUX ET DEPRESSIFS

---

<b>Anxiété généralisée</b>	<b>Benzodiazépines, Agonistes 5-HT<sub>1A</sub></b>
<b>Trouble panique</b>	<b>Tricycliques, Inhibiteurs sélectifs de la recapture 5-HT, Benzodiazépines</b>
<b>Phobie sociale</b>	<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture 5-HT, <math>\beta</math>-bloquants, Inhibiteurs de la monoamine oxydase</b>
<b>Etat de stress post-traumatique</b>	<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture 5-HT( ?)</b>
<b>Trouble obsessionnel-compulsif</b>	<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture 5-HT</b>
<b>Trouble dépressif majeur</b>	<b>Tricycliques, Inhibiteurs sélectifs de la recapture 5-HT ou 5-HT/NA</b>

---

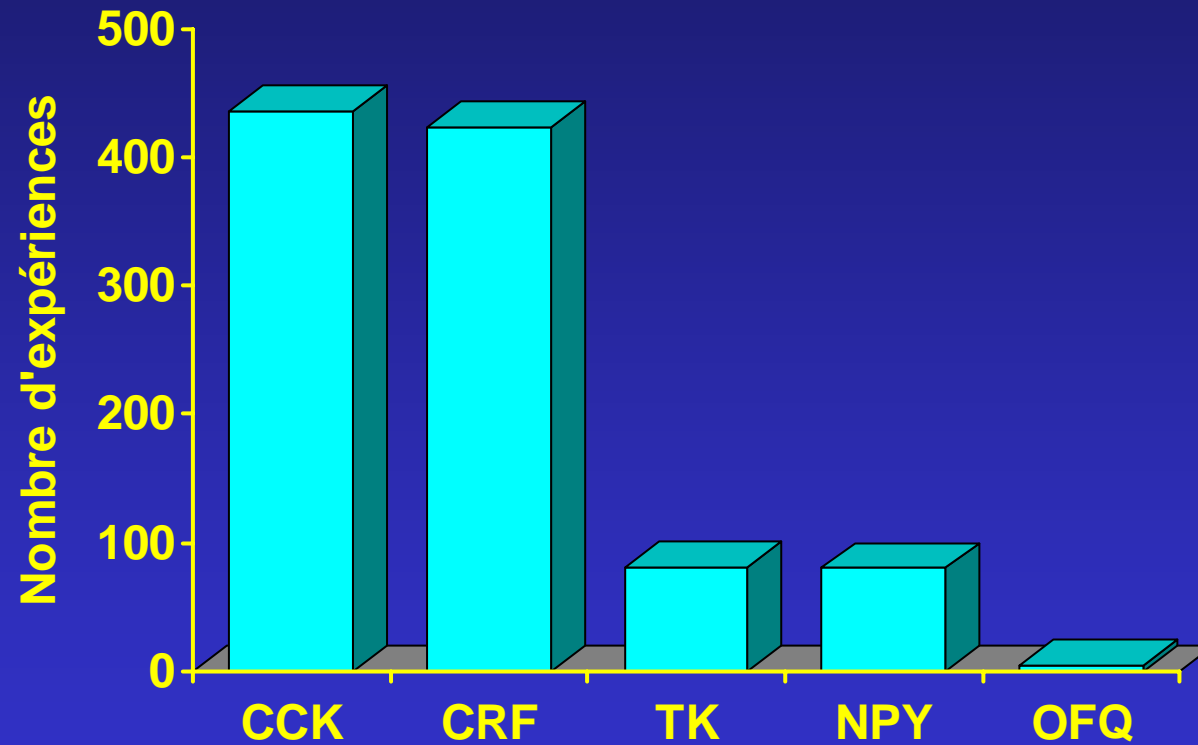
## PROBLEMES MAJEURS DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ACTUELS DES TROUBLES ANXIEUX ET DEPRESSIFS

- † Benzodiazépines: effets moteurs, tolérance, dépendance, effets amnésiques
- † Inhibiteurs de la recapture 5-HT, tricycliques et agonistes 5-HT<sub>1A</sub>: latence d'apparition de l'effet thérapeutique
- † État de stress post-traumatique: efficacité limitée des traitements actuels
- † Trouble dépressif majeur: patients résistants aux traitements actuels

## PRINCIPAUX NEUROPEPTIDES ETUDIES CHEZ L 'ANIMAL POUR LEUR IMPLICATION DANS LES MECANISMES DE STRESS

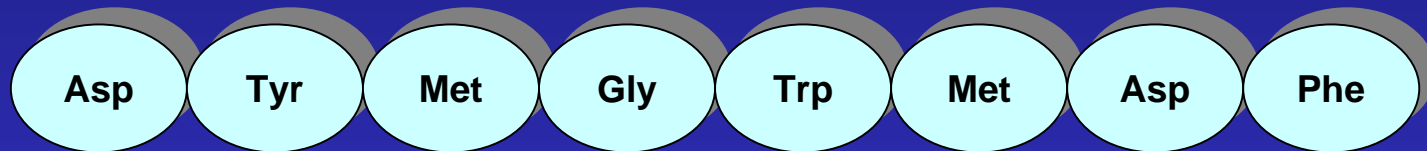
- ▶ Cholecystokinine (CCK)
- ▶ Corticotropin-releasing factor (CRF)
- ▶ Tachikinine (TK)
- ▶ Neuropeptide Y (NPY)
- ▶ Orphanine FQ (OFQ)
- ▶ Neurotensine (NT)

