

Université de Montréal

# L'effet de la quétiapine sur le phénomène de récompense.

par

Stéphanie Lapointe

Département de psychiatrie,  
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.  
en Sciences biomédicales  
option Sciences psychiatriques

avril, 2007

© Stéphanie Lapointe, 2007



W

4

US8

2007

v.141

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

L'effet de la quétiapine sur le phénomène de récompense.

présentée par :

Stéphanie Lapointe

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Gabriella Gobbi, président-rapporteur  
Pierre-Paul Rompré, directeur de recherche  
Sandra Boye, membre du jury

## Résumé

La quétiapine est un médicament antipsychotique qui affiche un profil pharmacologique similaire à celui des antipsychotiques dits "atypiques". Elle se lie faiblement aux récepteurs à dopamine de type D2 alors qu'elle interagit fortement avec les récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>2a</sub>, des récepteurs qui moduleraient le phénomène de récompense. Ce profil pharmacologique laisse supposer que la quétiapine, contrairement aux médicaments typiques, inhibe faiblement le fonctionnement des circuits neuronaux qui contrôlent la récompense. Cette expérience avait pour objectif de tester cette hypothèse en évaluant l'effet de différentes doses de quétiapine (0, 5, 10, et 20 mg/kg s.c.) sur la récompense induite par la stimulation électrique du faisceau médian prosencéphalique (FMP). Ensuite, nous avons évalué l'effet de la quétiapine (20 mg/kg s.c.) sur l'augmentation de la récompense induite par la cocaïne (4 mg/kg i.p.). À l'aide de rats Sprague-Dawley porteurs d'une électrode de stimulation dans le FMP, nous avons mesuré l'intensité de la stimulation requise pour induire la réponse opérante (seuil de récompense), avant et après le traitement i) à la quétiapine ou son solvant et ii) à la quétiapine + cocaïne ou leurs solvants. Les résultats sont en accord avec le profil pharmacologique de la quétiapine. En effet, la quétiapine atténue faiblement (20%), mais significativement la récompense, un effet qui atteint son maximum à la plus faible dose (pas de différence entre 5, 10 et 20 mg/kg). Elle a également atténué l'effet amplificateur de la cocaïne sur la récompense. Ces résultats prédisent que la quétiapine serait peu enclin à induire de la dysphorie ce qui pourrait expliquer son efficacité à réduire la consommation de substances psychoactives chez la population schizophrène.

**Mots clés :** quétiapine, cocaïne, dopamine, récompense, auto-stimulation intracérébrale, rat

## **Abstract**

Quetiapine, as some other atypical antipsychotic drugs, displays a high/low affinity for serotonin 5-HT<sub>2a</sub> receptors and dopamine D<sub>2</sub> receptors. According to this pharmacodynamic profile, it is suggested that quetiapine is less likely to interfere with the reward-relevant signal than typical antipsychotic drugs. The present study was thus aimed at determining i) the effectiveness of quetiapine (0, 5, 10, 20 mg/kg s.c.) at attenuating brain stimulation reward (BSR) and ii) the effect of quetiapine (20 mg/kg s.c.) on the potentiation of BSR by cocaine (4 mg/kg i.p.). Experiments were performed on Sprague-Dawley rats trained to produce an operant response to obtain short trains (0.5 sec) of cathodal stimulation delivered to the lateral hypothalamus (LH). Changes in reward threshold were inferred from rate-frequency functions determined before and after i) quetiapine or its vehicle and ii) quetiapine + cocaine or their vehicles. Quetiapine alone increased weakly reward threshold (20%) induced by electrical stimulation of the medial forebrain bundle (MFB), a maximal effect reached at the lowest dose (no difference between 5, 10, 20 mg/kg). Cocaine (4mg/kg) alone reduced reward threshold induced by electrical stimulation of MFB by 20%, and this potentiation of reward was completely attenuated by quetiapine (20 mg/kg). These results are consistent with its low affinity for dopamine D<sub>2</sub> receptors. Such a weak attenuation suggests that quetiapine is less likely to induce dysphoric-like effects; this effect may account for its effectiveness in reducing substance abuse.

**Keywords** : quetiapine, cocaine, dopamine reward, brain stimulation reward, rat

## Résumé de vulgarisation

La voie dopaminergique mésocorticolimbique est impliquée dans le phénomène d'attribution de récompense (Wise, 1978) et de motivation (Berridge & Robinson, 1998; Berridge & coll., 1999) aux stimuli internes et externes. Il est proposé qu'une altération de la neurotransmission au niveau de cette voie serait responsable de certaines anomalies telles que les symptômes psychotiques et l'attribution de récompense erronée perçue chez les patients atteints par exemple de schizophrénie (Kapur, 2003, 2004). Un grand nombre de données empiriques obtenues à ce jour, permettent de croire que l'efficacité clinique des médicaments antipsychotiques est due à leur capacité à rétablir l'homéostasie fonctionnelle de la neurotransmission mésocorticolimbique. Une hypothèse stipule que les bénéfices cliniques des médicaments antipsychotiques sont dus à leur action antagoniste aux récepteurs à dopamine de type 2 (D2). Cependant, lorsque le fonctionnement des récepteurs D2, qui sont des éléments importants du circuit neuronal de la récompense, est trop inhibé, on observe une anomalie motivationnelle, telle de la dysphorie. La dysphorie peut être un effet néfaste important des antipsychotiques, puisqu'il serait responsable de la non-adhérence au traitement (Gerlach & Larsen, 1999; Kapur & Mamo, 2003), et possiblement de l'usage abusif des drogues psychotropes (Voruganti & Awad, 2004); cet effet néfaste est relativement important puisque le trouble de consommation de drogues toucherait de 40 à 70% de la population schizophrénique (Ziedonis & coll., 2005). La quétiapine est un médicament antipsychotique qui affiche un profil pharmacologique similaire à celui des antipsychotiques dits "atypiques". Elle se lie faiblement aux récepteurs à dopamine D2, et interagit fortement avec les récepteurs à la sérotonine de type 2a (5-HT<sub>2a</sub>). Ce profil pharmacologique laisse supposer que la quétiapine, contrairement aux médicaments typiques, inhibe faiblement le fonctionnement des circuits neuronaux

impliqués dans le phénomène de récompense. Selon cette hypothèse, la quétiapine devrait rétablir la transmission normale du circuit de la récompense tout en évitant l'induction de la dysphorie. Par conséquent, on devrait s'attendre à ce que la quétiapine inciterait moins les patients à consommer des drogues.

Le projet de recherche présenté dans ce mémoire avait pour objectif d'étudier l'impact de la quétiapine sur la récompense induite par l'activation directe des circuits neuronaux du faisceau médian prosenchéphalique, et sur l'amplification de cet effet de récompense par la cocaïne. Les résultats obtenus présentent une introduction à la compréhension des récentes données cliniques qui montrent que les personnes atteintes de schizophrénie, dont la médication est changée pour la quétiapine, réduisent leur consommation de drogues et ressentent moins le besoin d'en consommer (Weisman, 2003; Potvin & coll., 2004; Sattar & coll., 2004; Brown & coll., 2002, 2003; Potvin & coll., 2006). Ce projet s'inscrit dans un objectif plus large et à plus long terme qui vise à développer de nouveaux outils thérapeutiques pour le traitement de la toxicomanie chez les patients atteints de troubles mentaux majeurs.

# **Table des matières**

<b>Identification du jury</b>	<b>ii</b>
<b>Résumé</b>	<b>iii</b>
<b>Résumé en anglais</b>	<b>iv</b>
<b>Résumé de vulgarisation</b>	<b>v</b>
<b>Table des matières</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>x</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>xii</b>
<b>Remerciements</b>	<b>xvi</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Symptômes et diagnostic	3
1.2 Aspects neurobiologiques	4
1.2.1 Neurotransmetteurs classiques	6
1.2.1.1 Système de régulation de la neurotransmission	7
1.2.1.2 Voies et récepteurs des neurotransmetteurs classiques	10
1.2.1.2.1 Voies dopaminergiques centrales	10
1.2.1.2.1.1 Récepteurs à dopamine	13
1.2.1.2.2 Voies sérotoninergiques centrales	14
1.2.1.2.2.1 Récepteurs sérotoninergiques	15
1.2.1.2.3 Voies glutamatergiques et GABAergiques	22
1.2.1.2.3.1 Récepteurs glutamatergiques et GABAergiques	23
1.2.1.2.4 Les autres neurotransmetteurs	24
1.3 Hypothèses étiologiques	25
1.3.1 Hypothèse dopaminergique	28
1.3.2 Hypothèse sérotoninergique	33
1.3.3 Hypothèse de la constante de dissociation	39
1.3.4 Hypothèse glutamatergique et GABAergique	40
1.3.5 Hypothèse génétique et environnementale	41

1.4 Co-morbidité: les troubles de consommation de substances chez les patients schizophrènes	43
1.4.1 Prévalence	43
1.4.2 Hypothèses	44
1.4.2.1 Modèle de facteurs communs	45
1.4.2.2 Modèle d'abus de substance secondaire	46
1.4.2.2.1 Hypothèse de l'automédication	46
1.4.2.2.1.1 Le choix de drogue	50
1.4.2.2.2 Hypothèse de la vulnérabilité biologique et l'hypersensibilité	52
1.4.2.3 Modèle psychiatrique secondaire	54
1.4.3 Quétiapine	56
1.4.3.1 Antipsychotiques atypiques: solution thérapeutique	60
<b>2. Modèle animal</b>	<b>63</b>
2.1 Anatomie	65
2.2 Substrat nerveux de la récompense induite par la stimulation électrique du faisceau médian prosencéphalique	66
2.2.1 Études pharmacologiques - modulation dopaminergique	67
2.3 Pertinence du modèle d'autostimulation intracérébrale	68
2.4 Mesure de la récompense induite par l'ASI: le paradigme du déplacement de la courbe	70
2.5 Présentation des hypothèses	71
<b>3. Article soumis à l'European Journal of Pharmacology</b>	<b>73</b>
<b>4. Conclusion</b>	<b>93</b>
4.1 Implication sérotoninergique sur le phénomène de récompense	94
4.2 La caractérisation des effets de la quétiapine (0, 5, 10, 20 mg/kg s.c.) sur le phénomène de récompense induit par stimulation électrique du FMP chez le rat	98
4.3 La caractérisation des effets de la quétiapine (20 mg/kg s.c.) sur le phénomène de récompense induit par la cocaïne (4 mg/kg i.p.) et par la stimulation électrique	

du FMP chez le rat	104
4.3.1 Hypothèses pharmacodynamiques de l'avantage de la quétiapine	111
<b>5. Sources documentaires</b>	<b>116</b>

**Liste des tableaux**

Tableau I : Grille de critères diagnostic de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR	4
Tableau II : Les récepteurs des neurotransmetteurs classiques, leurs propriétés et leurs localisations	23
Tableau III : Les antipsychotiques typiques	27
Tableau IV : Les antipsychotiques atypiques et leur profil pharmacodynamique	34
Tableau V : Le profil pharmacologique de la quétiapine, la clozapine et l'halopéridol chez le cerveau du rat et de l'humain	57

