

Paris, France / Irvine, Californie -USA, le 07 juillet 2016

## Information presse

### Peut-on éliminer les effets indésirables des antipsychotiques?

Depuis leur développement dans les années 50, les antipsychotiques ont été largement utilisés pour le traitement des psychoses et des maladies neuropsychiatriques comme la schizophrénie. Des effets secondaires, tels que l'apparition de mouvements involontaires et de tremblements (parkinsonisme) handicapent les patients traités. L'équipe d'Emiliana Borrelli, directrice de recherche Inserm, à l'Unité mixte de recherche Inserm/Université de Californie, a découvert chez la souris le mécanisme cellulaire par lequel les antipsychotiques provoquent le parkinsonisme.

Ces résultats sont publiés dans la revue *Neuron* le 6 juillet 2016.

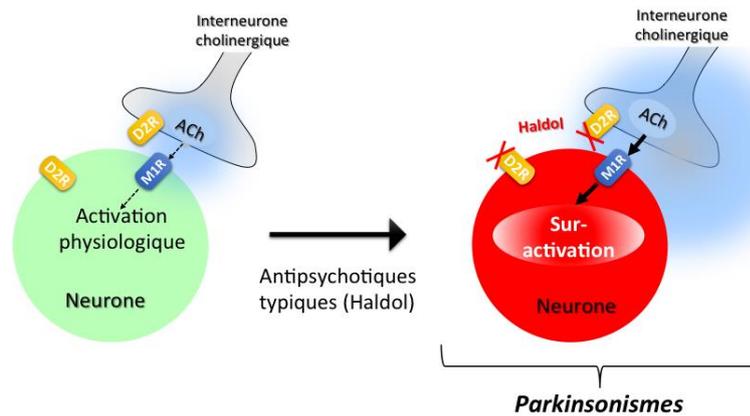


Emiliana Borrelli, directrice de recherche Inserm  
© Daniel A. Anderson/UCI

Le parkinsonisme est une atteinte des muscles qui ne réagissent plus aux stimuli extérieurs et deviennent rigides. Il s'agit d'un effet secondaire rencontré chez une large majorité de patients traités à l'aide d'antipsychotiques, molécules prescrites dans le cas de troubles psychiatriques. Les chercheurs de l'Unité 904 "Contrôle épigénétique de la plasticité neuronale" (Inserm/Université de Californie) à Irvine (Californie, USA) se sont interrogés sur l'origine de cet effet secondaire et sur la possibilité de bloquer cet effet tout en maintenant l'efficacité du traitement.

Dans cette étude, les chercheurs montrent chez la souris, que les effets secondaires des antipsychotiques seraient dus au blocage du récepteur D<sub>2</sub> de la dopamine dans des types de neurones spécialisés du striatum appelés interneurons.

Le contrôle de la motricité repose sur un équilibre entre plusieurs neurotransmetteurs dont la dopamine et l'acétylcholine. Les chercheurs ont constaté *in vivo*, que le blocage du récepteur D<sub>2</sub> (D2R), augmente de manière trop importante les signaux transmis par le neurotransmetteur acétylcholine sur les neurones voisins (voir schéma ci-dessous). Ce déséquilibre, lié à l'afflux d'acétylcholine (ACh; en bleue), entraîne des dysfonctionnements moteurs chez le rongeur (catalepsie), qui correspondent au parkinsonisme chez l'humain.



Mécanisme moléculaire induit par les antipsychotiques  
© Emiliana Borrelli, Inserm

Chez des souris génétiquement modifiées dépourvues de récepteurs  $D_2$ , l'équipe de recherche a découvert que l'absence de ces récepteurs dans certaines cellules nerveuses (interneurones cholinergiques) empêche la catalepsie conséquente aux traitements par les antipsychotiques.

Ces résultats ouvrent la voie au développement de nouvelles approches ciblées pour la conception de nouveaux antipsychotiques sans effets secondaires.

*"Ces observations clarifient le mécanisme jusque-là inconnu du déclenchement des effets secondaires moteurs des antipsychotiques. Elles permettront d'aider le développement futur de médicaments dépourvus d'effets secondaires"* explique Emiliana Borrelli, directrice de recherche Inserm à l'université de Californie.

D'autre part, *"ils génèrent également des informations importantes pour les thérapies combinées, c'est-à-dire l'utilisation de médicaments qui bloquent non seulement le récepteur  $D_2$  mais également les récepteurs à l'acétylcholine, qui pourraient être utilisées pour améliorer la vie des patients traités aux antipsychotiques"*.

## Sources

### Parkinsonism Driven by Antipsychotics Originates from Dopaminergic Control of Striatal Cholinergic Interneurons

Geetika Kharkwal,<sup>1,5</sup> Karen Brami-Cherrier,<sup>1,5</sup> José E. Lizardi-Ortiz,<sup>2</sup> Alexandra B. Nelson,<sup>3,4</sup> Maria Ramos,<sup>1</sup> Daniel Del Barrio,<sup>1</sup> David Sulzer,<sup>2</sup> Anatol C. Kreitzer,<sup>3</sup> and Emiliana Borrelli<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology & Molecular Genetics, U904 INSERM/UCI, University of California, Irvine, Irvine, CA 92697, USA

<sup>2</sup>Departments of Neurology and Pharmacology, Columbia University, New York, NY 10032, USA

<sup>3</sup>The Gladstone Institutes, San Francisco, CA 94158, USA

<sup>4</sup>Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94158, USA

<sup>5</sup>Co-first author

Cette étude a reçu le soutien de l'Inserm et du NIH.

**Neuron, 6 juillet 2016**

DOI: 10.1016/

## Contact chercheur

**Emiliana Borrelli**

**Directrice de recherche Inserm**

Unité 904 "Contrôle épigénétique de la plasticité neuronale" (Inserm/Université de Californie)

+1 949 824 3875

[borrelli@uci.edu](mailto:borrelli@uci.edu)

**ATTENTION** : décalage horaire de 9h.

Nous recommandons de prendre un rendez-vous téléphonique.

Lorsqu'il est 19h à Paris, il est 9h du matin à Irvine.

## Contact presse

**Inserm - Juliette Hardy**

+33 1 44 23 60 98

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

**Université de Californie – Tom Vasich**

[tmvasich@uci.edu](mailto:tmvasich@uci.edu)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)