# NOMBRE D'EXPERIENCES CHEZ L'ANIMAL EVALUANT L'IMPLICATION DES PRINCIPAUX NEUROPEPTIDES DANS LES PHENOMENES DE STRESS



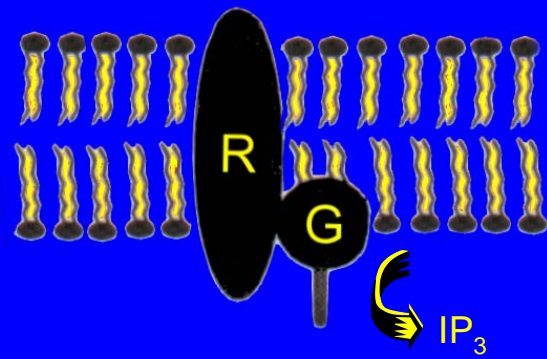
**CCK**

**CCK<sub>8</sub>**

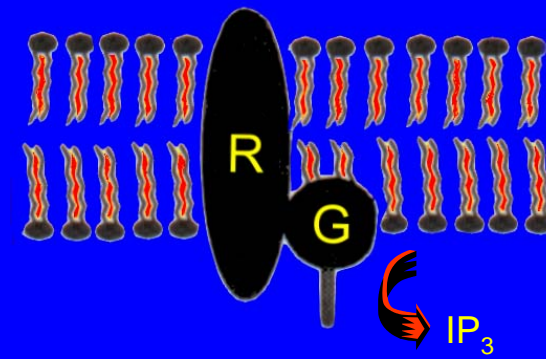


# RECEPTEURS CCK

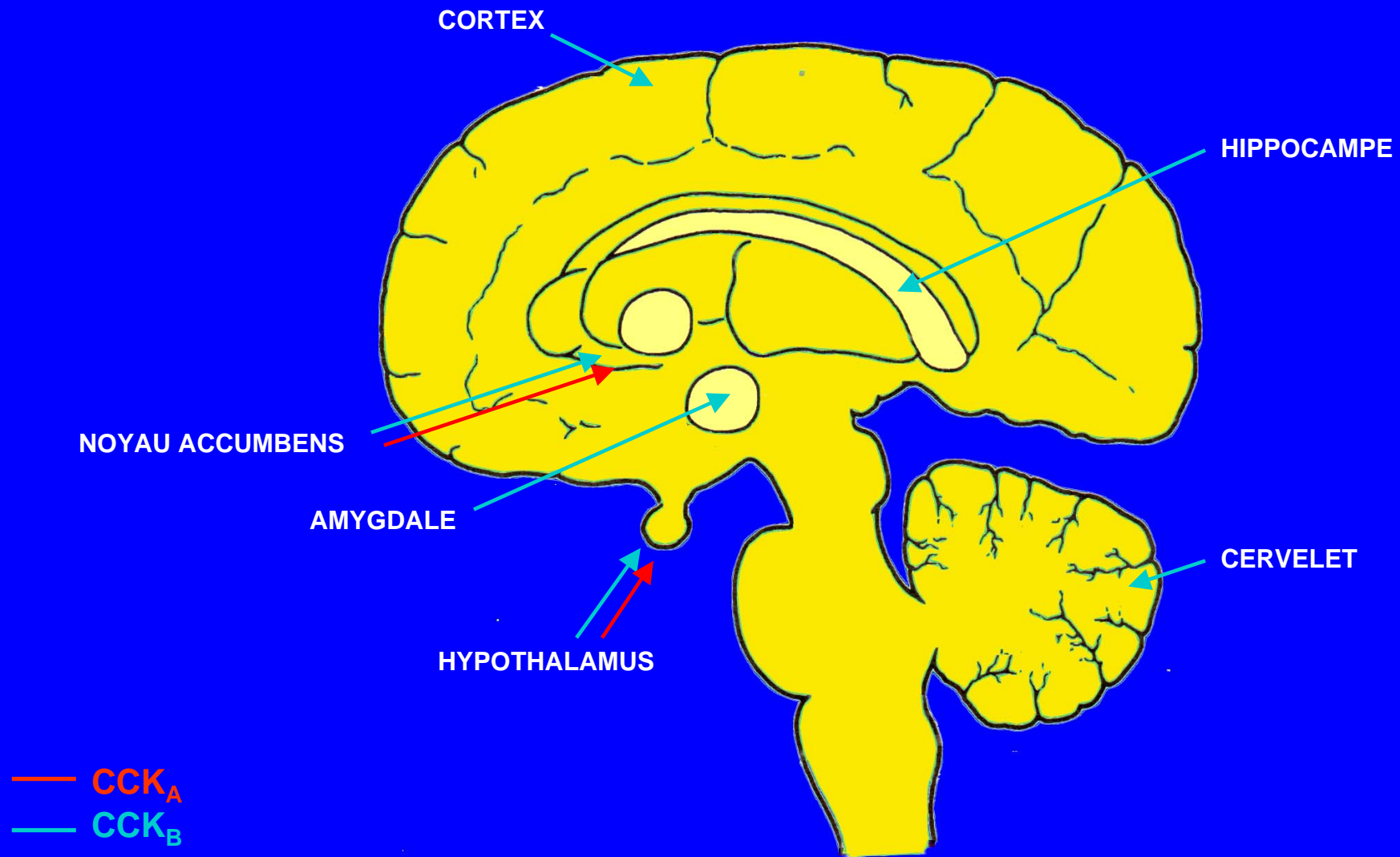
CCK<sub>A</sub>



CCK<sub>B</sub>



# PRINCIPALES LOCALISATIONS DES RECEPTEURS CCK AU NIVEAU CENTRAL



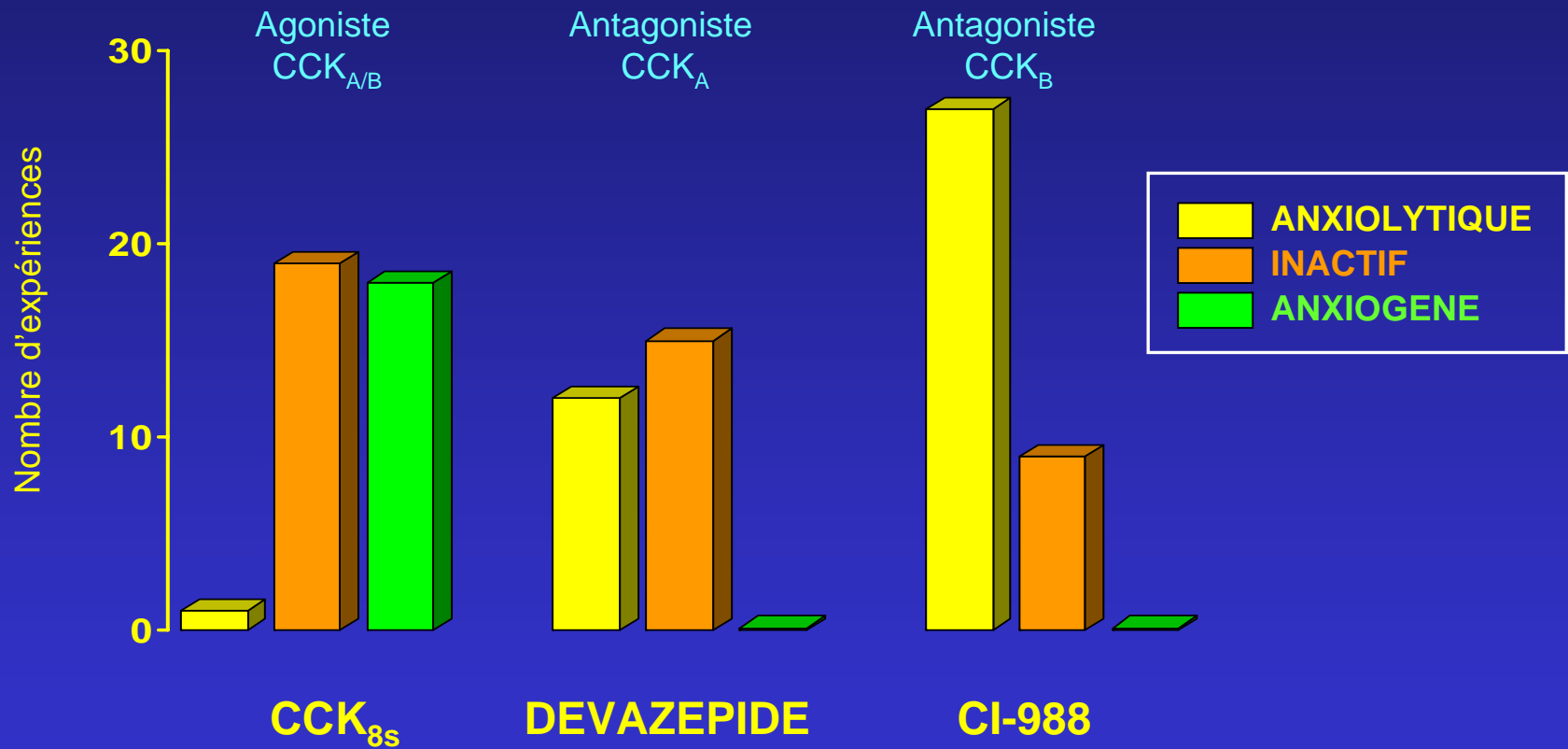


## LIGANDS CCK UTILISES DANS LES ETUDES COMPORTEMENTALES

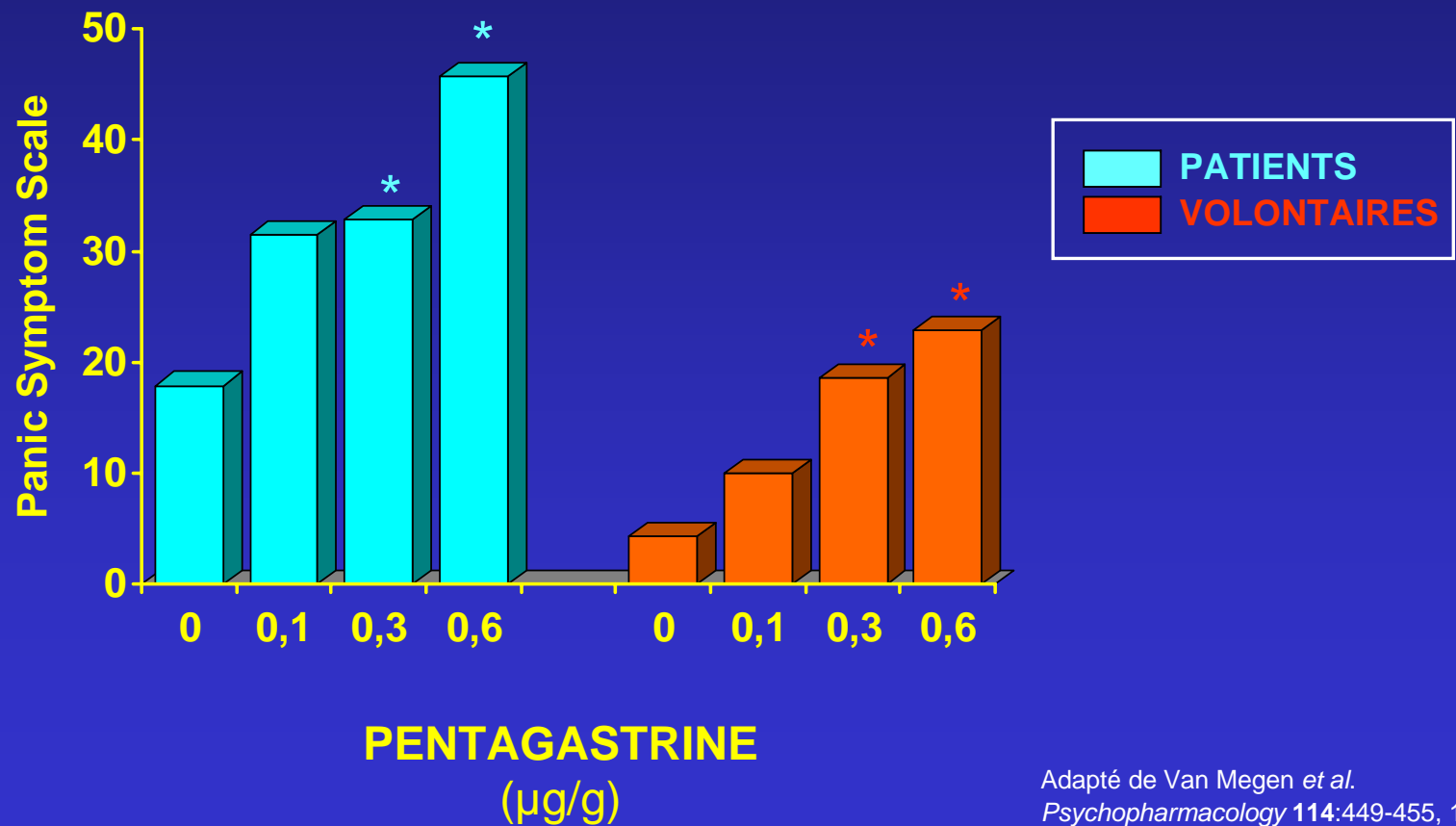
	CCK <sub>A</sub>	CCK <sub>B</sub>	Avancement
Agonistes	A-71378 SR146131		Préclinique Préclinique
		BC 197 BC 264	Préclinique Préclinique
Antagonistes	Devazepide IQM-95,333 L-365,031 Lorglumide MK-329 CR 1795 PD140548		Phase II (A) Préclinique Préclinique Préclinique (A) Préclinique Préclinique Préclinique
		CI-988 L-365,260 LY288513 PD135158 CR 2945 CR-2167 CI-1015	Phase III (A) Phase II Préclinique (A) Phase II Phase I Préclinique Préclinique

(A)=produit arrêté

# EFFETS DE TROIS LIGANDS CCK DANS LES MODELES ANIMAUX D'ANXIETE/STRESS

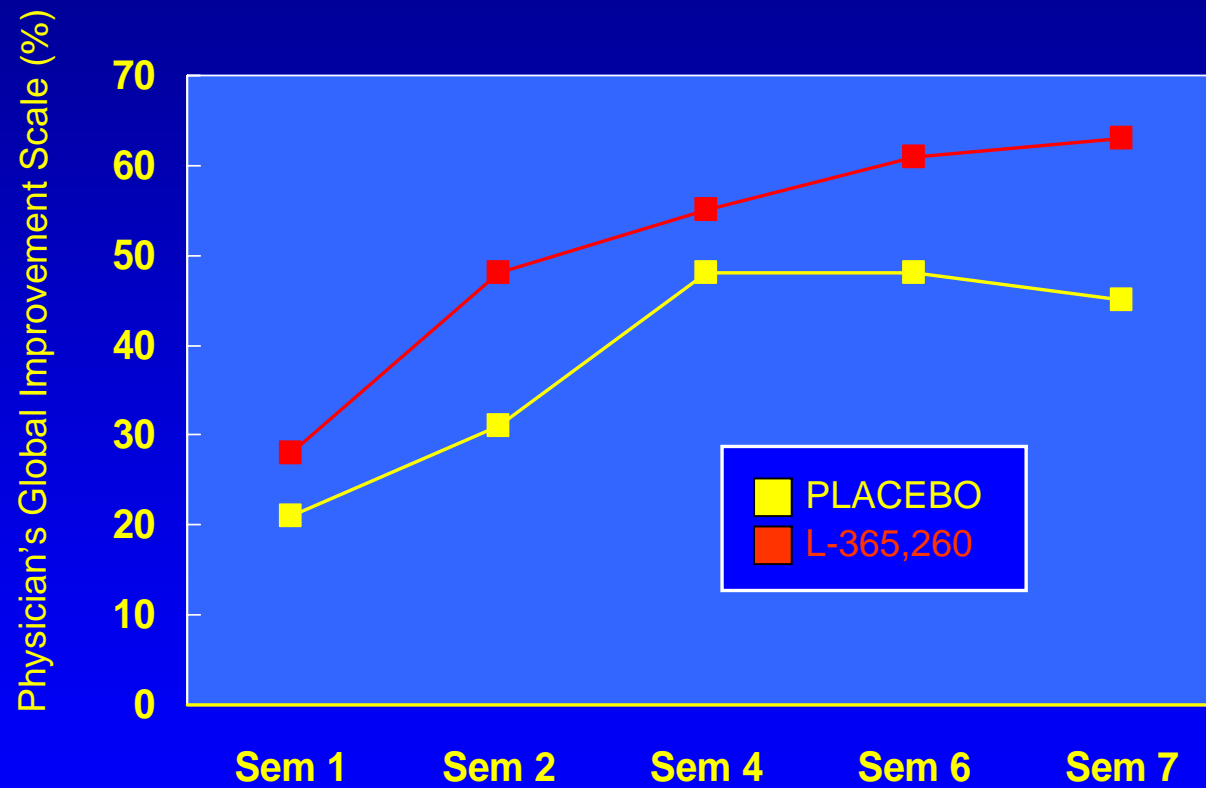


## EFFETS DE LA PENTAGASTRINE CHEZ L'HOMME



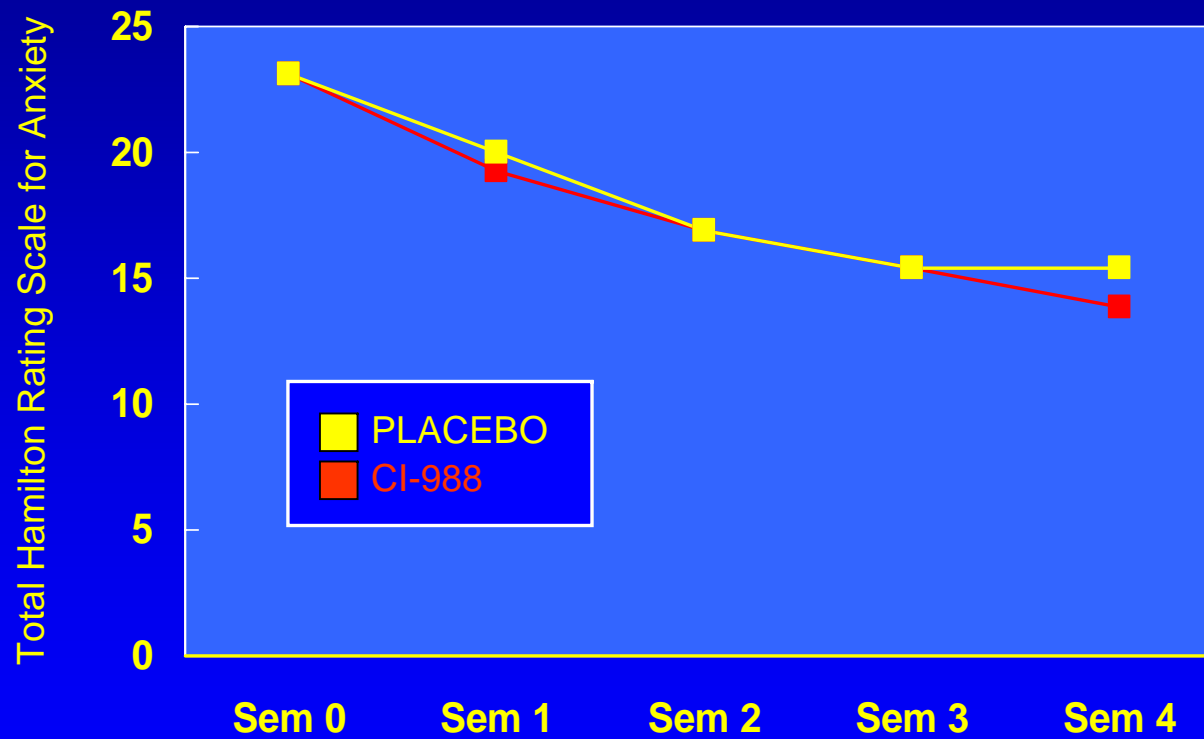
Adapté de Van Megen *et al.*  
*Psychopharmacology* 114:449-455, 1994