**Liste des figures**

Figure A : Les composantes du neurone classique	5
Figure B : Les voies dopaminergiques centrales	11
Figure C : Les voies sérotoninergiques centrales	15
Figure 1 : Group mean of reward threshold and maximal rate measured following different doses of quetiapine and vehicle	91
Figure 2 : Group mean of reward threshold and maximal rate measured in different groups following 20 mg/kg of quetiapine alone, 4 mg/kg of cocaine alone, quetiapine and cocaine and vehicle alone	92

## Liste des abréviations

Alpha-1 : récepteur adrénergique de type 1

Alpha-2 : récepteur adrénergique de type 2

ANOVA : analyse de variance

AM : *Ante Meridiem*

AMPA : récepteur glutamatergique à  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

AMPc : adénosime monophosphate cyclique

ASI : autostimulation intracérébrale

ATV : aire tegmentaire ventrale

BSR : brain stimulation reward

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

C : cocaïne

Ca<sup>2+</sup> : ion calcium

CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CGI : Clinical Global Impressions

Cl<sup>-</sup> : ion chlorure

COMT : catéchol-O-méthyl-transférase

CPF : cortex préfrontal

CP93129 : 3-(1,2,5,6-tétrahydro-4-pyridyl)pyrrolo[3,2-b]pyrid-5-one

coll. : collaborateurs

DAG : diacylglycérol

DOI : (+/-)-1-(2,5-diméthoxy-4-iodophényl)-2-aminopropane

DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4<sup>th</sup> Edition-Text  
Revision

D1 : récepteur à dopamine de type 1

D2 : récepteur à dopamine de type 2

D3 : récepteur à dopamine de type 3

D4 : récepteur à dopamine de type 4

D5 : récepteur à dopamine de type 5

FMP : faisceau médian prosencéphalique  
 GABA : acide gamma-aminobutyrique  
 GABAa : récepteur à acide gamma-aminobutyrique de type a  
 GABAb : récepteur à acide gamma-aminobutyrique de type b  
 GAT-1 : transporteur GABA de type 1  
 GAT-2 : transporteur GABA de type 2  
 GR127935 : N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpiperazin-1-yl) phényl] 2'-méthyl-4'-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl) biphényl-4-carboxamide  
 GR55562 : 3-[3-(diméthylamino)propyl]-4-hydroxy-N-[4-(4-pyridinyl)phényl]benzamide  
 HL : hypothalamus latéral  
 Hz : hertz  
 H1 : récepteur à histamine de type 1  
 Iono. : récepteur ionotrope  
 ISRS : inhibiteur sélectif de re-capture de la sérotonine  
 IP<sub>3</sub> : inositol triphosphate  
 K<sup>+</sup> : ion potassium  
 KAINATE : récepteur glutamatergique à 2-carboxy-3-carboxyméthyl-4-isopropényl-pyrrolidine  
 L-DOPA : isomère lévogyre de la 3,4-dihydroxyphénylalanine (levodopa)  
 LY 53,857 : 6-méthyl-1-(1-méthyléthyl)-ergoline-8β-carboxylique acide 2-hydroxy-1-méthylpropyl ester  
 M : récepteur cholinergique muscarinique  
 mA : microampère  
 MAOa : monoamine oxydase de type a  
 MAOb : monoamine oxydase de type b  
 mCPBG : m-chlorophénylbiguanide  
 mCPP : m-chlorophénylpiperazine  
 MDL 100151 : (+/-)alpha-(2,3-diméthoxyphényl)-1-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-4-piperidine-méthanol  
 MDL 28,133A : 1-(4-fluorophényl)-2-[4-[(4-méthanesulfonamidophényl)carbonyl]-1-piperidinyl-éthanone HCl)

MDL 73,147EF : 1H-indole-3-carboxylique acide-trans-octahydro-3-oxo-2,6- méthano-2H-quinolizin-8-yl-ester méthanesulphonate

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-methamphétamine

MFB : medial forebrain bundle

mGLUR1 à R7 : récepteurs métabotropiques à glutamate de type R1 à R7

Métabo. : récepteur métabotrope

M100907 : R-(+)-alpha-(2,3-diméthoxyphényl)-1-[2-(4-fluorophényléthyl)]-4-piperidine - méthanol

M50 : half-maximal of responding

Na<sup>+</sup> : ion sodium

N. accumbens : nucleus accumbens

NMDA : récepteur glutamatergique à l'acide N-méthyl-D-aspartique

O<sub>2</sub> : oxygène

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PM : *Post Meridiem*

p-MPPF : 4-(2'-méthoxy)-phényl-1-[2'-(N-2"-pyridinyl)-p-fluorobenzamido-]éthyl-piperazine

p-MPPI : 4-(2'-méthoxy)-phényl-1-[2'-(N-2"-pyridinyl)-p-iodobenzamido]éthyl-piperazine

Q : quetiapine

RU 24969 : 5-méthoxy-3-(1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyl)-1H-indole

SANS : Scale for Assessment of Negative Symptom

SB206553 : 5-méthyl-1-(3-pyridylcarbamoyle)-1,2,3,5-tétrahydropyrrolo[2,3-f]indole

SCH-23390 : (R)-(+)-7-Chloro-8-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépine

SEM : standard error of the mean

SEP : syndrome extra-pyramidaux

SKF-38393 : (+/-)-1-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-(1H)-3-benzazépine-7,8-diol hydrobromide

V : véhicule

WAY 100,635 : N-(2-(4-(2-méthoxyphényl)-1-piperazinyl)éthyl)-N-2-pyridinyl-cyclohexane carboxamide

2-méthyl-5-HT : 2-méthyl-5- hydroxytryptamine

5-HT : 5- hydroxytryptamine (sérotonine)  
5-HT1 : récepteurs à sérotonine de la famille 1  
5-HT2 : récepteurs à sérotonine de la famille 2  
5-HT3 : récepteurs à sérotonine de la famille 3  
5-HT4 : récepteurs à sérotonine de la famille 4  
5-HT5 : récepteurs à sérotonine de la famille 5  
5-HT6 : récepteurs à sérotonine de la famille 6  
5-HT7 : récepteurs à sérotonine de la famille 7  
5-HT1a : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type a  
5-HT1b : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type b  
5-HT1c : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type c  
5-HT1d : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type d  
5-HT1d $\beta$  : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type d $\beta$   
5-HT1e : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type e  
5-HT1f : récepteur à sérotonine de la famille 1 et du sous-type f  
5-HT2a : récepteur à sérotonine de la famille 2 et du sous-type a  
5-HT2b : récepteur à sérotonine de la famille 2 et du sous-type b  
5-HT2c : récepteur à sérotonine de la famille 2 et du sous-type c  
5,7-DHT : 5,7- hydroxytryptamine  
6-OHDA : 6-hydroxydopamine  
8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline

## **Remerciements**

La réussite de ce projet n'aurait pas été possible si Alex, ma famille, mes amies, mon directeur de recherche ainsi que toute l'équipe du Centre de recherche Fernand-Seguin n'avaient pas été si dévoués et présents.

J'aimerais remercier Dr. Rompré pour m'avoir fait confiance, Claude Bouchard qui m'a transmis ses talents de chirurgien et Diane Roussin qui était disponible à tous instants. Un généreux remerciement à Marie-Christine pour son aide de dernière minute. Et puis finalement, une pensée particulière à mon inséparable partenaire de laboratoire, Marie-Claude, qui, sans son aide et sa présence, le temps aurait été bien long!

## **1. Introduction**

Lorsqu'on parle de maladies mentales graves, la schizophrénie est souvent la première qui nous vient à l'esprit. Il est toutefois peu probable que cette association soit due à son taux de prévalence, puisqu'il est relativement faible comparé à plusieurs autres maladies (moins de 1%); il serait plutôt attribuable à sa sémiologie singulière. En effet, la schizophrénie se caractérise principalement par des idées délirantes, des hallucinations auditives, parfois visuelles, et/ou des réactions émotives inappropriées. Cette maladie est toutefois complexe et ne doit pas être réduite à des symptômes trop souvent mis en exergue par les médias, qui la présentent de façon caricaturale.

L'objectif principal de cette étude était d'élaborer un protocole de recherche nous permettant d'approfondir chez l'animal les récentes observations cliniques : la quétiapine, un antipsychotique atypique, diminuerait l'intensité des troubles de consommation chez les schizophrènes.

Afin de respecter cet objectif, le projet discuté, ici, portera sur l'utilisation d'un modèle animal du phénomène de récompense, l'autostimulation intracérébrale, pour caractériser les effets de la quétiapine sur ce phénomène en absence et en présence d'une drogue d'abus, soit la cocaïne. Conséquemment, le projet proposé ne tente pas et n'a pas la prétention d'améliorer les connaissances scientifiques sur le phénomène de récompense en soi. Afin de rendre justice à la problématique clinique, l'accent du projet, ici présenté, ne portera pas sur la revue littéraire concernant la technique d'autostimulation intracérébrale, ni sur la circuiterie neuronale impliquée dans le phénomène d'autostimulation intracérébrale.

## 1.1 Symptômes et diagnostic

(cf. : American Psychiatric Association, 2000 )

La schizophrénie se déclare le plus souvent chez les jeunes adultes entre 16 et 25 ans; il existe des cas de schizophrénie tardive qui sont beaucoup plus fréquents chez la femme que chez l'homme (Howard & coll., 1993). Pour pouvoir émettre un diagnostic de schizophrénie, le psychiatre a souvent recours à des critères énoncés dans le « Diagnostic and Statistical Manual », connu sous l'acronyme : DSM. Le DSM est un outil développé par les psychiatres pour uniformiser la terminologie, la classification et les critères de diagnostics des maladies mentales. Le DSM-IV-TR, actuellement utilisé par les cliniciens, est la cinquième révision de l'édition originale parue en 1952. La schizophrénie est une maladie psychotique chronique et débilitante. Selon le DSM, le terme psychotique est utilisé pour définir une maladie présentant majoritairement des signes d'illusions et d'hallucinations. La schizophrénie affecte la pensée (pensées désordonnées, délires, alogie et hallucinations), la perception et l'expression de la réalité (pensées illogiques et autistiques), les émotions (dépression, apathie, dysphorie, affect plat), le comportement (bizarrerie et actions stéréotypées), la cognition (mémoire, attention, organisation et planification) et la sociabilité (relations interpersonnelles). Ces symptômes ont été divisés en trois catégories : les symptômes positifs (symptômes de nature psychotique), les symptômes négatifs (symptômes de nature affective) et les symptômes sociaux (voir Tableau I, page 4). Le DSM offre une grille de critères pour aider le clinicien à poser un diagnostic. Selon ce guide, le diagnostic de schizophrénie s'applique lorsqu'un patient présente pendant 6 mois des signes précurseurs, pendant 1 mois deux symptômes négatifs ou positifs et depuis un certain temps de troubles sociaux significatifs (voir Tableau I, page 4).