## EFFETS DU L-365,260 DANS LE TROUBLE PANIQUE



Adapté de Kramer *et al.*  
*Biol. Psychiatry* **37**:462-466, 1995

## EFFETS DU CI-988 DANS L'ANXIETE GENERALISEE

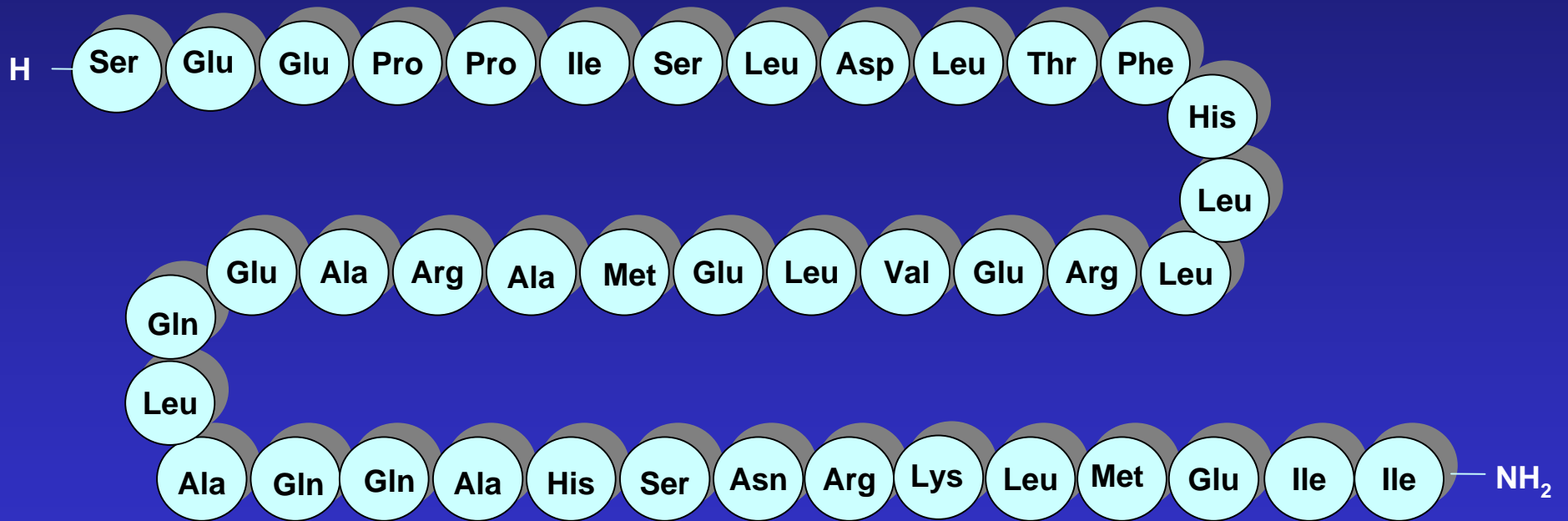


Adapté de Adams *et al.*  
*J. Clin. Psychopharmacology* 15:428-434, 1995

## ETAT ACTUEL ET PERSPECTIVES

- ◆ Disponibilité de composés non-peptidiques
- ◆ Variabilité dans les résultats des études chez l'animal
- ◆ Echech des études cliniques avec des produits dont la biodisponibilité est faible
  
- ◆ Utilisation de produits qui possèdent de meilleures caractéristiques pharmacocinétiques

# CRF



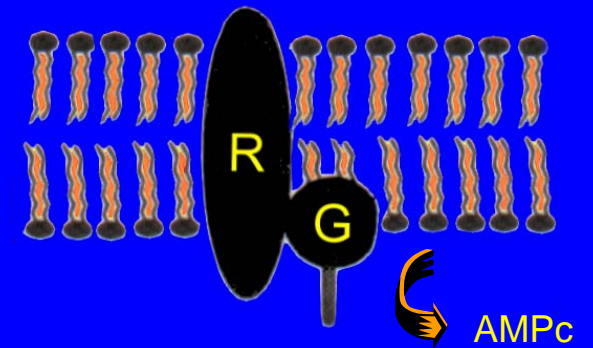
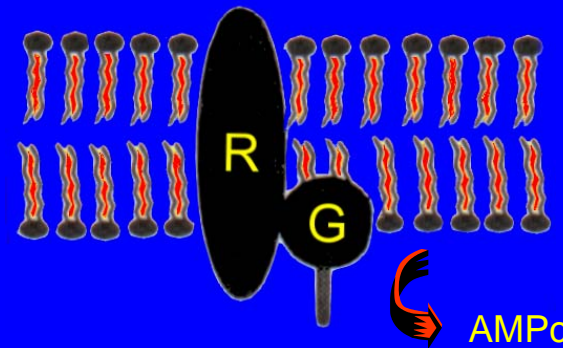
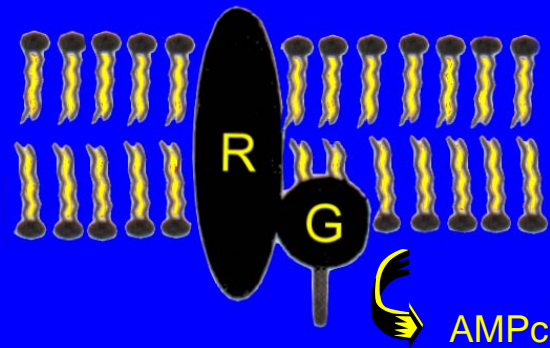
# RECEPTEURS CRF

CRF<sub>1</sub>

CRF<sub>2</sub>

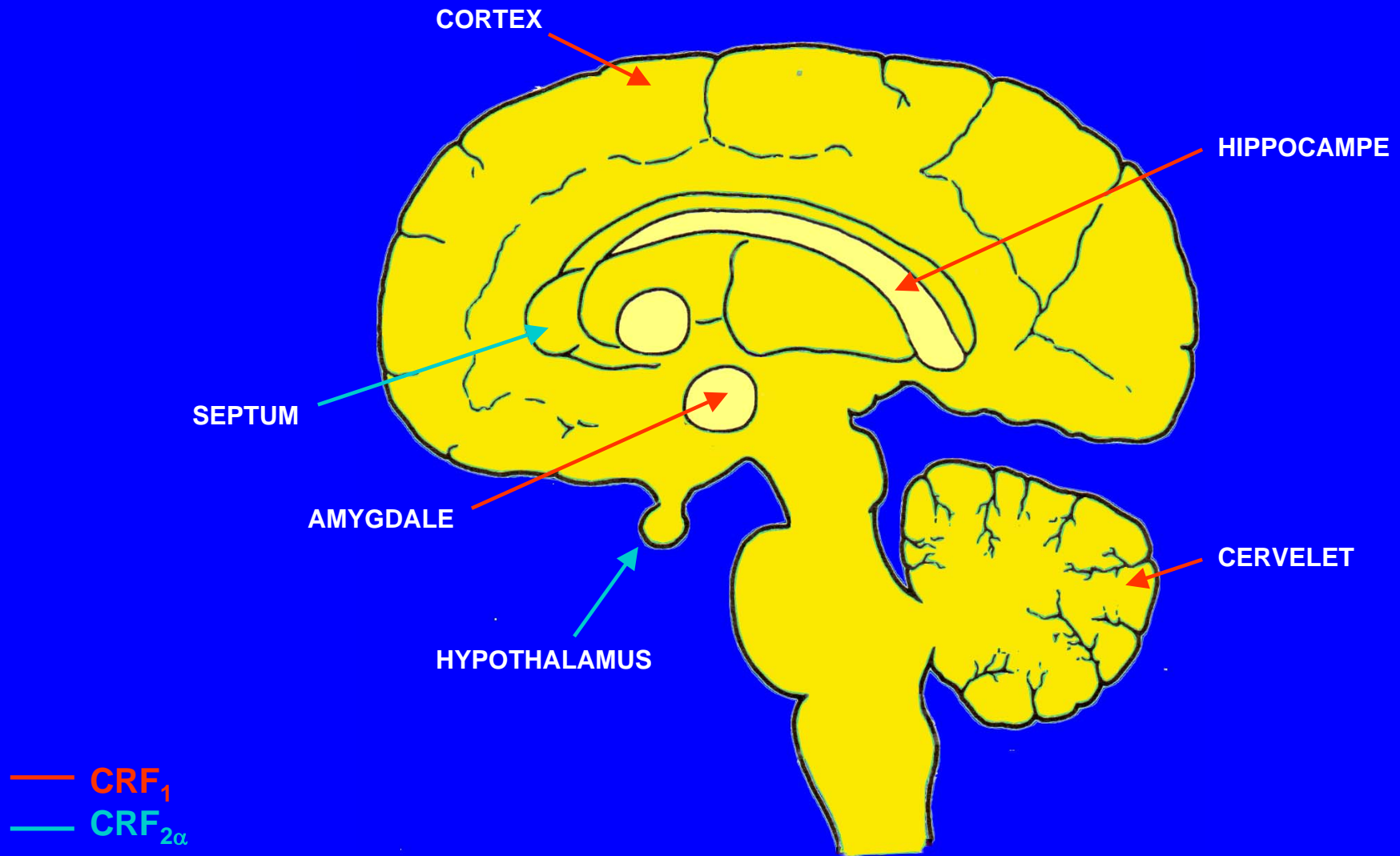
CRF<sub>2α</sub>

CRF<sub>2β</sub>





# PRINCIPALES LOCALISATIONS DES RECEPTEURS CRF AU NIVEAU CENTRAL

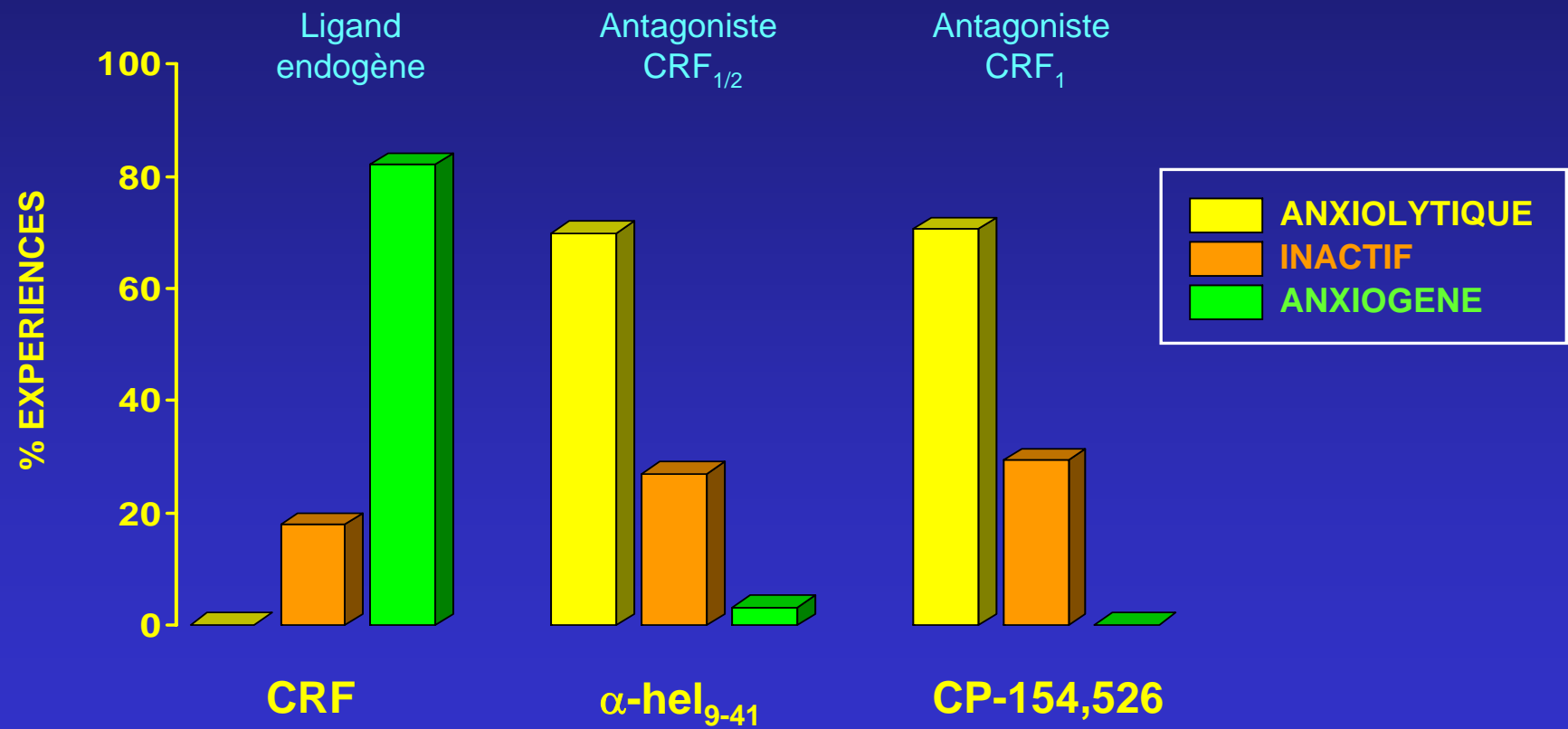


# LIGANDS CRF UTILISES DANS LES ETUDES COMPORTEMENTALES

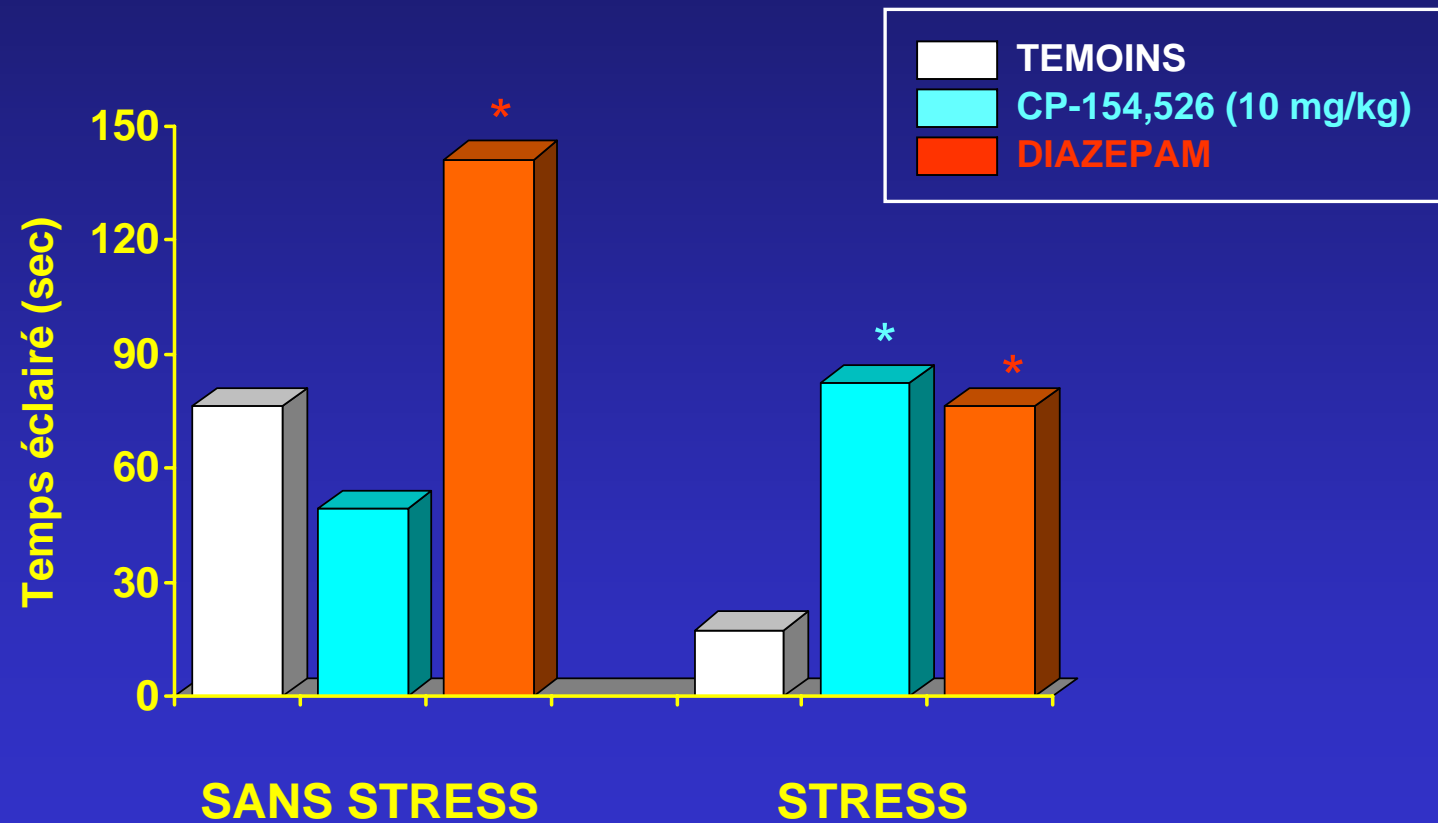
	CRF <sub>1</sub>	CRF <sub>2</sub>	Avancement
Agonistes		CRF Urocortine Urotensine	
Antagonistes	Antalarmin CP-154,526 SC241 YY941 CRA0165 PD-171,729 SA-627 NBI 30775 NBI 103	$\alpha$ -hel CRF <sub>9-41</sub>	Préclinique Phase II Préclinique Préclinique Préclinique Préclinique Préclinique (A) Phase II Phase II
		Antisauvagine-30	

(A)=produit arrêté

# EFFETS DE TROIS LIGANDS CRF DANS LES MODELES ANIMAUX D'ANXIETE/STRESS

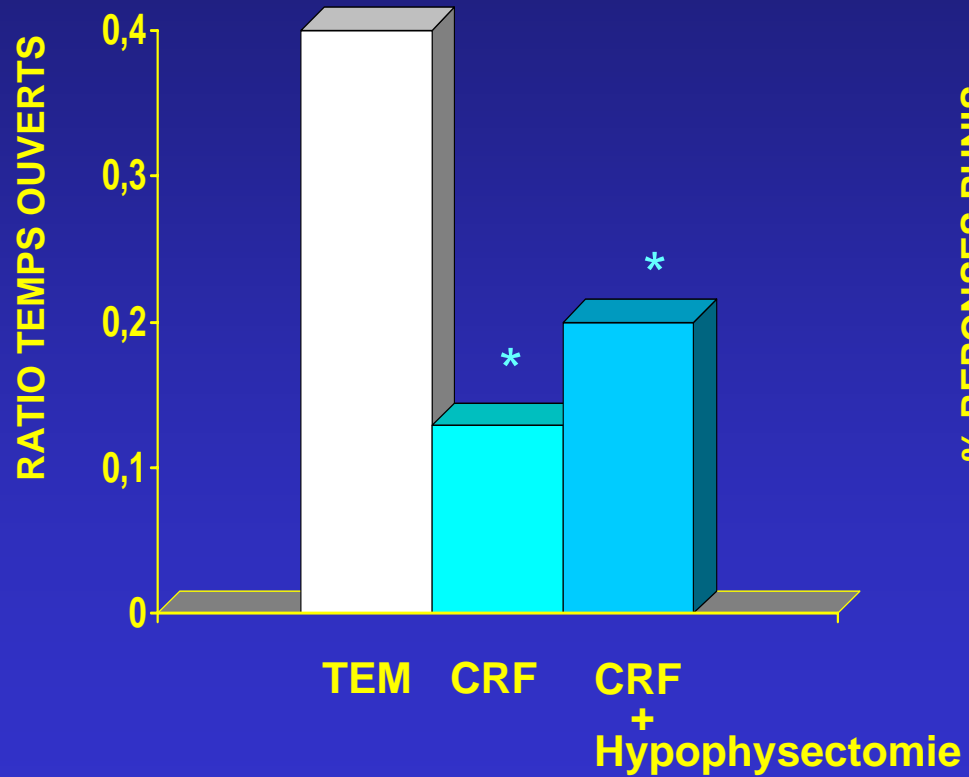


## EFFETS DU CP-154,526 DANS LE TEST DU LIGHT/DARK CHEZ LA SOURIS

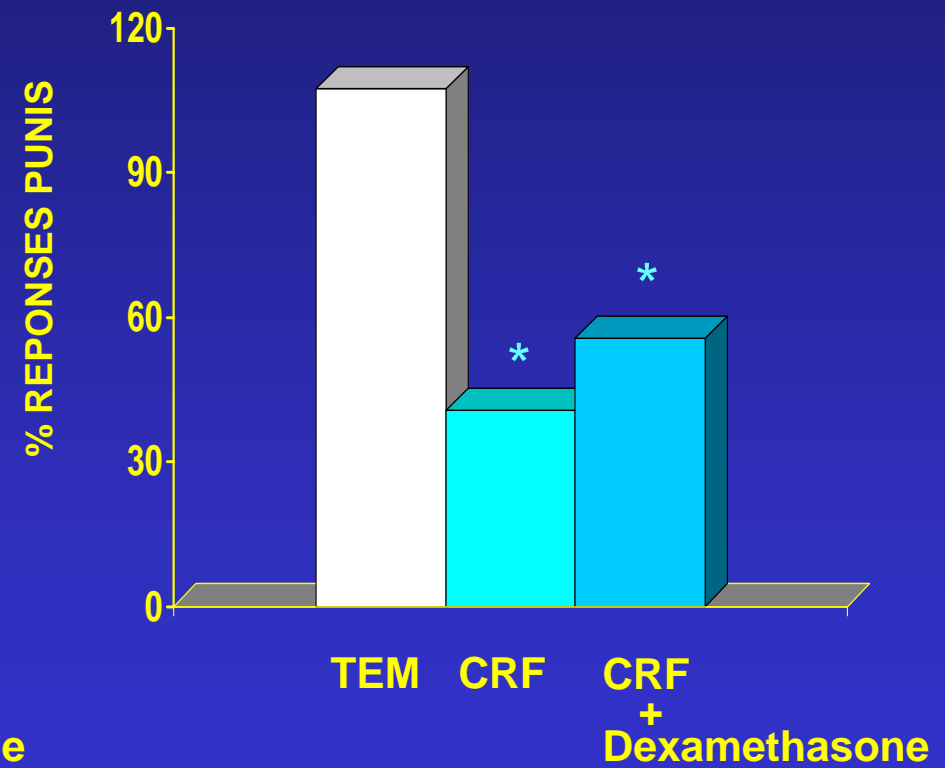


Adapté de Okuyama *et al.*  
*Soc. Neurosci. Anstr.* **24**:589, 1998

# EFFETS D'UNE HYPOPHYSECTOMIE ET DE LA DEXAMETHASONE SUR LES EFFETS ANXIOGENES DU CRF CHEZ LE RAT

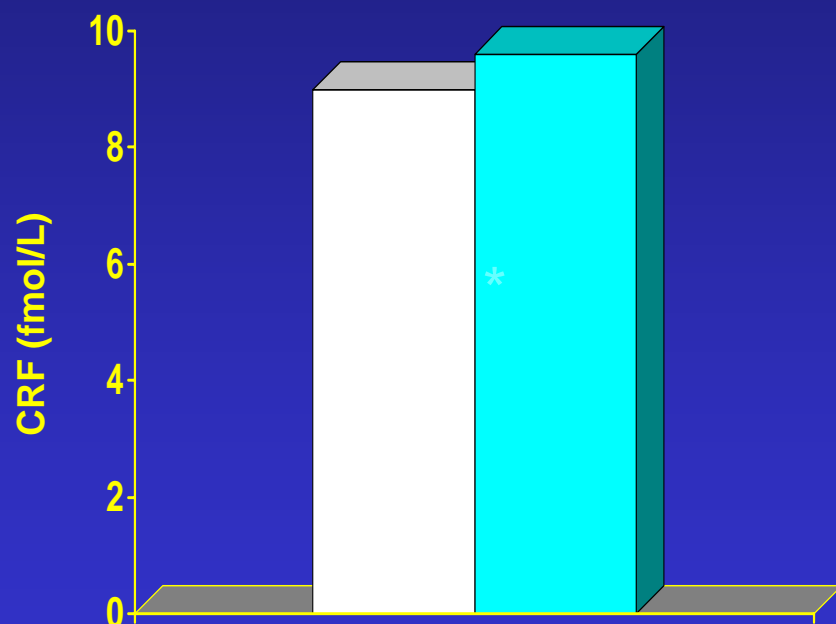
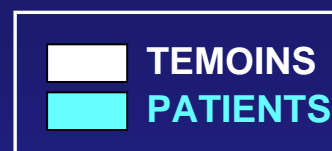