Tableau I : Grille de critères de diagnostic de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR

	<b>Signes précurseurs</b>	<b>Symptômes positifs</b>	<b>Symptômes négatifs</b>	<b>Troubles sociaux</b>
<b>Définition</b>	Signes atténués de symptômes négatifs ou/et positifs	Délires, hallucinations, langage et pensées désorganisées, comportement bizarre	Dysphorie, apathie, affect plat et pauvreté du langage	Isolement social au travail, à l'école, avec les relations interpersonnelles, auto-négligence
<b>Nature et nombre de symptômes</b>	Symptômes négatifs seulement ou 2 symptômes positifs ou plus	Au moins 2 symptômes, peu importe la nature		1 symptôme ou plus
<b>Durée des symptômes</b>	Présents depuis 6 mois	Présents depuis un mois		Présents depuis un certain temps

## 1.2 Aspects neurobiologiques de la schizophrénie

(cf. : Feldman RS & coll., 1997)

Avant d'aborder les hypothèses étiologiques de la schizophrénie et les mécanismes d'action des médicaments, nous ferons une brève description des circuits neuronaux et de leurs neurotransmetteurs qui sont possiblement impliqués dans l'expression des symptômes psychotiques.

Le neurone est l'élément principal du fonctionnement du système nerveux; il est constitué de 4 composantes : 1) les dendrites, 2) le corps cellulaire, 3) l'axone et 4) les terminaisons nerveuses ou axonales (voir Figure A, page 5).

Figure A : Les composantes du neurone classique

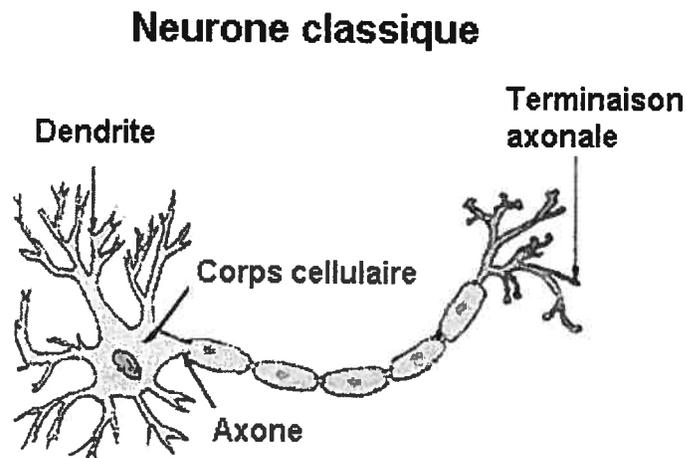


Image modifiée (<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Neuron.jpg>)

Les propriétés biophysiques du neurone lui permettent de générer un signal électrique qui se propage le long de l'axone jusqu'aux terminaisons axonales. Ce signal électrique induit des changements de nature électrochimique qui résultent en la relâche d'une molécule appelée neurotransmetteur. Le neurotransmetteur est relâché dans la jonction qui le lie aux composantes (i.e. dendrites, terminaisons axonales) d'un second neurone; cette jonction est appelée synapse. Dans la synapse, le neurotransmetteur se lie à des protéines localisées à la surface de la membrane du second neurone (récepteurs situés sur la membrane post-synaptique). Il existe plusieurs types de synapse, tous nommées en fonction des deux composantes pré et post-synaptiques qui interagissent ensemble. Les plus communes sont : les synapses axo-dendritiques, axo-somatiques et axo-axoniques.

Les neurotransmetteurs identifiés à ce jour se divisent en deux classes, les classiques et les non-classiques. Ils sont classifiés selon la nature chimique de la molécule qui en constitue le précurseur. Les neurotransmetteurs « classiques » sont groupés en trois sous-

catégories : 1) les monoamines, 2) les acides aminés et 3) l'acétylcholine. Les neurotransmetteurs dits « non-classiques » sont par exemple les neuropeptides, les lipides et les gaz.

### **1.2.1 Neurotransmetteurs classiques**

La dopamine, la norépinephrine, et l'épinephrine sont des catécholamines; avec la sérotonine, ils constituent une plus grande classe appelée les monoamines. La famille des acides aminés est composée de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et du glutamate. L'acétylcholine n'est pas une catégorie en soit, mais un neurotransmetteur dit « classique », qui n'est pas le produit d'une monoamine ou d'un acide aminé. Les neurotransmetteurs sont le produit d'une série de modifications enzymatiques. Les catécholamines, par exemple, résultent de la transformation de la tyrosine alors que la sérotonine est le produit de la transformation du tryptophane. La glutamine est à l'origine du glutamate et du GABA; le glutamate peut être également transformé en GABA. Finalement, la réaction entre la choline et la coenzyme A acétylique produit l'acétylcholine. Tous ces neurotransmetteurs peuvent être synthétisés dans n'importe laquelle des composantes du neurone. Toutefois cette réaction chimique a lieu principalement, mais pas exclusivement, au niveau de la composante où on retrouve une synapse. Les neurotransmetteurs sont ensuite emmagasinés dans une vésicule qui remplit deux fonctions : maintenir une réserve suffisante de neurotransmetteurs pour assurer la communication synaptique et participer à la relâche du neurotransmetteur. Quand le signal électrique envahit la région pré-synaptique, les vésicules se fusionnent à la membrane et leur contenu est relâché dans la synapse. Le neurotransmetteur se lie alors à des récepteurs sur la membrane post-synaptique, ce qui transforme leur configuration moléculaire et déclenche une cascade de réactions chimiques

intracellulaires. Les récepteurs peuvent être de type métabotrope ou ionotrope. Le premier est une protéine constituée de sept segments trans-membranaires ; une fois liée au neurotransmetteur, elle déclenche une cascade de signalisation intracellulaire spécifique. Les récepteurs ionotropes sont formés d'une série de protéines trans-membranaires, ils forment un pore par lequel les ions peuvent traverser la membrane neuronale. Le changement électrochimique produit par le mouvement ionique constitue la réponse du neurone post-synaptique. La communication ionotropique est plus rapide que la communication métabotrope.

#### **1.2.1.1 Systèmes de régulation de la neurotransmission**

Il existe plusieurs systèmes de régulation de la neurotransmission. Premièrement, on retrouve des protéines au niveau de la membrane pré-synaptique et des cellules gliales qui peuvent se lier aux neurotransmetteurs afin de limiter l'interaction avec les récepteurs membranaires que nous venons de décrire. Parmi celles-ci, on retrouve les protéines de transport ou de re-capture. Les protéines de transport sont présentes principalement au niveau des synapses monoaminergiques, GABAergiques et glutamatergiques. Les monoamines sont majoritairement re-captées par les transporteurs localisés à la surface de la membrane pré-synaptique; il existe des protéines de transport spécifiques pour la dopamine, la norépinephrine et la sérotonine. En réintroduisant le neurotransmetteur dans le neurone pré-synaptique, la protéine de transport limite non seulement la neurotransmission, mais elle permet également le recyclage. En effet, une certaine quantité de neurotransmetteurs se trouve ré-emmagasinée dans les vésicules pour être relâchée à nouveau dans la synapse. Le glutamate et le GABA sont aussi retirés de la synapse par des transporteurs spécifiques qui se retrouvent sur les terminaisons nerveuses du neurone

présynaptique. Ces derniers transporteurs ne sont cependant pas aussi actifs que ceux qui se trouvent sur les astrocytes. Les astrocytes jouent un rôle important dans le métabolisme du système nerveux et le maintien de l'équilibre électrochimique de l'espace extracellulaire. Les astrocytes produisent des transporteurs de re-capture qui, une fois localisés à la surface de la membrane cellulaire, peuvent se lier au glutamate et au GABA (GAT-1 et GAT-2). C'est cette dernière voie qui est préconisée pour réguler la neurotransmission des acides aminés. Deuxièmement, il existe des protéines appelées enzymes de dégradation qui inactivent les neurotransmetteurs. Ces enzymes transforment la molécule de neurotransmission de façon à ce que la nouvelle molécule ne puisse plus se lier aux récepteurs. Les enzymes de dégradation se retrouvent soit dans l'espace extracellulaire, soit dans la membrane pré ou post-synaptique. La dégradation enzymatique est un mécanisme particulièrement important pour la neurotransmission cholinergique. En effet, l'acétylcholinestérase libère la molécule de choline de l'acétylcholine, celle-ci est alors recaptée dans le neurone pré-synaptique pour être réutilisée dans la synthèse du neurotransmetteur. Deux types d'enzyme peuvent inactiver les catécholamines: la catéchol-O-méthyle-transférase (COMT) et les monoamines oxydases (MAO). La COMT est principalement localisée dans l'espace extracellulaire. Les MAO constituent une famille d'isoenzymes, MAOa et MAOb, qui ont un effet préférentiel sur la neurotransmission catécholaminergique (MAOa et b) et sérotoninergique (MAOa). Elles sont localisées principalement sur la membrane extérieure des mitochondries dans le neurone pré-synaptique. Dans le cas du glutamate et du GABA, principalement re-captés par les transporteurs sur les astrocytes, ils sont dégradés à l'intérieur de cette cellule en glutamine. C'est à partir de cette molécule que le neurone peut re-synthétiser du glutamate et du GABA. En résumé, il existe deux mécanismes d'inactivation de la neurotransmission, les

protéines de transport, ou de re-capture, et les enzymes de dégradation. À l'exception de l'acétylcholine, les neurotransmetteurs classiques sont majoritairement re-captés sous leur forme active pour être recyclés ou encore inactivés par la voie enzymatique à l'intérieur du neurone présynaptique ou des astrocytes. L'acétylcholine doit être dégradée dans la synapse afin que le produit métabolique, la choline, soit re-captée et recyclée dans le neurone présynaptique.

Il existe d'autres voies de régulation de la neurotransmission. Premièrement, il y a les autorécepteurs qui sont des protéines localisées sur le neurone présynaptique. Le neurotransmetteur relâché par le neurone présynaptique peut se lier à ces récepteurs et déclencher des réactions chimiques qui, au niveau des terminaisons nerveuses, ont pour conséquence d'atténuer la relâche et la synthèse du neurotransmetteur. Les autorécepteurs localisés sur les corps cellulaires et les dendrites, dits somato-dendritiques, lorsqu'ils se lient aux neurotransmetteurs relâchés par ce même corps cellulaire (ou dendrite) déclenchent une réaction chimique qui a pour conséquence d'atténuer le signal électrique généré par le neurone. Ce sont donc des détecteurs locaux qui agissent comme un mécanisme de rétroaction négatif. Deuxièmement, il existe des neurones de contrôle rétrograde. Ce sont des neurones post-synaptiques qui renvoient un signal aux neurones pré-synaptiques. Le signal qu'ils émettent module positivement ou négativement les neurones cibles. Ces neurones rétrogrades sont généralement GABAergiques et glutamatergiques. Le GABA inhibe l'activité nerveuse alors que le glutamate l'active. Enfin, les cellules gliales régulent le contenu moléculaire de l'espace extracellulaire. On a vu que les astrocytes récupéraient le glutamate et le GABA afin de réguler leur action au niveau de la membrane post-synaptique à l'aide des transporteurs de re-capture. Les cellules gliales maintiennent également l'équilibre ionique de l'espace extracellulaire en

captant par exemple l'excès d'ions potassiques ou calciques. Ensemble, ces mécanismes contribuent au bon fonctionnement de la communication nerveuse. Le dérèglement de ces mécanismes, pourrait être à l'origine d'une altération de la communication nerveuse et par voie de conséquence de certains troubles neurologiques ou mentaux comme par exemple, la schizophrénie. Nous aborderons cette hypothèse dans les lignes qui suivent.

### **1.2.1.2 Voies et récepteurs des neurotransmetteurs classiques**

En 1960, des chercheurs suédois ont développé une technique, l'histofluorescence, qui leur a permis de visualiser les neurones qui synthétisent la dopamine et la sérotonine (voir Carlsson, 1987). Cette méthode a permis à Dahlstroem & Fuxe (1964) de tracer une carte de localisation des corps cellulaires noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Ils ont attribué la lettre A aux noyaux qui contiennent une forte densité de neurones noradrénergiques (A1 à A7) et dopaminergiques (A8 à A15) et la lettre B à ceux qui contiennent une forte densité de neurones sérotoninergiques (B1 à B9). Ici, nous allons décrire sommairement les voies principales de la dopamine et de la sérotonine qui semblent impliquées dans la schizophrénie. Plus loin sous la rubrique « 1.4 Hypothèses étiologiques », nous allons décrire de façon plus spécifique l'implication de chacune de ces voies dans la symptomatologie, dans l'action et les effets secondaires initiés par les médicaments pour traiter la schizophrénie.

#### **1.2.1.2.1 Voies dopaminergiques centrales**

Les cellules des noyaux A8, A9 et A10 localisées dans le mésencéphale ventral donnent naissance à plusieurs voies dopaminergiques qui projettent vers un grand nombre de noyaux appartenant à ce que l'on appelle le système limbique (voir Figure B, page 11).

Figure B : Les voies dopaminergiques centrales

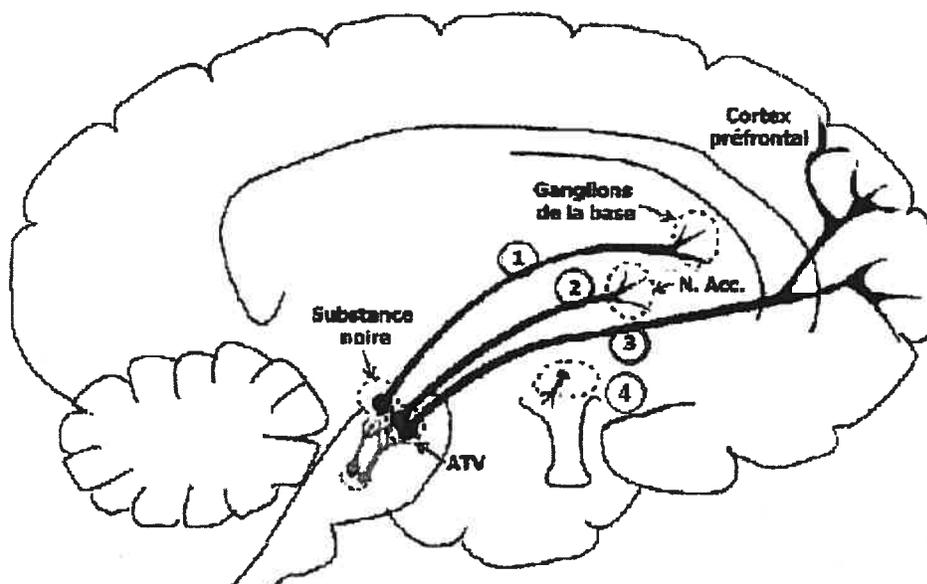


Image modifiée ([http://www.chemsoc.org/ExemplarChem/entries/2004/nottingham\\_chong/Bbiological.htm](http://www.chemsoc.org/ExemplarChem/entries/2004/nottingham_chong/Bbiological.htm))

Ces projections sont regroupées en deux voies principales, la voie mésostriée et la voie mésocorticolimbique.

La voie dopaminergique mésocorticolimbique (qui comprend la voie #2 et #3 sur la Figure B, page 11) est constituée de neurones localisés dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV, noyau A10). Elle peut être divisée en deux sous-voies: la voie mésolimbique qui projette principalement vers le nucleus accumbens, le tubercule olfactif, l'amygdale, le septum, l'hippocampe, et la voie mésocorticale qui projette principalement vers le cortex entorhinal, le cortex piriforme, le cortex cingulé et le cortex préfrontal (CPF). On attribue aux neurones qui appartiennent à ces voies dopaminergiques plusieurs fonctions telles que la motivation, les émotions et la cognition (Mogenson & coll., 1980). Ces neurones semblent être responsables des comportements d'appétence, c'est-à-dire des comportements qui sont essentiels à la survie de l'organisme et de l'espèce (par exemple :

boire, manger, se reproduire). La voie mésocorticale aurait un rôle prédominant dans les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, l'anticipation et les fonctions dites exécutives (Mogenson & coll., 1980). Ces voies dopaminergiques ainsi que les régions qui reçoivent ses afférences sont interconnectées; l'activité de l'une influence celle de l'autre par des voies de rétroaction. Par exemple, le CPF qui reçoit une innervation dopaminergique de la voie mésocorticale régule par ses efférences vers l'ATV et le nucleus accumbens l'activité de la voie mésolimbique (Pycock & coll., 1980; Weinberger, 1987; Deutch & coll., 1990; Meyer-Lindenberg & coll., 2002). Ce mécanisme de régulation permet de maintenir un certain équilibre fonctionnel entre les deux voies dopaminergiques.

La voie dopaminergique mésostrée (qui correspond à la voie #1 sur la Figure B, page 11) est constituée de neurones localisés dans la partie compacte de la substance noire (SNc, noyau A9) et dans son extension postéro-latérale (noyau A8). Les neurones dopaminergiques issus des noyaux A8 et A9 projettent principalement au noyau caudé (striatum dorsal) et au globus pallidus. Le striatum dorsal est principalement connu pour son implication dans les fonctions motrices; il serait aussi impliqué dans l'intégration cognitive et l'habituation (Mogenson & coll., 1980). Les neurones dopaminergiques issus de la substance noire ont une action inhibitrice sur les neurones du striatum dorsal. Une diminution de la neurotransmission dopaminergique au niveau du striatum serait responsable des troubles moteurs qui caractérisent la maladie de Parkinson.

Il existe d'autres voies dopaminergiques dont la voie tubéroinfundibulaire (qui correspond à la voie #4 sur le Figure B, page 11) qui comprend un groupe de neurones reliant l'hypothalamus à la glande pituitaire (A11, A13 et A14). Cette voie est importante pour la régulation de la sécrétion de certaines hormones dont la prolactine; la dopamine exerce une action inhibitrice sur la sécrétion de cette hormone.

#### 1.2.1.2.1.1 Récepteurs à dopamine

À ce jour, 5 récepteurs à dopamine ont été clonés: D1, D2, D3, D4 et D5 (voir Tableau II, page 23; Seeman, 1992; Seeman & Van Tol, 1993). Ces 5 récepteurs, tous métabotropes, sont regroupés en deux familles, la famille D1 et D2 (Seeman, 1992; Seeman & Van Tol, 1993). La famille D1 comprend les récepteurs D1 et D5 (Sunahara & coll., 1990, 1991); leur activation résulte en une inhibition de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire. Les récepteurs D1 sont particulièrement denses au niveau des membranes post-synaptiques dans le CPF (Knable & Weinberger, 1997; Laruelle & coll., 2003). Ils sont aussi présents dans le striatum (ventral et dorsal) et dans la partie réticulaire de la substance noire (Levine & coll., 1996; Centonze & coll., 2001). La famille D2 comprend les récepteurs D2, D3 et D4 (Seeman, 2002). Les récepteurs D2 ont une action inverse à celle des D1 sur l'AMPC: leur activation diminue la production de ce messager intracellulaire. Ce récepteur est principalement localisé dans les régions qui reçoivent les efférences de la voie mésostriée et mésolimbique (Levine & coll., 1996; Centonze & coll., 2001); il est également présent au niveau de la glande pituitaire où il contrôle la sécrétion de la prolactine. Ce récepteur a la particularité d'être à la fois un récepteur post-synaptique et un autorécepteur (Seeman, 1987). Il pourrait aussi interagir fonctionnellement avec le récepteur D1 (Stoof & Keabian, 1981, 1982) au niveau du striatum et du CPF (Levine & coll., 1996; Centonze & coll., 2001). En effet, des résultats suggèrent que dans certains neurones, les récepteurs D2 sont couplés aux récepteurs D1 (Plantje & coll., 1984a-b; Arnt, 1985) et que ceux-ci agissent en synergie. Par exemple, l'effet stimulant des agonistes D2 sur la locomotion et la rotation nécessite l'activation des récepteurs D1 (Barone & coll., 1986). Une telle synergie n'est toutefois pas nécessaire

pour l'induction du comportement de toilettage initié par les agonistes D1 (Barone & coll., 1986). Aussi dans une condition où la quantité de dopamine disponible à la synapse est très faible (déplétion pré-synaptique), les récepteurs D1 et D2 sont faiblement couplés, et contribuent séparément aux comportements tels que la locomotion (Gershanik & coll., 1983; Jackson & Jenkins, 1985).

#### **1.2.1.2.2 Voies sérotoninergiques centrales**

Les noyaux qui contiennent un regroupement de neurones sérotoninergiques sont tous localisés dans le tronc cérébral entre le bulbe rachidien et la partie caudale du mésencéphale (noyaux B1 à B9). Des neuf noyaux, trois (B6, B7 à B8) donnent naissance à l'innervation sérotoninergique des noyaux corticaux et limbiques qui seraient impliquées dans la schizophrénie; il s'agit des noyaux raphé dorsal, raphé médian et raphé linearis (voir Figure C, page 15). Les efférences de ces noyaux constituent les voies sérotoninergiques ascendantes: ils innervent et relâchent la sérotonine dans des régions telles que l'ATV et la substance noire (Parent & coll., 1981; Herve & coll., 1987), l'amygdale, le nucleus accumbens et le striatum dorsal (Steinbusch, 1981), l'hippocampe (Moore & Halaris, 1975; Imai & coll., 1986; Molliver, 1987; Wirtshafter & coll., 1987) et les structures corticales (Molliver, 1987), telles que le CPF et le cortex cingulé. Il est intéressant de noter que toutes ces voies sérotoninergiques ascendantes innervent des régions également innervées par les voies centrales dopaminergiques énumérées précédemment (Figure B, page 11). Plusieurs données empiriques montrent que ces voies sérotoninergiques ne fonctionneraient pas en parallèle mais interagiraient plutôt directement ou indirectement avec le système dopaminergique.