Adapté de Adamec and McKay  
*J. Psychopharmacol.* 7:346-354, 1993



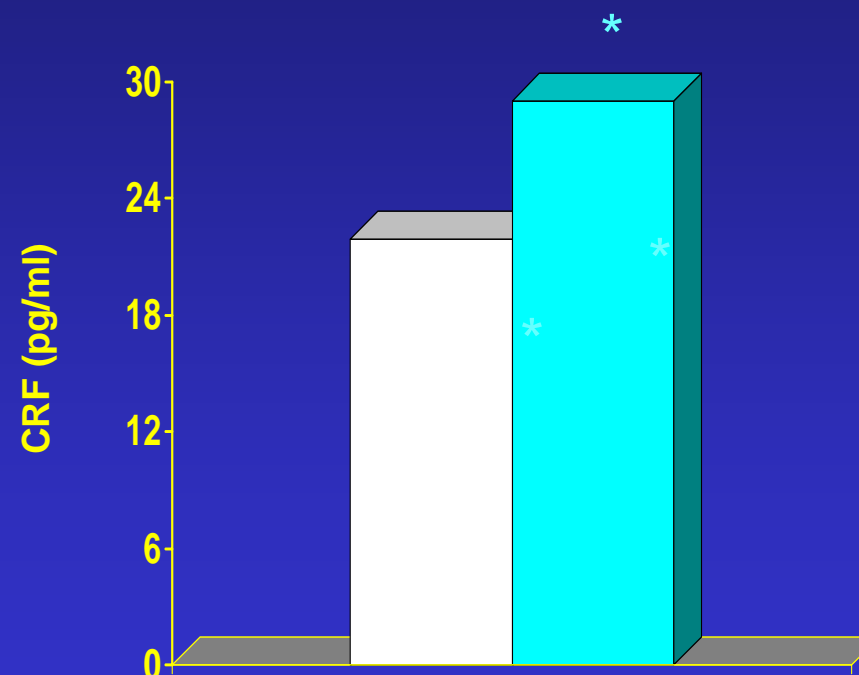
Adapté de Britton *et al.*  
*Life Sci.* 39:1281-1286, 1986

# CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE CRF DANS DEUX POPULATIONS DE PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLES ANXIEUX



**TROUBLE PANIQUE**

Adapté de Jolkkonen *et al.*  
*Biol. Psychiatry* 33:136-138, 1993



**ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE**

Adapté de Bremner *et al.*  
*Am. J. Psychiatry* 154:624-629, 1997

## ETAT ACTUEL ET PERSPECTIVES

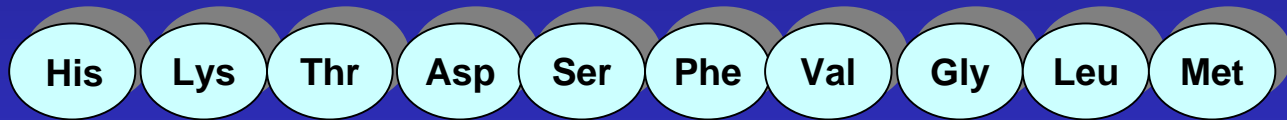
- ◆ Disponibilité de composés non-peptidiques
- ◆ Produits actifs chez l'animal lorsque le niveau de stress est important
- ◆ L'activité anxiogène du CRF chez l'animal n'implique pas la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- ◆ Implication préférentielle des récepteurs CRF<sub>1</sub>
  