Figure C : Les voies sérotoninergiques centrales

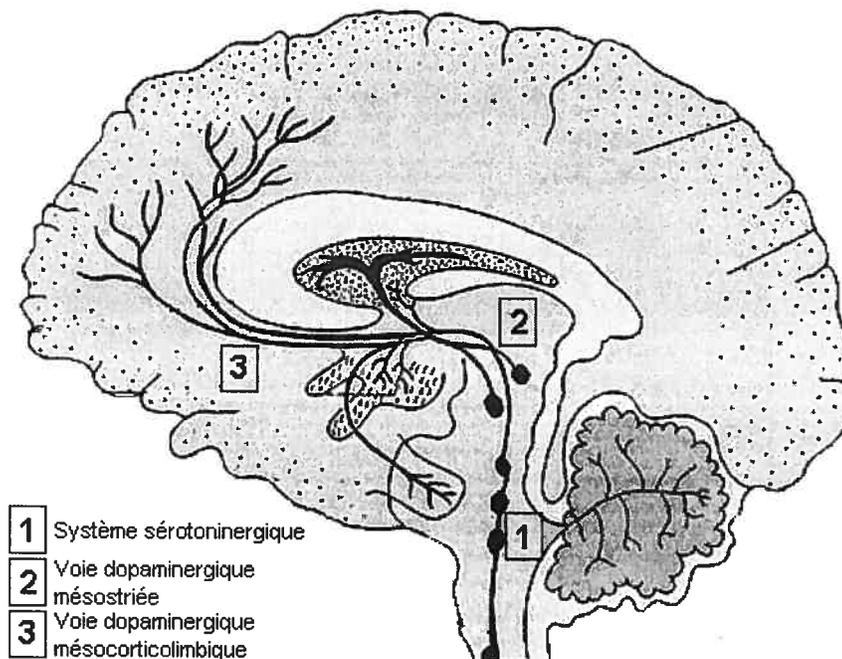


Image modifiée (<http://www.drugdevelopment-technology.com>)

#### 1.2.1.2.2.1 Récepteurs sérotoninergiques

Plusieurs récepteurs à sérotonine ont été identifiés, dont les principaux sont: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> (voir Tableau II, page 23) et 5-HT<sub>4</sub> (Pazos & Palacios, 1985; Pazos & coll., 1985, 1987a-b; Frazer & Hensler, 1990), 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>. Plusieurs autres ont été clonés, mais non pas été localisés (Hoyer & coll., 1994). Il existe 5 sous-types de récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1a</sub>, 1b, 1d, 1e, 1f) et 3 sous-types de récepteur 5-HT<sub>2</sub> (5-HT<sub>2a</sub>, 2b, 2c) (Bradley & coll., 1986). Nous développerons sur les trois premiers récepteurs à sérotonine pour lesquels on dispose de résultats empiriques qui suggèrent qu'ils sont des cibles potentiels des médicaments antipsychotiques atypiques.

De la famille des 5-HT<sub>1</sub>, c'est le récepteur 5-HT<sub>1a</sub> qui est le mieux caractérisé. Ce récepteur est présent en grand nombre dans les noyaux du raphé où il constitue un autorécepteur somato-dendritique (Pazos & Palacios, 1985). Le récepteur 5-HT<sub>1a</sub> est aussi

présent sur la membrane post-synaptique des terminaisons nerveuses dopaminergiques dans le CPF, l'amygdale et l'hippocampe (Pazos & Palacios, 1985). Au niveau du CPF, les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> sont localisés sur des neurones GABAergiques; un grand nombre est également co-localisé avec des récepteurs de type 5-HT<sub>2a</sub> (Doherty & Pickel, 2000; Santana & coll., 2004). Les neurones GABAergiques sont, soit des interneurons participants à la modulation des neurones du CPF, soit des neurones efférents qui innervent les noyaux sous-corticaux, dont l'ATV et le striatum ventral. Ces derniers permettent ainsi au CPF de moduler les fonctions de ces deux régions. Les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> sont également localisés dans le nucleus accumbens et dans l'ATV; dans l'ATV, il serait localisé sur des neurones qui projettent principalement au CPF (Pompeiano & coll., 1992).

Le récepteur 5-HT<sub>1a</sub> ne semble pas être impliqué dans la modulation de la voie mésostriée, du moins selon certaines études récentes (Alex & Pehek, 2007). Par contre, son rôle au niveau de la voie mésolimbique est indéniable. Son activation par le 8-OH-DPAT (Arborelius & al, 1993; Rollema & coll., 2000), un agoniste sélectif, module le taux de décharge et le niveau de relâche des neurones à dopamine de l'ATV, des effets qui sont inhibés par le WAY 100,635, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> (Lejeune & Millan, 1998; Ichikawa & Meltzer, 2000; Rollema & coll., 2000). De plus, l'administration systémique de p-MPPF, un antagoniste sélectif aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub>, augmente la relâche de dopamine induite par l'administration de cocaïne dans le nucleus accumbens (Andrews & coll., 2005), un effet possiblement induit par l'action de l'antagoniste sur les autorécepteurs somato-dendritiques dans le raphé dorsal. Or, le p-MPPF n'a pas d'effet sur la relâche de dopamine basale dans le nucleus accumbens; ce qui suggère que les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> n'exercent pas de modulation tonique sur la neurotransmission dopaminergique dans cette région (Andrews & coll., 2005).

L'implication des effets attribuables au 5-HT<sub>1a</sub> au niveau du système mésocortical a fait l'objet de plusieurs études. L'agoniste sélectif, le 8-OHDPAT (Arborelius & coll., 1993; Rollema & coll., 2000), administré par voie systémique augmente la relâche de dopamine dans le CPF. L'action au niveau du CPF peut être attribuable à l'activation du 5-HT<sub>1a</sub>, puisqu'il est inhibé par l'antagoniste sélectif, le WAY 100,635 (Rollema & coll., 2000). L'activation dopaminergique corticale, via 5-HT<sub>1a</sub>, pourrait aussi résulter d'un effet antagoniste aux récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> et D<sub>2</sub> (Ichikawa & coll., 2001). De plus, le récepteur 5-HT<sub>1a</sub> pourrait moduler l'activité dopaminergique via la boucle de rétroaction inhibitrice à l'ATV ou encore via les interneurones GABAergiques et les neurones efférents glutamatergiques (Diaz-Mataix & coll., 2005).

Les récepteurs 5-HT de sous-type 1b est présent chez le rat, mais n'existe pas chez l'humain. Ce récepteur est localisé au striatum, à la substance noire, à l'ATV, au nucleus accumbens, au raphé dorsal et aux régions corticales du cerveau du rat (Boschert & coll., 1994; Sari & coll., 1999). Par contre, le récepteur 5-HT<sub>1d</sub> est peu présent chez le rat, mais est dense chez les organismes qui n'expriment pas le récepteur 5-HT<sub>1b</sub>. Le sous-type 5-HT<sub>1d $\beta$</sub>  serait un homologue de 5-HT<sub>1b</sub> (Adham & coll., 1992), tandis que 5-HT<sub>1d $\alpha$</sub>  serait différent au niveau de sa distribution et probablement au niveau de sa fonction (Bruinvels & coll., 1993, 1994). En effet, chez l'humain, le récepteur 5-HT<sub>1d $\beta$</sub>  serait localisé dans les mêmes structures que le récepteur 5-HT<sub>1b</sub> chez le rat (Palacios & coll., 1992).

Au niveau de la voie mésolimbique, le récepteur 5-HT<sub>1b</sub> semble moduler positivement l'activité dopaminergique. En effet, l'injection locale de l'agoniste 5-HT<sub>1b</sub>, le sumatriptan, dans le nucleus accumbens (Hallbus & coll., 1997) ou du CP93129 dans l'ATV (Yan & Yan, 2001a), augmente la relâche dopaminergique au nucleus accumbens. Toutefois, Hallbus et collaborateurs (1997) n'ont pu inhiber l'effet induit par l'agoniste par

l'ajout d'un antagoniste sélectif 5-HT<sub>1b</sub>, le GR127935 (Hallbus & coll., 1997). Yan et Yan (2001b) ont suggéré que l'augmentation de l'activité dopaminergique dans l'action est due à l'action inhibitrice qu'exerce le 5-HT<sub>1b</sub> sur les neurones GABAergiques (Yan & Yan, 2001b).

Les résultats d'études montrent que le récepteur 5-HT<sub>1b</sub> joue un rôle dans l'effet comportemental induit par certains stimuli. En effet, les effets comportementaux de la cocaïne sont partiellement substitués par ceux induits par l'activation du récepteur 5-HT<sub>1b</sub> (Callahan & Cunningham, 1995, 1997). De plus, l'administration d'agoniste 5-HT<sub>1b</sub> augmente la préférence environnementale conditionnée par l'administration de cocaïne (Cervo & coll., 2002) et l'auto-administration de cocaïne (Parsons & coll., 1998). Les effets renforçants observés au moyen de ces modèles animaux avec la cocaïne sont atténués par l'injection d'antagonistes sélectifs 5-HT<sub>1b</sub>, tels que le GR55562 et GR127935 (Filip & coll., 2003; David & coll., 2004). Un nombre plus important de récepteurs 5-HT<sub>1b</sub> exprimés au nucleus accumbens induirait un renforcement à la cocaïne, ainsi qu'une préférence à l'environnement conditionnée par la cocaïne plus importants (Neumaier & coll., 2002). Tous ces résultats suggèrent que le récepteur 5-HT<sub>1b</sub> joue un rôle dans le renforcement positif induit par la cocaïne et cela, possiblement via son action sur les neurones dopaminergiques et les neurones GABAergiques dans l'ATV. Finalement, au niveau mésocortical, le récepteur 5-HT<sub>1b</sub> induirait aussi des actions qui amplifient l'activité dopaminergique (Iyer & Bradberry, 1996; Matsumoto & coll., 1999) et pourrait ainsi contribuer à l'effet de la cocaïne.

La famille des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> est composée des sous-types 5-HT<sub>2a</sub>, 2b et 2c. L'affinité élevée des médicaments antipsychotiques atypiques pour le récepteur 5-HT<sub>2a</sub> a fait en sorte qu'un grand nombre d'études ont porté sur leur rôle potentiel dans la

schizophrénie. Ce récepteur à sérotonine est principalement localisé au niveau des régions corticales et du système limbique (Pazos & coll., 1985; Pompeiano & coll., 1994), en position pré- et post-synaptique (Miner & coll., 2003). Dans le CPF, on le retrouve sur les neurones glutamatergiques et GABAergiques (Jakab & Goldman-Rakic, 1998). On le retrouve également dans la substance noire, l'ATV (Hoyer & coll., 1986; Nocjar & coll., 2002), le tubercule olfactif et le nucleus accumbens (Pazos & coll., 1985).

L'administration locale de ritanserin, un antagoniste 5-HT<sub>2a</sub> et 2c, dans le striatum ou dans la substance noire diminue l'augmentation de relâche de dopamine induit par le MDMA (ecstasy) et la relâche de GABA dans ces deux régions (Yamamoto & coll., 1995). Ces résultats suggèrent que le récepteur 5-HT<sub>2a</sub> amplifie la neurotransmission dopaminergique par leur action sur les neurones GABAergiques, des neurones de rétroaction négative.