- ◆ En attente des premiers résultats des études cliniques

# TACHYKININES

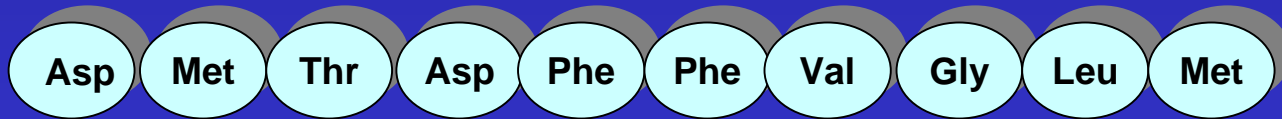
**Substance P**



**Neurokinin A**



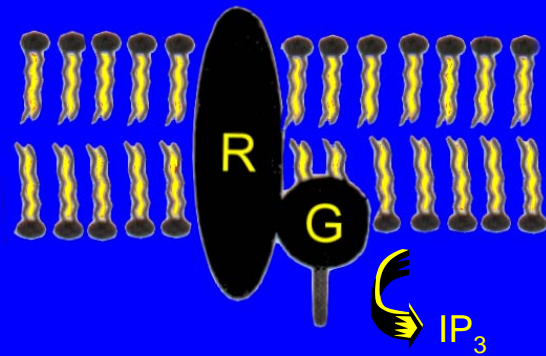
**Neurokinin B**



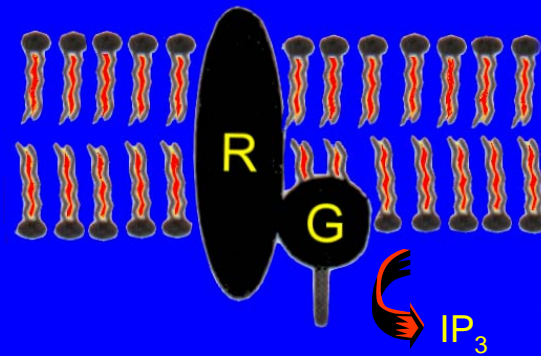


# RECEPTEURS TK

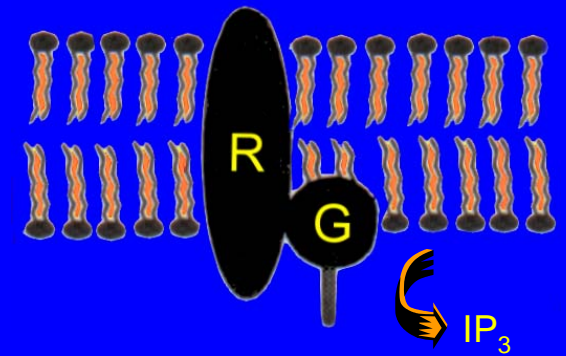
NK<sub>1</sub>



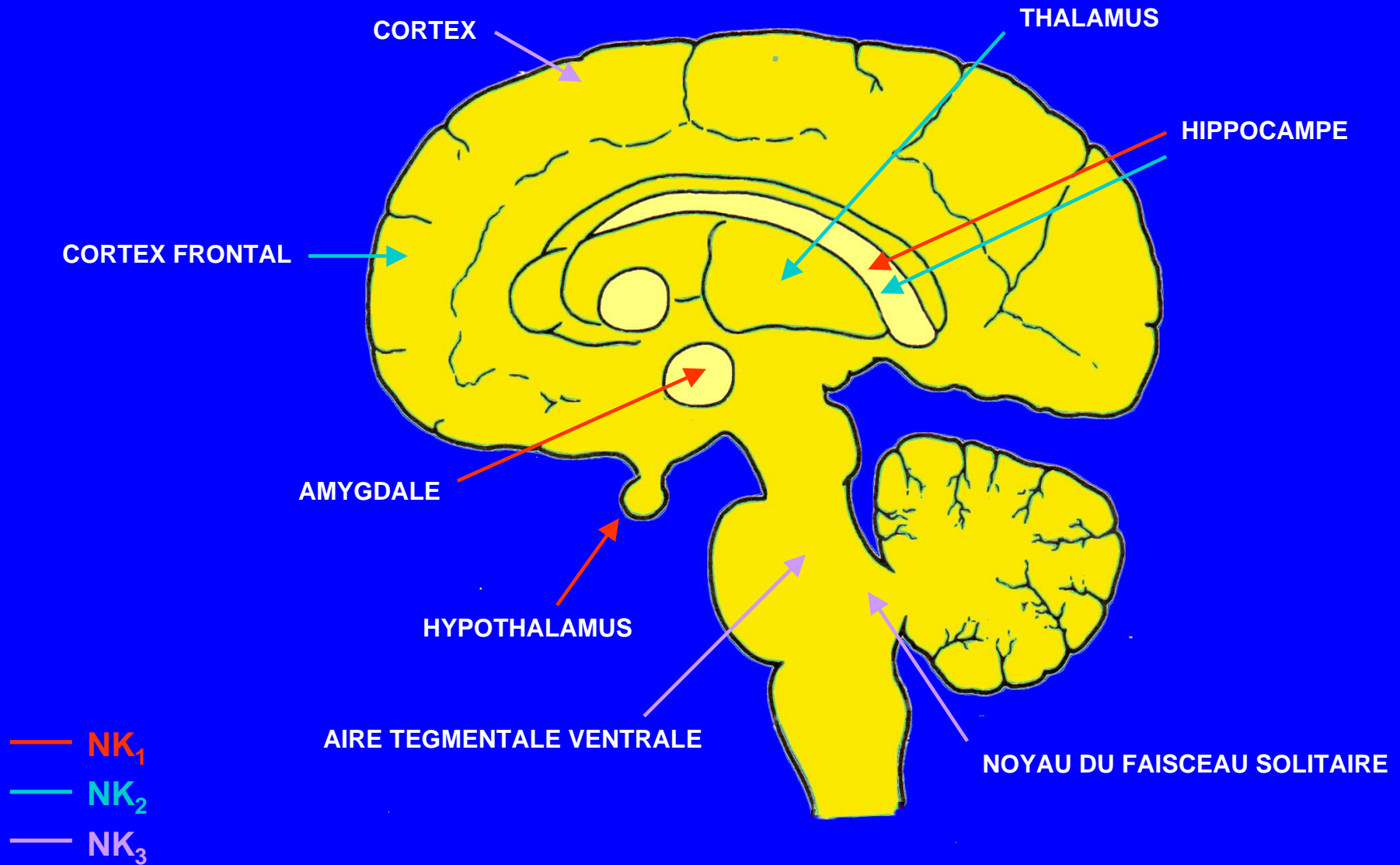
NK<sub>2</sub>



NK<sub>3</sub>



# PRINCIPALES LOCALISATIONS DES RECEPTEURS TK AU NIVEAU CENTRAL

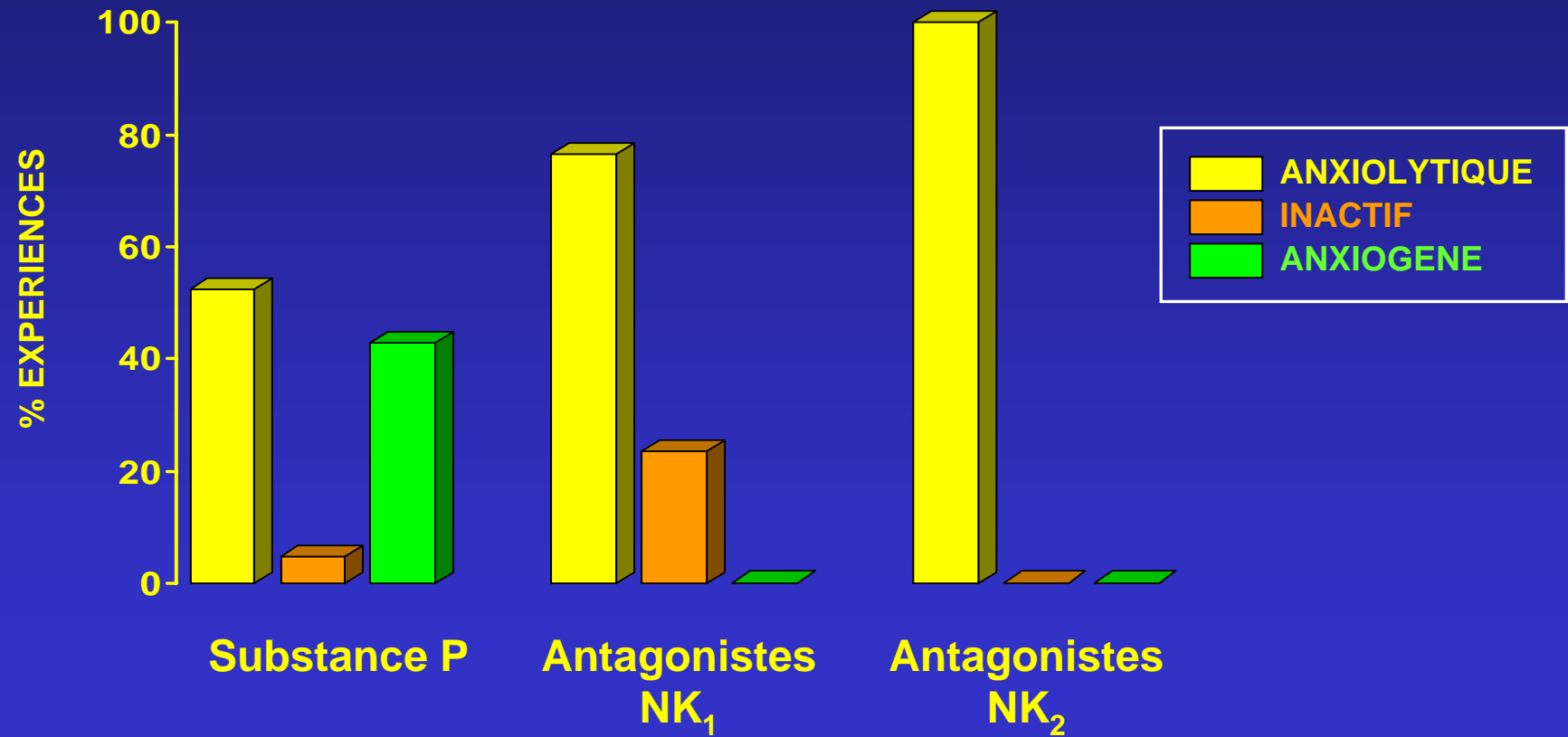


## LIGANDS TK UTILISES DANS LES ETUDES COMPORTEMENTALES

	NK <sub>1</sub>	NK <sub>2</sub>	NK <sub>3</sub>	Avancement
Agonistes	Substance P	Neurokinin-A	Senktide	
Antagonistes	CP-96,345 CGP-49823 CGP-60829 NKP 608 MK-869	GR100679 GR159897 Saredutant	Osanetant	Préclinique Phase I (A) Phase II Phase II Phase III Préclinique Préclinique Phase I Phase II

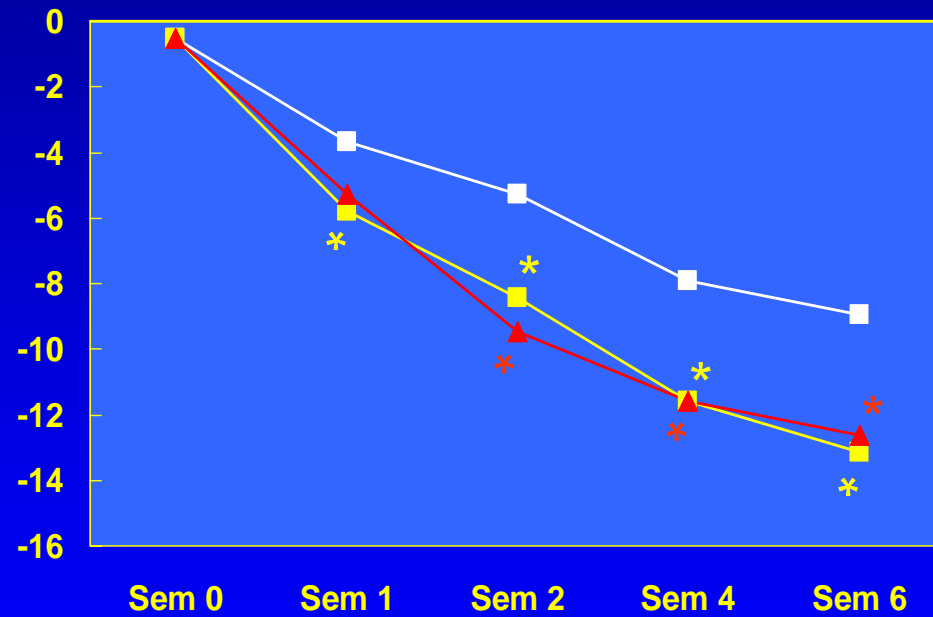
(A)=produit arrêté

## EFFETS DE LIGANDS TK DANS LES MODELES ANIMAUX D'ANXIETE/STRESS

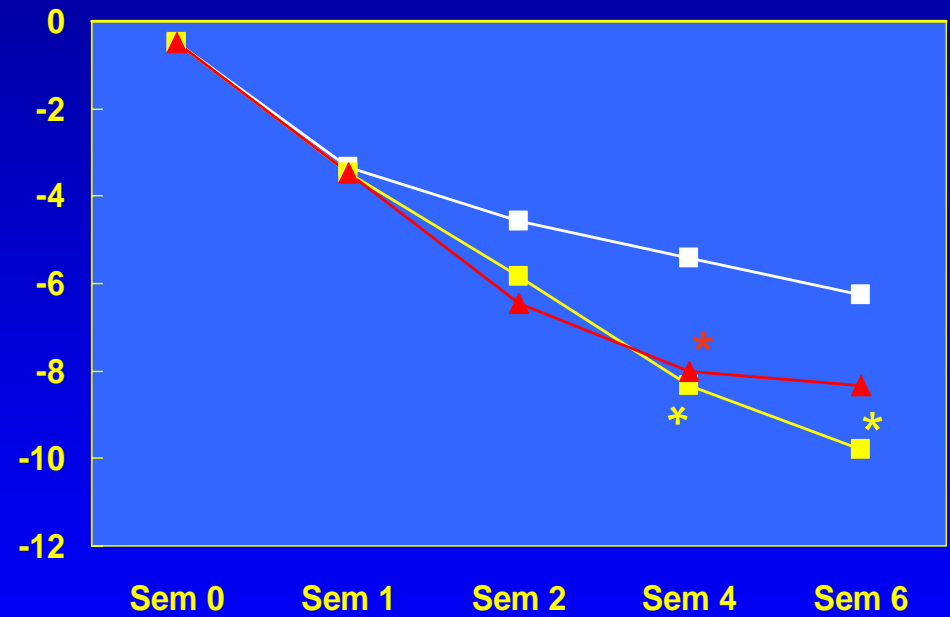


# EFFETS DU MK-869 DANS LE TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR

## Hamilton Depression Scale



## Hamilton Anxiety Scale

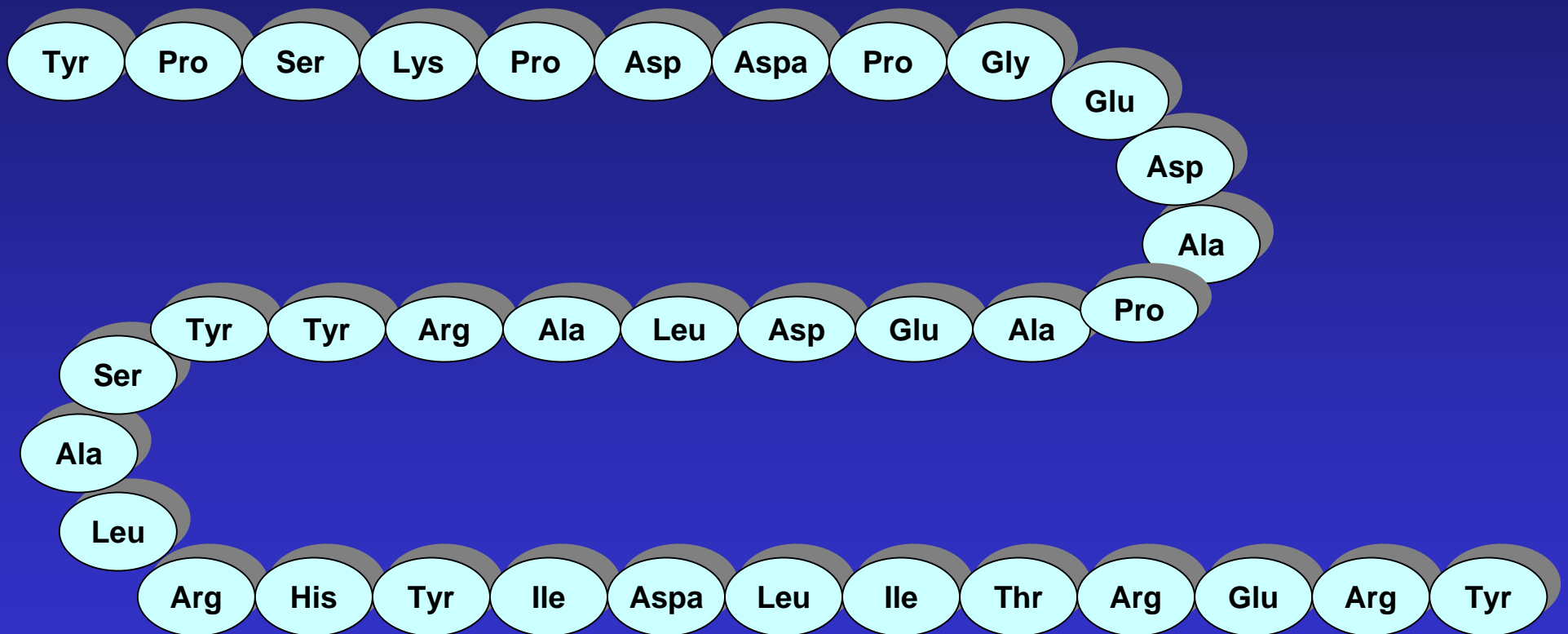


Adapté de Kramer *et al.*  
Science :1640-1645, 1998

## ETAT ACTUEL ET PERSPECTIVES

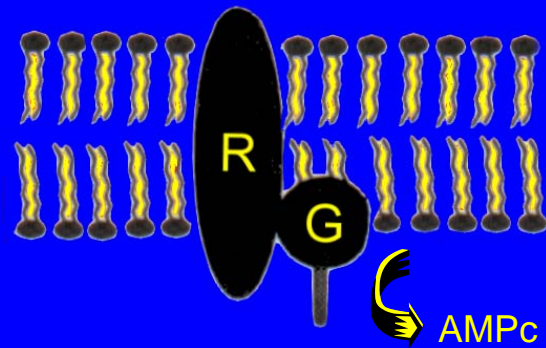
- ◆ Disponibilité de composés non-peptidiques
- ◆ Activité anxiolytique des antagonistes NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> chez l'animal
- ◆ Efficacite du MK-869 dans le trouble dépressif majeur
- ◆ Attente des résultats des etudes cliniques avec les antagonistes NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> dans les troubles anxieux
- ◆ Confirmation de l'activité antidépressive du MK-869