Au niveau mésolimbique, il semble que le récepteur 5-HT<sub>2a</sub> joue un rôle important dans la modulation des fonctions dopaminergiques. En effet, l'activation de 5-HT<sub>2a</sub> augmente la relâche dopaminergique au nucleus accumbens, un effet inhibé par l'antagoniste 5-HT<sub>2a</sub>, le LY 53,857 (Parsons & Justice, 1993). De plus, l'hyperlocomotion induite par l'administration d'amphétamine (Auclair & coll., 2004) et de cocaïne (Filip & coll., 2004) est inhibée par le SR46349B, un antagoniste 5-HT<sub>2a</sub>.

Finalement, au niveau mésocortical, plusieurs études ont démontré que l'augmentation corticale de la dopamine induite par l'agoniste, DOI, un agoniste 5-HT<sub>2a</sub> et 2c, est inhibée par l'administration locale ou systémique de l'antagoniste sélectif 5-HT<sub>2a</sub>, le M100907 (Gobert & Millan, 1999; Pehek & coll., 2001). L'effet de la fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la re-capture de la sérotonine (ISRS), sur l'augmentation de la dopamine corticale est également atténué par le M100907 (Zhang & coll., 2000). La

modulation dopaminergique exercée par les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> dans le CPF est possiblement attribuable à leur action sur les neurones glutamatergiques efférents à l'ATV et le nucleus accumbens (Kalivas & coll., 1989; Pehek & coll., 2006). Les effets de 5-HT<sub>2a</sub> sur la dopamine sont aussi bloqués par le M100907 (Pehek & coll., 2001, 2006).

Le récepteur 5-HT<sub>2c</sub> est présent principalement dans l'ATV, le nucleus accumbens, la substance noire, le striatum (Pompeiano & coll., 1994) et le cortex cingulé (Pasqualetti & coll., 1999). L'antagoniste 5-HT<sub>2c</sub>, le SB206553, augmente le taux de décharge des neurones à la substance noire et la relâche dopaminergique dans le striatum (Di Giovanni & coll., 1999). De plus, il augmente l'action de la cocaïne et de l'amphétamine sur la relâche de la dopamine dans le striatum (Porras & coll., 2002; Navailles & coll., 2004). Toutefois, l'agoniste directe 5-HT<sub>2c</sub>, le mCPP, diminue la relâche de dopamine au striatum (Alex & coll., 2005). Il est intéressant de noter que l'administration de l'antagoniste 5-HT<sub>2c</sub>, le SB206553, améliore les symptômes moteurs dans un modèle animal de la maladie de Parkinson (Fox & coll., 1998).

Au niveau mésolimbique, une augmentation de dopamine extracellulaire au nucleus accumbens et à l'ATV est observée suite à l'administration d'un antagoniste 5-HT<sub>2c</sub>, le SB206553 (Di Giovanni & coll., 1999), un effet inhibé par l'agoniste 5-HT<sub>2c</sub>, le mCPP (Di Giovanni & coll., 2000). L'activation du récepteur 5-HT<sub>2c</sub> atténue les effets des drogues psychostimulantes sur la voie dopaminergique mésolimbique. En effet, le blocage 5-HT<sub>2c</sub> augmente la relâche de dopamine au nucleus accumbens induite par la cocaïne (Navailles & coll., 2004). Il semble que les effets du récepteur 5-HT<sub>2c</sub> soient attribuables à son action sur les neurones GABAergiques (Di Giovanni & coll., 2001).

L'activation de récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> diminue le taux de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV, un effet qui serait responsable de la diminution de la relâche de

ce neurotransmetteur au CPF (Millan & coll., 1998; Pozzi & coll., 2002). Les effets contraires sont induits par l'administration d'un antagoniste 5-HT<sub>2c</sub> (Gobert & coll., 2000).

Le récepteur 5-HT<sub>3</sub> est différent des précédents puisqu'il est, jusqu'à ce jour, le seul récepteur sérotoninergique ionotrope identifié. Il est exprimé en forte densité dans le nucleus accumbens, le CPF (Kilpatrick & coll., 1989), le striatum et la substance noire (Laporte & coll., 1992). La majorité des études rapportent que l'activation de ce récepteur stimule l'activité dopaminergique, du moins au niveau de la voie mésostriée. Cependant, les résultats sont conflictuels. Blandina et ses collègues (1988) ont rapporté une augmentation de la relâche de dopamine dans le striatum suite à l'administration de mCPBG, un agoniste 5-HT<sub>3</sub> (Blandina & coll., 1988); cet effet n'est pas inhibé par l'ondansétron, un antagoniste 5-HT<sub>3</sub> (Jacocks & Cox, 1992). L'effet du mCPBG serait plutôt attribuable à son action inhibitrice au site de re-capture de la dopamine (Schmidt & Black, 1989).

C'est au niveau mésolimbique que l'implication du récepteur 5-HT<sub>3</sub> a été la plus étudiée. L'augmentation de la relâche dopaminergique au nucleus accumbens suite à l'administration systémique du 2-méthyl-5-HT, un agoniste 5-HT<sub>3</sub> (Jiang & coll., 1990) est bloquée par l'ondansétron (De Deurwaerdere & coll., 1998). Les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans le nucleus accumbens seraient présynaptiques, localisés sur les terminaisons nerveuses dopaminergiques (Chen & coll., 1991) et seraient aussi présents sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques à l'ATV (Campbell & coll., 1996). Sorensen et ses collègues (1989) ont montré que l'administration chronique d'antagoniste 5-HT<sub>3</sub>, le MDL73,147EF, réduit l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV et la relâche de dopamine dans le nucleus accumbens (Sorensen & coll., 1989), des résultats qui suggèrent que cette molécule pourrait avoir un effet antipsychotique. Malheureusement, jusqu'à ce jour, bloquer le

récepteur 5-HT<sub>3</sub> comme traitement antipsychotique s'est avéré inefficace lors d'essais cliniques (Newcomer & coll., 1992).

### **1.2.1.2.3 Voies glutamatergiques et GABAergiques**

Les neurotransmetteurs GABA et glutamate ont retenu l'attention des chercheurs ces dernières années. Ces neurotransmetteurs sont ubiquitaires dans le cerveau. Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur qui module plusieurs régions, d'où son implication dans plusieurs tâches comme l'humeur, la motivation, la motricité, la mémoire et l'apprentissage. Le glutamate peut être toxique s'il se retrouve en trop grande concentration; il peut engendrer des crises épileptiques et entraîner la mort neuronale. Le glutamate semble jouer un rôle important dans la schizophrénie. Les drogues qui réduisent la neurotransmission glutamatergique, telles que la phencyclidine et la kétamine, induisent des symptômes positifs et des symptômes cognitifs très similaires à ceux observés chez les schizophrènes. Ces observations sont à l'origine de l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie (voir section suivante). Toutefois, les médicaments disponibles à ce jour ne modifient pas directement la neurotransmission glutamatergique. Le GABA exerce une action inhibitrice. Il est relâché afin de réguler négativement l'activité d'une région du cerveau. Il est donc bénéfique pour éviter l'épilepsie et la mort neuronale. Le rôle du GABA dans l'action des médicaments antipsychotiques et dans l'étiologie des symptômes psychotiques n'est pas encore clair. Les drogues qui agissent de façon sélective sur ce système de neurotransmission réduisent l'anxiété mais n'ont peu ou pas d'effet direct sur les symptômes de la schizophrénie.

### 1.2.1.2.3.1 Récepteurs glutamatergiques et GABAergiques

Les récepteurs glutamatergiques les plus connus sont les récepteurs NMDA, AMPA et KAINATE; ce sont tous des ionotropes. Il existe aussi 7 récepteurs métabotropes spécifiques à ce neurotransmetteur, mGluR1 à R7 (voir Tableau II, page 23). Il existe deux récepteurs GABAergiques: GABA<sub>A</sub> est ionotrope, et GABA<sub>B</sub>, métabotrope (voir Tableau II, page 23).

Tableau II : Les récepteurs des neurotransmetteurs classiques, leurs propriétés et leurs localisations

	Récepteur	Type	Cascade intracellulaire	Localisation au neurone	Localisation au cerveau	Fonctions
<b>Dopamine</b>						
Famille D1	D1	Métabo.	↑ AMPc	Post-synaptique	N. accumbens, tubercule olfactif, striatum	Motivation, récompense, stéréotypie, catalepsie...
	D5	Métabo.	↑ AMPc	Post-synaptique	Hippocampe, Hypothalamus	
Famille D2	D2	Métabo.	↓ AMPc	Pré/post-synaptique	N. accumbens, tubercule olfactif, striatum	Motivation, récompense, stéréotypie, catalepsie...
	D3	Métabo.	↓ AMPc	Post-synaptique	N. accumbens, tubercule olfactif, îlots de Calleja	Locomotion, reniflement
	D4	Métabo.	↓ AMPc	Post-synaptique	CPF, Diencéphale	
<b>Sérotonine</b>						
Famille 5-HT1	5-HT1a	Métabo.	↓ AMPc	Pré/post-synaptique	N. accumbens, ATV, CPF, raphé, hippocampe	Hyperphagie, hypothermie, anxiolytique
	5-HT1b	Métabo.	↓ AMPc	Post-synaptique	N. accumbens, ATV, striatum, raphé, substance noire	Locomotion, hypophagie, hypothermie
Famille 5-HT2	5-HT2a	Métabo.	↑ IP <sub>3</sub> -DAG	Pré/post-synaptique	N. accumbens, ATV, tubercule olfactif, CPF,	Locomotion, hallucination, tremblements

					substance noire	
	5-HT <sub>2c</sub>	Métabo.	↑ IP <sub>3</sub> -DAG	Post-synaptique	N. accumbens, ATV, substance noire, striatum	Locomotion, hypophagie, anxiété
Famille 5-HT <sub>3</sub>	5-HT <sub>3</sub>	Iono.	Canal cationique	Post-synaptique	N. accumbens, CPF, striatum, substance noire	Locomotion, douleur, anxiété, sevrage, émétique
<b>Glutamate</b>						
	AMPA	Iono.	Canal K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup>	Post-synaptique	Ubiquitaire	Signalisation rapide excitatrice, toxicité
	Kainate	Iono.	Canal K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup>	Post-synaptique	Ubiquitaire	Signalisation rapide excitatrice, toxicité
	NMDA	Iono.	Canal K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	Post-synaptique	Ubiquitaire	Toxicité, apprentissage et mémoire
mGluR	mGluR1, R5	Métabo.	↑ IP <sub>3</sub> -DAG	Pré/post-synaptique	Ubiquitaire	Apprentissage et mémoire
	mGluR2, R3, R4, R6, R7	Métabo.	↓ AMPc	Pré/post-synaptique	Ubiquitaire	
<b>GABA</b>						
	GABA <sub>a</sub>	Iono.	Canal Cl <sup>-</sup>	Post-synaptique	Ubiquitaire	Signalisation rapide inhibitrice, anxiolytique, sédation
	GABA <sub>b</sub>	Métabo.	↓ AMPc	Pré/post-synaptique	Ubiquitaire	Action régulatrice inhibitrice

Feldman, R.S., Meyer, J.S., Quenzer, L.F., *The Principles of Neuropsychopharmacology*, Etats-Unis : Sinauer Associates, 1997. 909p.