# NEUROPEPTIDE Y

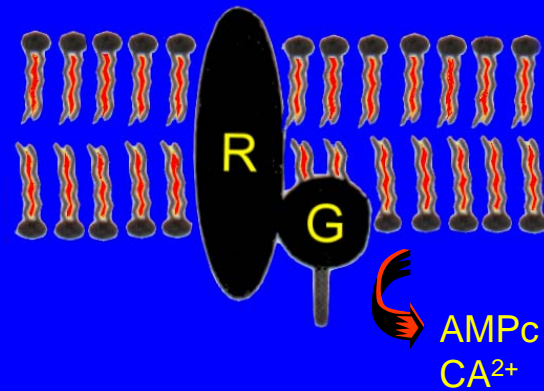


# RECEPTEURS NPY

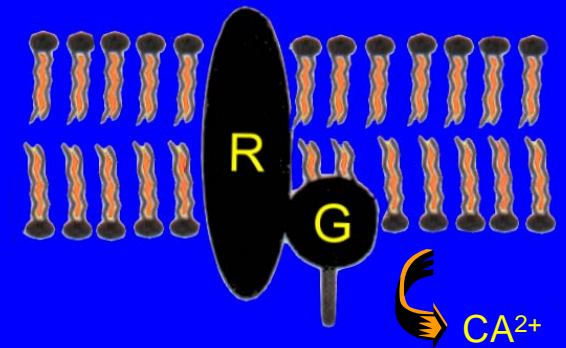
Y<sub>1</sub>



Y<sub>2</sub>

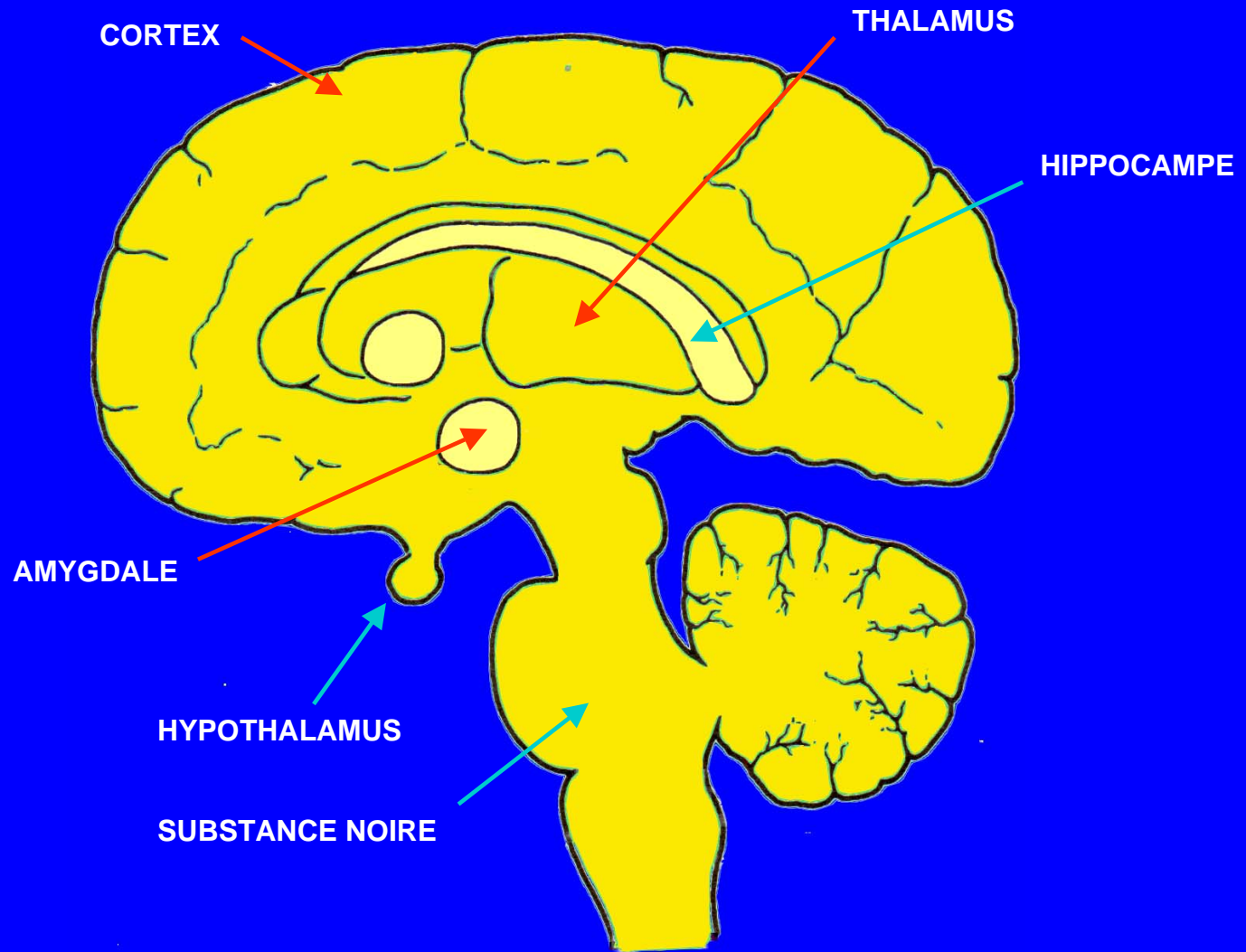


Y<sub>3</sub>





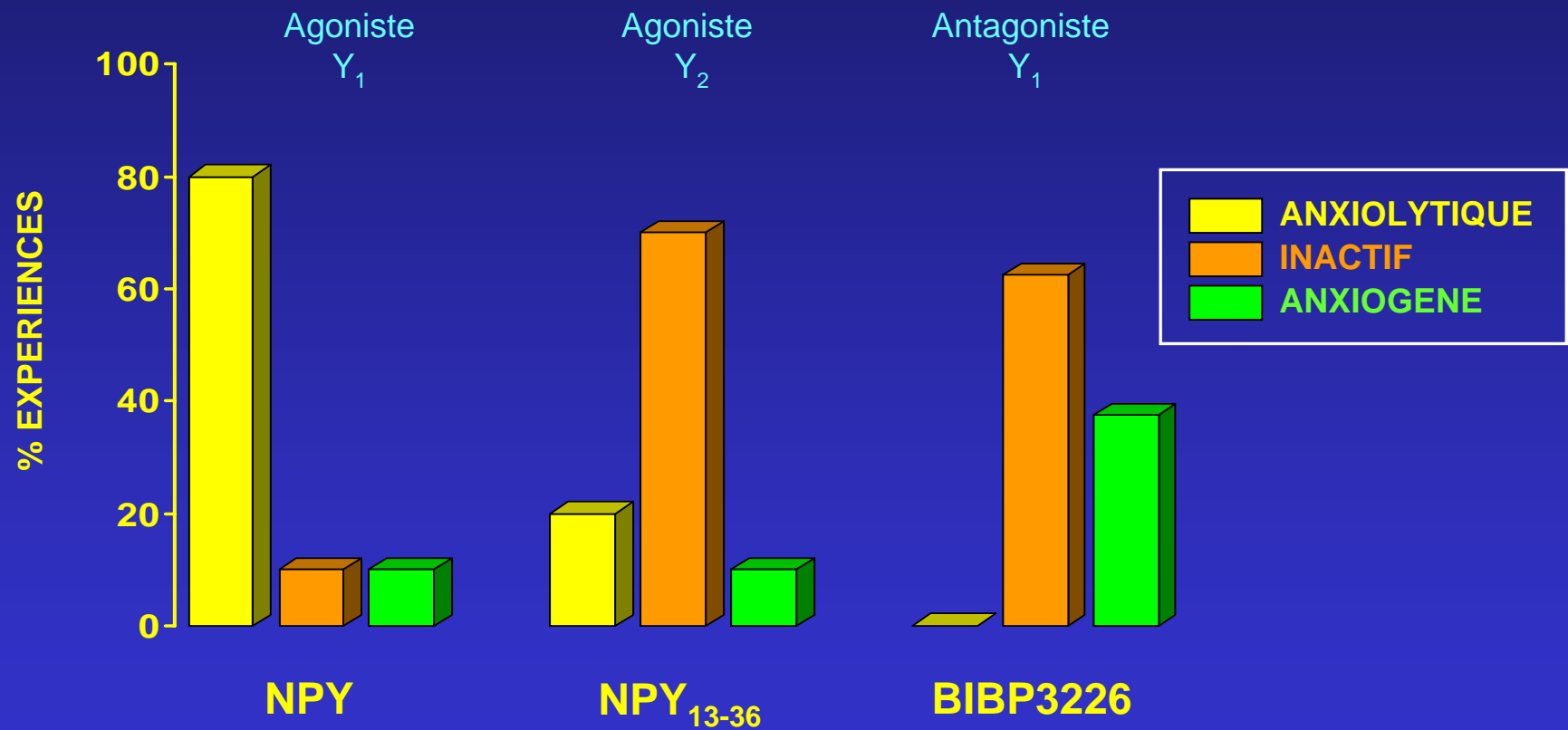
# PRINCIPALES LOCALISATIONS DES RECEPTEURS NPY AU NIVEAU CENTRAL



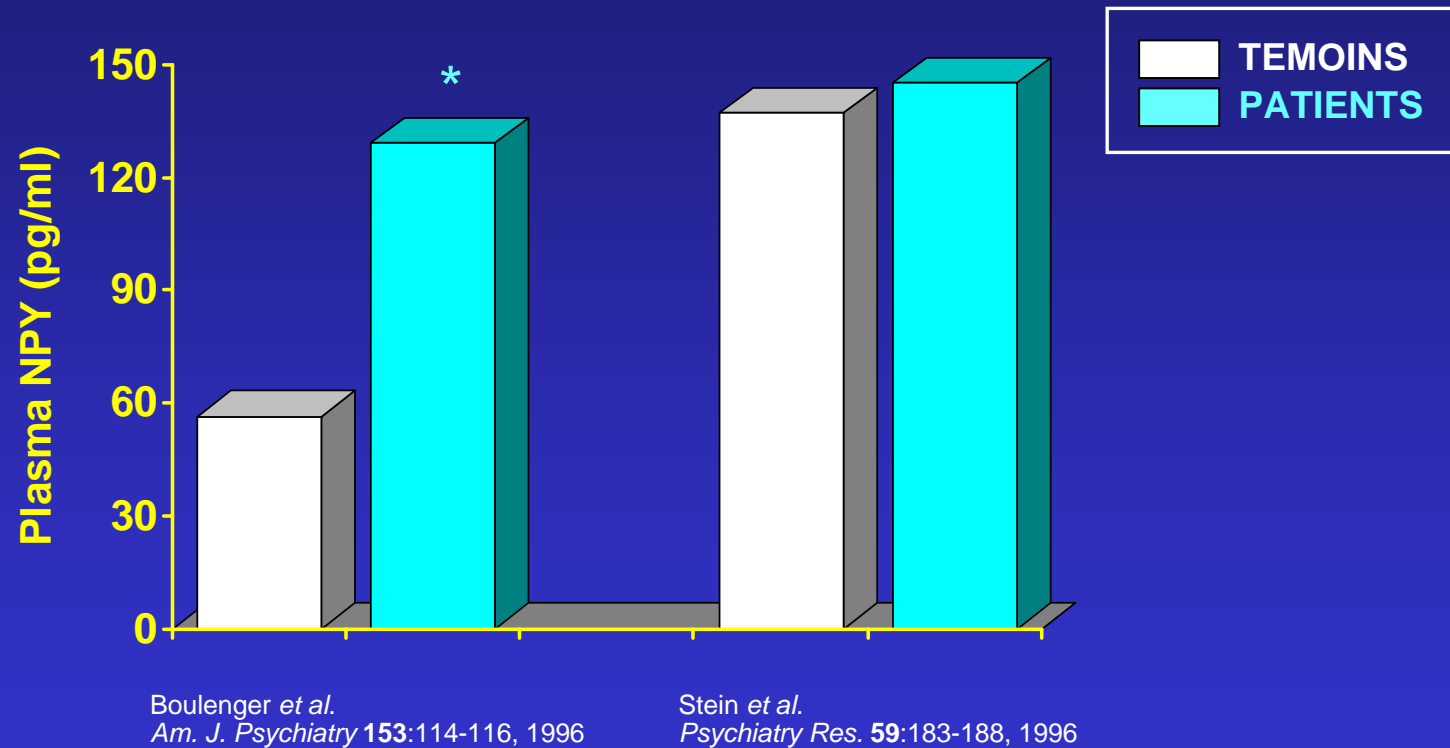
## LIGANDS NPY UTILISES DANS LES ETUDES COMPORTEMENTALES

		Avancement
Agonistes	NPY	
Antagonistes	LY-357897	Préclinique
	SR-120819A	Préclinique
	BIBP-3226	Préclinique