#### 1.2.1.2.4 Les autres neurotransmetteurs

La dernière section constitue une description sommaire des voies et des récepteurs qui, selon la littérature actuelle, sont susceptibles de jouer un rôle dans la schizophrénie et

dans l'action clinique des médicaments. Cependant certains médicaments antipsychotiques interagissent avec d'autres récepteurs tels que les récepteurs noradrénergiques, cholinergiques et histaminergiques. On ne leur attribue pas de rôle particulier dans l'effet antipsychotique induit par ces médicaments, quoique certains puissent contribuer à l'amélioration ou l'aggravation de certains symptômes. L'action de certains médicaments à ces récepteurs est souvent associée aux effets secondaires. L'effet antagoniste aux récepteurs cholinergiques, par exemple, serait la cause de certains troubles comme la vision trouble, le glaucome, la bouche sèche, la tachycardie et l'amnésie (voir Meltzer & Nash, 1991). À l'opposé, il pourrait contribuer à l'amélioration des déficits moteurs induits par la réduction de la neurotransmission dopaminergique mésostriée (Miller & Hiley, 1974; Richelson, 1984). L'action anti-histaminique de certains médicaments serait elle responsable de la sédation et de l'augmentation de l'appétit (Richelson, 1984). Enfin, l'action anti-noradrénergique induirait de l'hypotension orthostatique, de l'étourdissement et de la tachycardie (Richelson, 1984). On ne peut également écarter l'hypothèse que l'action anti-cholinergique et anti-noradrénergique contribuent à améliorer l'activité dopaminergique au CPF, et par le fait même à réduire les symptômes négatifs et cognitifs (Cohen & Lipinski, 1986; Hertel & coll., 1999; Wadenberg & coll., 2000).

### **1.3 Hypothèses étiologiques**

Au début des années 50, très peu d'études cliniques avaient été réalisées dans le but de développer un médicament efficace pour les psychoses. En fait, les chercheurs et les cliniciens ne disposaient que de peu d'informations concernant les mécanismes neurobiologiques anormaux sous-jacents à la schizophrénie, encore moins au niveau de la technologie nécessaire pour mieux les comprendre. À cette époque, on croyait que la

schizophrénie était le résultat d'une aberrance métabolique. La chlorpromazine, une molécule synthétisée par Charpentier pour la compagnie Rhône-Poulenc, fut utilisée initialement pour ses propriétés sédatives par un chirurgien –anesthésiste, le Dr. Henry Laborit ; à ce moment la chlorpromazine était classifiée dans la catégorie des médicaments ataraxiques. Devant l'agitation d'un patient en état maniaque, Laborit proposa à son médecin, le psychiatre Pierre Hamon, de lui administrer de la chlorpromazine afin de le calmer. Le docteur Hamon fut donc le premier à l'utiliser à des fins psychiatriques. Relativement au même moment, en 1952, Delay & Deniker, deux psychiatres de l'hôpital Ste-Anne à Paris, l'administrent à plusieurs de leurs patients et notent un bénéfice des épisodes psychotiques (Delay & coll., 1952). Dû à la capacité de cette molécule à altérer l'activité neuronale, on introduit à ce moment le terme « neuroleptique » afin de décrire son action (Delay & coll., 1952; Courvoisier, 1956). C'est à la fin des années 60, que le terme « antipsychotique » est apparu dans la littérature et qui, depuis, reste le terme le plus utilisé (voir Kapur & Mamo, 2003). Pendant qu'en Europe on découvre les avantages de la chlorpromazine pour le traitement des psychoses, en Amérique du Nord on utilise la réserpine; la chlorpromazine étant plutôt utilisée pour son effet anti-émétique.

Le ou les mécanisme(s) d'action de la chlorpromazine et de la réserpine demeure(ent) inconnu(s) jusqu'à la fin des années 50. Malgré cela, l'industrie pharmaceutique développe plusieurs nouvelles molécules qui s'apparentent au point de vue pharmacologique à la chlorpromazine (voir Tableau III, page 27). Maintenant, toutes ces molécules forment la famille des antipsychotiques dits typiques ou conventionnels. L'introduction de cette famille sera expliquée un peu plus loin dans cette section.

Tableau III : Les antipsychotiques typiques

Famille chimique	Nom de la molécule
Phénothiazine	Chlorpromazine <sup>1-2</sup> ; Fluphénazine <sup>1-2</sup> ; Mésoridazine <sup>1-2</sup> ; Perphénazine <sup>1-2</sup> ; Prochlorpérazine <sup>3</sup> ; Promazine <sup>2</sup> ; Thioridazine <sup>1-2</sup> ; Trifluopérazine <sup>1-2</sup> ; Trifluopromazine <sup>2</sup> ; Sulforidazine <sup>3</sup>
Butyrophénone	Halopéridol <sup>2</sup> ; Dropéridol <sup>3</sup>
Thioxanthène	Chlorprothixène <sup>1</sup> ; Flupentixol <sup>3</sup> ; Thiothixène <sup>1</sup>
Autres molécules hétérocycliques	Loxapine <sup>1</sup> ; Pimozide <sup>1</sup> ; Molindone <sup>1</sup>

- 1) Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.-10<sup>th</sup> ed.*, États-Unis: McGraw-Hill, 2001. 2148p.
- 2) Meyer, J.S., Quenzer, L.F., *Psychopharmacology : Drugs, the Brain and Behavior*, États-Unis: Sinauer Associates, 2005. 555p.
- 3) <http://en.wikipedia.org>

L'intérêt et la nécessité de comprendre leurs actions sur le fonctionnement du système nerveux ont donné naissance à un nouveau champ d'études, soit la neuropharmacologie. En 1963, Carlsson et Lindqvist remarquent que la chlorpromazine et l'halopéridol augmentent le métabolisme des monoamines, un effet dû selon eux à leur action antagoniste aux récepteurs monoaminergiques (Carlsson & Lindqvist, 1963). C'est van Rossum qui, en 1967, sera le premier à proposer que l'action antagoniste sélectif aux récepteurs à dopamine soit responsable de l'action anti-psychotique de ces médicaments; les symptômes positifs résulteraient d'une hyperdopaminergie ou d'une hypersensibilité dopaminergique (van Rossum, 1967). Quelques années plus tard, Seeman et Snyder publient les résultats d'une étude qui appuie l'hypothèse dopaminergique de Van Rossum (Seeman & Lee, 1975; Seeman & coll., 1975, 1976; Creese & coll., 1976). En effet, ils montrent que l'affinité des médicaments antipsychotiques pour les récepteurs à dopamine (identifié comme les récepteurs de la famille D2 quelques années plus tard) est en

corrélation positive avec la dose thérapeutique efficace. Ces résultats confirmés à plusieurs reprises constituent la pierre angulaire de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

### **1.3.1 Hypothèse dopaminergique**

Le corrélat entre l'action anti-dopaminergique des médicaments antipsychotiques et leur efficacité thérapeutique est à la base de l'hypothèse étiologique de la schizophrénie. Aussi, on remarqua que les médicaments antipsychotiques bloquaient la neurotransmission de toutes les voies dopaminergiques centrales (voir 1.2.1.2.1 Voies dopaminergiques centrales). Dans les lignes qui suivent, nous nous attarderons sur l'implication de chacune de ces voies dans l'action bénéfique des médicaments antipsychotiques sur la symptomatologie de la schizophrénie, et leurs effets dits « secondaires ».

Précédemment, nous avons mentionné que l'observation d'une corrélation positive entre l'affinité des antipsychotiques pour le récepteur D2 et les doses thérapeutiques efficaces (Seeman & coll., 1975) était à l'origine (en partie) de l'hypothèse qui stipule que les symptômes psychotiques de la schizophrénie sont causés par une hyperactivité des voies centrales dopaminergiques (van Rossum, 1967; Matthyse, 1973; Meltzer & Stahl, 1976; Seeman, 1980). De plus, on a observé que les molécules qui augmentent la relâche la neurotransmission dopaminergique, telles que la L-DOPA, l'amphétamine et le méthylphénidate, induisent des symptômes psychotiques chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson (Hale & Bellizzi, 1980) et les augmentent chez les schizophrènes (Angrist & coll., 1973; Angrist & coll., 1975). Ces agents pro-dopaminergiques peuvent aussi induire des états psychotiques chez des gens normaux; il semble toutefois que les schizophrènes sont plus sensibles que les sujets normaux aux effets néfastes de ces substances (van Kammen & coll., 1982; Lieberman & coll., 1987). Des études sur des

tissus cérébraux post-mortem de patients schizophrènes ou par imagerie cérébrale sont venues renforcer cette hypothèse. En effet, une augmentation des récepteurs de type D2 au niveau du striatum et du nucleus accumbens des cerveaux de schizophrènes a été rapportée, des résultats qui ont été confirmés à plusieurs reprises (Seeman, 1980, 1981; Wong & coll., 1986a-b; Davis & coll., 1991). Cependant, on ne peut écarter l'hypothèse que l'augmentation de la densité des récepteurs soit due aux traitements pharmacologiques (Seeman, 1980; MacKenzie & Zigmond, 1985; Meller & coll., 1985).

Malgré le manque de données empiriques directes, il fut proposé que les symptômes de la schizophrénie résulteraient plus spécifiquement d'une hyperactivité de la voie mésolimbique; cette hypothèse était basée sur les données montrant que cette voie est impliquée dans plusieurs fonctions pertinentes telles que la motivation et les émotions. L'action antipsychotique des médicaments fut attribuée à leur action antagoniste sur les récepteurs D2 localisés dans des zones du cerveau innervées par les projections de la voie mésolimbique. Ce n'est que beaucoup plus tard, grâce aux techniques d'imagerie cérébrale, que des données empiriques sont venues appuyer le rôle de cette voie dopaminergique (voir Laruelle & Abi-Dargham, 1999). Il fut également proposé que l'activité dopaminergique de la voie mésocorticale était déficitaire, ce qui causait des symptômes négatifs et des déficits cognitifs (Weinberger & coll., 1988; Davis & coll., 1991; Knable & Weinberger, 1997; O'Donnell & Grace, 1998). En appui à cette hypothèse, on a observé une concentration faible d'acide homovanillique (métabolite de la dopamine), un indicateur indirect de la neurotransmission dopaminergique dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes par rapport aux sujets sains (Kane & coll., 1994). De plus, une baisse de l'activité neuronale dans le CPF a été observée chez des schizophrènes souffrants de symptômes négatifs sévères (Tamminga & coll., 1992). Une

diminution du nombre de neurones dopaminergiques au niveau du CPF dorso-latéral a aussi été observée sur des cerveaux de schizophrènes par analyse post-mortem (Akil & coll., 1999). De plus, une récente étude portant sur l'impact d'une aberration génétique affectant l'enzyme de dégradation COMT, qui métabolise la dopamine, a confirmé l'importance de ce neurotransmetteur sur la cognition. En effet, l'aberration génétique diminue les concentrations dopaminergiques corticales et s'associe à de piètres performances cognitives (Barnett & coll., 2007). Le dérèglement de la neurotransmission dopaminergique dans le CPF impliquerait le récepteur D1, non pas D2, comme il semble en être le cas pour la voie mésolimbique (voir Laruelle & coll., 2003). La baisse des récepteurs D1 observée dans le CPF des schizophrènes (jamais traités aux antipsychotiques) est en corrélation positive avec l'intensité des symptômes négatifs et cognitifs (Okubo & coll., 1997). De plus, les médicaments qui agissent comme agoniste aux récepteurs D1 améliorent la mémoire; ils pourraient donc être introduits en co-thérapie pour améliorer ce type de déficit (voir Miyamoto & coll., 2005). La restauration du fonctionnement normal de la voie mésocorticale pourrait améliorer les symptômes négatifs et cognitifs, comme le fait certains antipsychotiques (Hagger & coll., 1993; Purdon, 2000; Purdon & coll., 2001).