# EFFETS DE TROIS LIGANDS NPY DANS LES MODELES ANIMAUX D'ANXIETE/STRESS



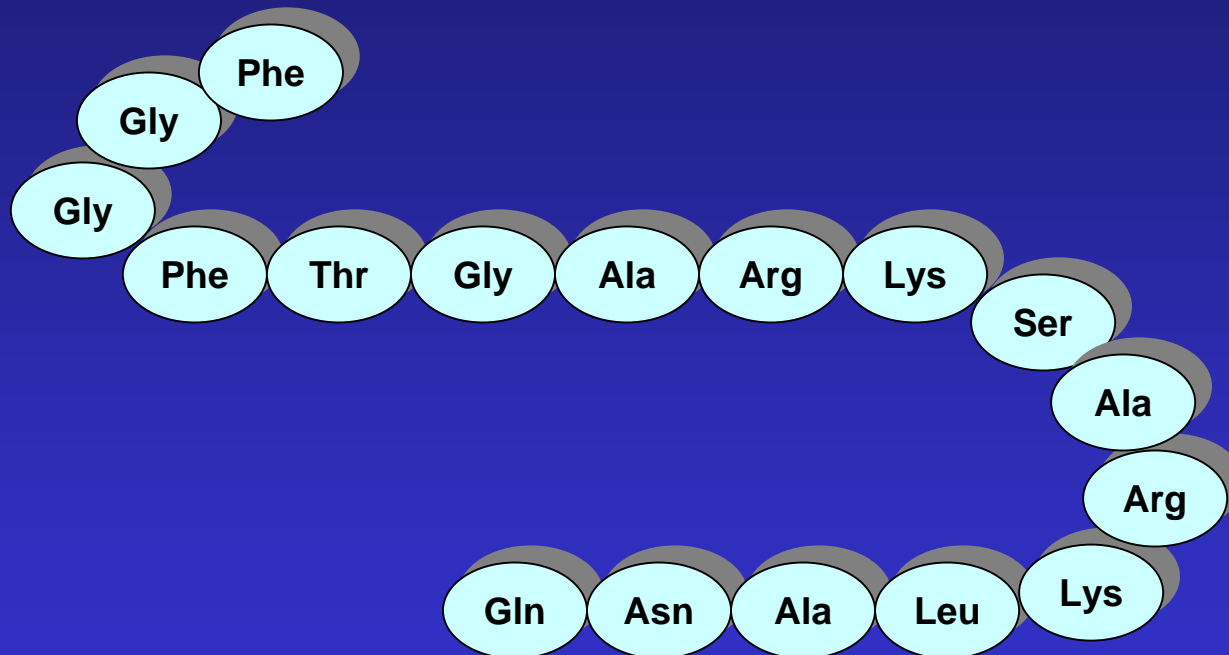
## CONCENTRATION PLASMATIQUE DE NPY CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLE PANIQUE



## ETAT ACTUEL ET PERSPECTIVES

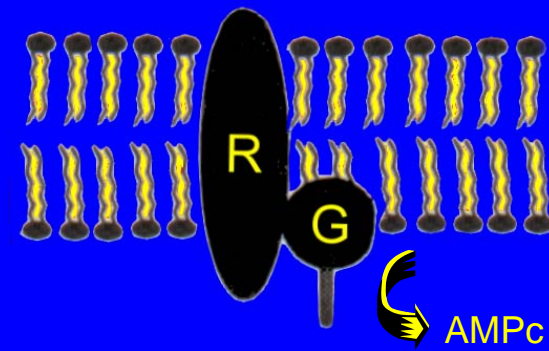
- ◆ **Activité anxiolytique des agonistes  $Y_1$  chez l'animal**
- ◆ **Implication limitée des récepteurs  $Y_2$  dans les phénomènes de stress et d'anxiété**
- ◆ **Développement de molécules non-peptidiques**

# ORPHANIN FQ

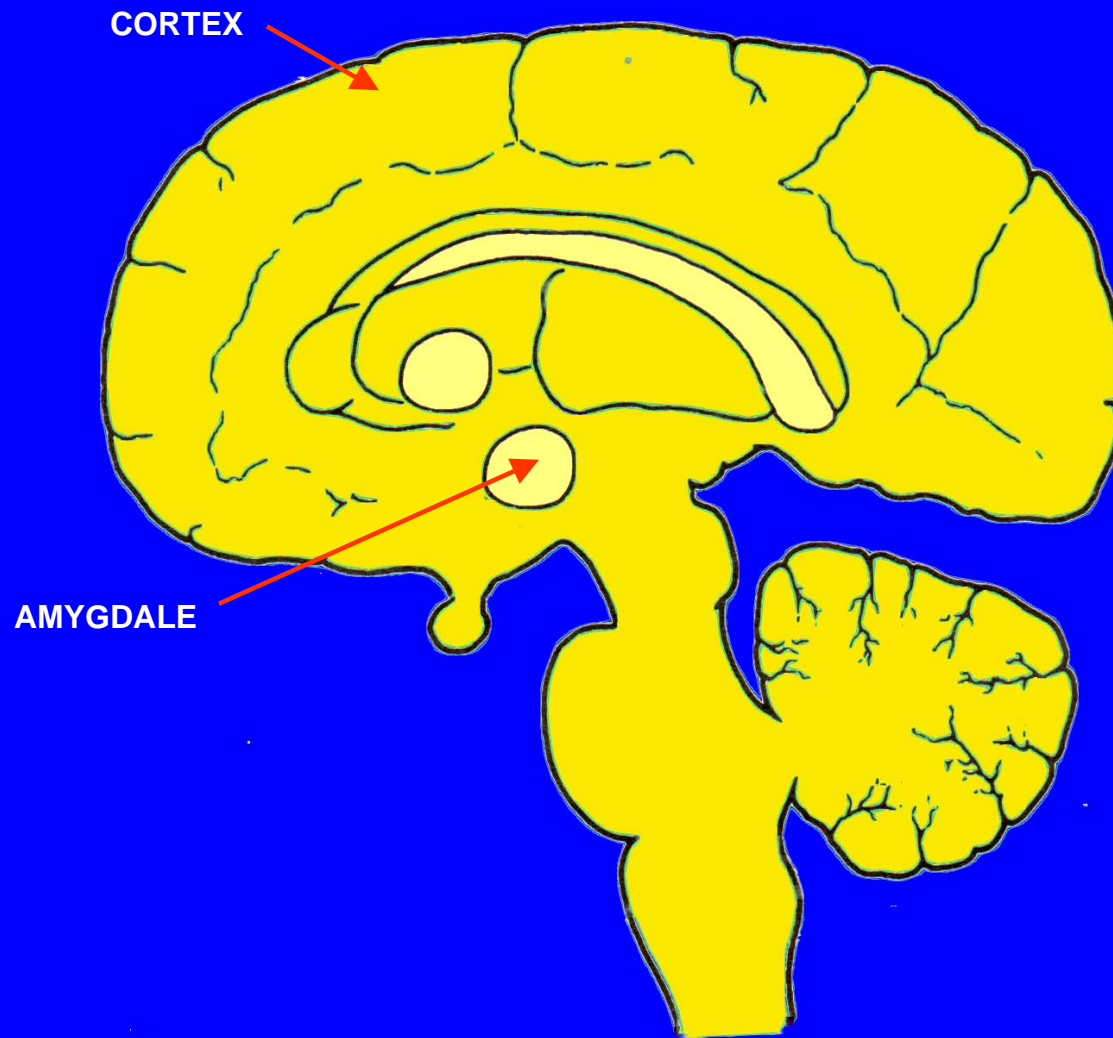


# RECEPTEURS OFQ

ORL<sub>1</sub>

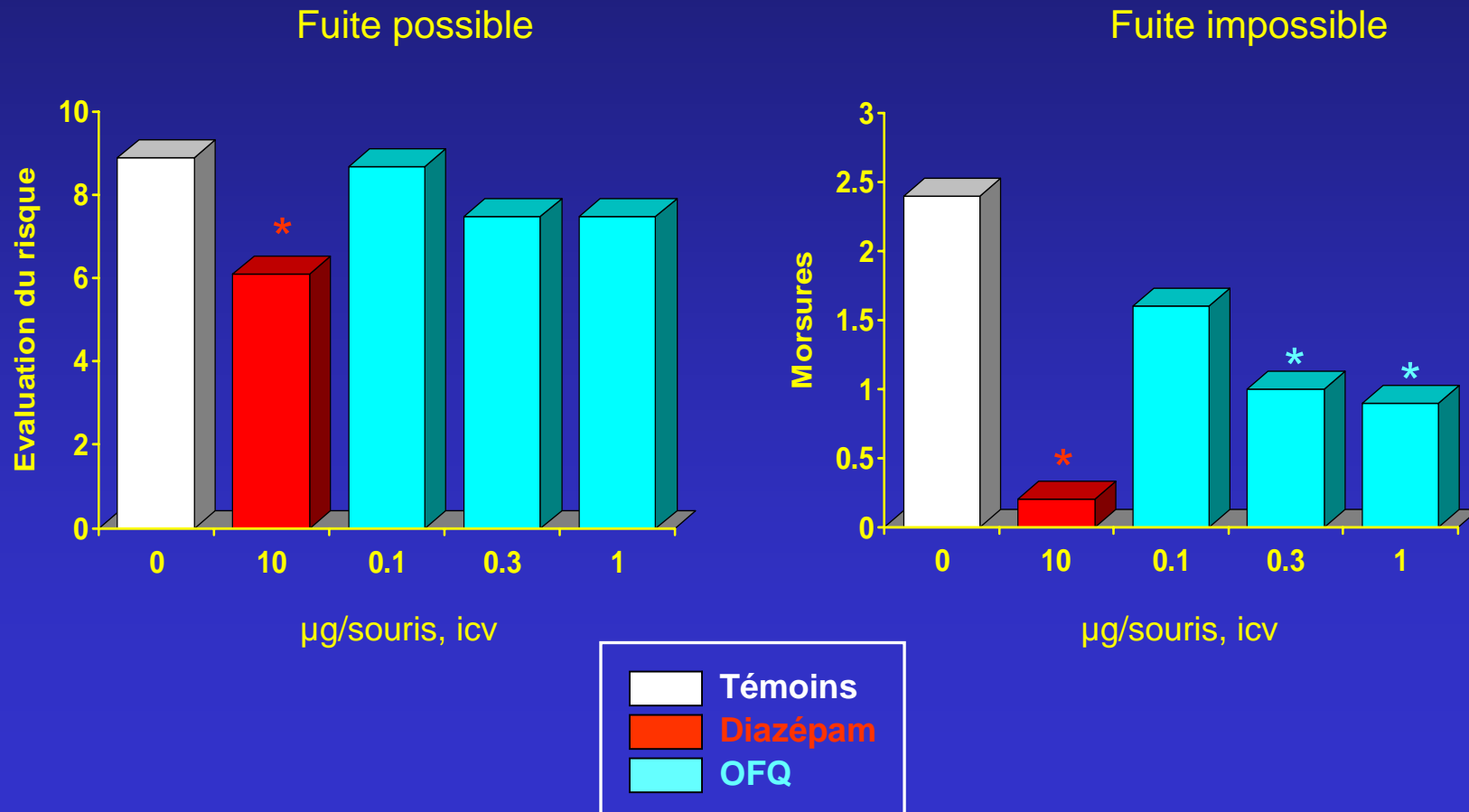


## PRINCIPALES LOCALISATIONS DES RECEPTEURS OFQ AU NIVEAU CENTRAL





# EFFETS DE L'OFQ CHEZ LA SOURIS CONFRONTEE A UN RAT



## ETAT ACTUEL ET PERSPECTIVES

- ◆ Implication de l'OFQ dans la régulation des phénomènes de stress chez l'animal
- ◆ Développement de ligands sélectifs du récepteur OFQ

## CONCLUSION

☎ L'implication de la CCK, du CRF, des TK, du NPY et de l'OFQ dans la régulation des réponses liées au stress est démontrée chez l'animal et chez l'homme

☎ Disponibilité de ligands sélectifs pour les récepteurs de la CCK, du CRF et des TK

☎ Absence d'études cliniques convaincantes

☎ Incertitude concernant les effets secondaires indésirables de la modulation des neuropeptides