Les régions corticales innervées par la dopamine sont fonctionnellement liées à la voie sous-corticale mésolimbique et à plusieurs noyaux sous-corticaux qui en reçoivent les efférences, formant ainsi une boucle de rétroaction. Le dérèglement de l'activité dopaminergique mésocorticale pourrait donc avoir un impact significatif sur le fonctionnement de la voie mésolimbique, puisque sa capacité de régulation serait réduite ou altérée (Pycock & coll., 1980; Weinberger, 1987; Deutch & coll., 1990; Davis & coll., 1991; O'Donnell & Grace, 1998; Meyer-Lindenberg & coll., 2002). Selon cette hypothèse (Weinberger, 1987), l'hypoactivité du CPF réduirait l'inhibition exercée sur la voie

mésolimbique, contribuant ainsi à l'hyperactivité de cette voie sous-corticale. Cette hypothèse établit un lien entre les symptômes positifs (hyperactivité mésolimbique) et les symptômes négatifs (hypoactivité mésocorticale), un lien qui reste toutefois à démontrer (Weinberger, 1987).

Les premiers médicaments antipsychotiques bloquent les récepteurs D2 et cela de façon non discriminatoire; ils altèrent le fonctionnement des voies mésostriée et tubéroinfundibulaire, ce qui entraînent des effets secondaires. Très tôt après l'introduction de la chlorpromazine, les chercheurs remarquèrent l'apparition d'effets secondaires moteurs fort similaires à ceux observés chez des personnes atteintes de la maladie du Parkinson; on les regroupe sous le terme syndrome extrapyramidaux (SEP). On connaissait déjà à cette époque la cause des symptômes Parkinsoniens, soit un déficit dopaminergique au niveau de la voie mésostriée (Hornykiewicz, 1973). L'intensité, ou l'occurrence, des SEP est aussi en corrélation positive avec l'affinité des médicaments antipsychotiques pour les récepteurs D2 (Borison & coll., 1981, 1983). La technique de tomographie par émissions de positrons, applicable chez l'humain (Wong & coll., 1986a-b) et chez l'animal (Arnett & coll., 1985), a permis d'étudier *in vivo* l'interaction des médicaments antipsychotiques avec les récepteurs à dopamine. Les résultats ont montré qu'à des doses thérapeutiques efficaces, la chlorpromazine et l'halopéridol occupent (liaison du médicament aux récepteurs) environ 60 à 80% des récepteurs D2 dans le striatum. Ce niveau d'occupation des récepteurs D2 permettrait d'induire un effet antipsychotique optimal (Farde & coll., 1988, 1989, 1992; Kapur & coll., 1998, 1999, 2000; Seeman & Tallerico, 1999; Seeman, 2002). Une observation intéressante est que les SEP apparaissent lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 au striatum dépasse le niveau de 80% (Farde & coll., 1988, 1992; Nordstrom & coll., 1993; Kapur & coll., 2000).

Comme nous venons de voir, historiquement la voie mésostriée (A9) a été associée aux effets indésirables moteurs engendrés par la prise prolongée de médicaments antipsychotiques typiques par les schizophrènes, et n'a jamais été associée à la maladie comme telle. Des études récentes suggèrent qu'au moins une partie de ces neurones dopaminergiques serait également hyperfonctionnelle chez les schizophrènes et que cette augmentation d'activité serait en corrélation positive avec la présence de symptômes positifs (voir Abi-Dargham & Laruelle, 2005). En effet, on a observé une augmentation de la synthèse dopaminergique (augmentation de DOPA) au niveau du striatum dorsal (système mésostrié) chez les schizophrènes (Reith & coll., 1994; Hietala & coll., 1995, 1999; Lindstrom & coll., 1999; Meyer-Lindenberg, 2002). La question qui se pose alors est de savoir si cette surproduction de dopamine est relâchée dans la synapse. Ainsi des chercheurs ont quantifié le taux de relâche de la dopamine dans le striatum induit par une administration d'amphétamine. Les résultats montrent que la quantité de dopamine relâchée est supérieure chez les schizophrènes en comparaison aux sujets normaux (Laruelle & coll., 1996; Breier & coll., 1997; Abi-Dargham & coll., 1998), effet non relié au stress (Deutch & coll., 1990), aux médicaments, à l'âge et au début de la maladie (voir Laruelle & coll., 2003). On ne peut donc pas écarter l'hypothèse d'un dérèglement de neurotransmission de la voie mésostriée.

En plus des effets secondaires moteurs causés par l'action des médicaments sur la voie mésostriée, des effets secondaires sont induits par leur action sur la voie tubéroinfundibulaire. Dans des conditions normales, la dopamine exerce une action inhibitrice sur la sécrétion de prolactine par la glande pituitaire, un effet qui résulte de l'activation des récepteurs D2 (Brown & coll., 1976). En bloquant les récepteurs D2, les médicaments antipsychotiques augmentent la sécrétion de prolactine et induisent des

dysfonctions sexuelles, de la galactorrhée et de l'aménorrhée. À ce jour, aucune donnée ne nous permet d'impliquer cette voie dans la symptomatologie de la schizophrénie.

La présence des effets indésirables que nous venons de mentionner chez les patients schizophrènes qui prennent des médicaments antipsychotiques confirme leur action antidopaminergique, dans la mesure où l'on sait qu'ils sont associés à une diminution de la transmission dopaminergique.

### **1.3.2 Hypothèse sérotoninergique**

Au cours des dernières décennies de nouveaux médicaments antipsychotiques que l'on appelle atypiques ont été développés. La classification sous le vocable « atypique » vient de l'observation que ces médicaments n'induisent peu ou pas de SEP aux doses thérapeutiques efficaces. Le développement de ces médicaments de seconde génération a conduit à une remise en question de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. En effet, la clozapine, le prototype des médicaments atypiques, s'est avérée tout aussi efficace, sinon plus, que les médicaments typiques malgré le fait que son affinité pour les récepteurs D2 soit faible. La question s'est donc posée à savoir par quel(s) mécanisme(s) pharmacologique(s) les médicaments atypiques produisent-ils un effet thérapeutique? Cette question a engendré de nouvelles hypothèses neurobiologiques qui seront abordées ci-dessous. L'hypothèse qui a retenu le plus l'attention des chercheurs est l'hypothèse sérotoninergique. En effet, une propriété pharmacologique commune aux premiers médicaments atypiques (clozapine et ses analogues) est leur grande affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, plus précisément 5-HT<sub>2a</sub> (voir Tableau IV, page 34).

Quoique la clozapine, le premier antipsychotique atypique, fut synthétisée en 1958 par Schmutz et ses collègues, pour Wander Pharmaceuticals, son introduction dans la

pharmacothérapie est relativement récente. Suite à sa synthèse, elle fût utilisée chez l'humain pour traiter la schizophrénie. Malheureusement, elle a été rapidement retirée à cause d'un effet secondaire qui peut être mortel, l'agranulocytose. C'est en 1988, que Kane et ses collègues ont ré-introduit la clozapine dans le traitement de la schizophrénie, en incluant un suivi de l'état hématologique constant (Kane & coll., 1988). Les résultats cliniques furent très concluants: la clozapine s'est avérée un traitement efficace pour les schizophrènes qui ne répondaient pas aux médicaments disponibles. Depuis 1990, la clozapine peut être administrée aux schizophrènes réfractaires qui se soumettent à un suivi hématologique constant. Ensuite, plusieurs autres molécules ayant le même profil pharmacologique que la clozapine ont été développées, appelées analogues de la clozapine (voir Tableau IV, page 34).

Tableau IV : Les antipsychotiques atypiques et leur profil pharmacologique

Nom de l'antipsychotique atypique	Profil pharmacologique	
	Profil principal	Profil particulier
1) Clozapine et ses analogues: Quétiapine, Olanzapine, Risperidone, Ziprasidone	Antagoniste 5-HT <sub>2a</sub> >> D <sub>2</sub>	Agoniste 5-HT <sub>1a</sub> et Antagoniste 5-HT <sub>2c</sub> et D <sub>1</sub>
2) Amisulpride	Antagoniste D <sub>2</sub> = D <sub>3</sub> et faible affinité pour 5-HT <sub>2a</sub>	
3) Aripiprazole	Agoniste pour autorécepteur D <sub>2</sub> , Antagoniste D <sub>2</sub>	Agoniste 5-HT <sub>1a</sub> , Antagoniste 5-HT <sub>2a</sub> et D <sub>1</sub>

1) Richelson & Souder, 2000; Arnt & Skarsfeldt, 1998

2) Schoemaker & coll., 1997

3) Shapiro & coll., 2003; Green, 2004

Le profil pharmacologique de la clozapine, lorsqu'il fut connu, a engendré un certain étonnement. En effet, la clozapine interagit avec un grand nombre de récepteurs tels que les récepteurs à dopamine, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et D<sub>4</sub>, le récepteur histaminergique H<sub>1</sub>, les

récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2, les récepteurs à sérotonine 5-HT1 et 5-HT2, et les récepteurs cholinergiques de type muscarinique (M) (voir Tableau V, page 57). Mais encore plus étonnant, la clozapine possède une faible affinité pour le récepteur D2 en comparaison à celle des médicaments typiques, tout en étant aussi, sinon plus, efficace cliniquement. On se rappellera que les études de neuro-imagerie avaient permis d'établir une fenêtre thérapeutique pour les médicaments typiques qui correspondait à 60-80% d'occupation des récepteurs D2 au striatum (Farde & coll., 1988, 1989, 1992; Kapur & coll., 1998, 1999, 2000; Seeman & Tallerico, 1999; Seeman, 2002). Or, ces mêmes techniques ont montré qu'à des doses cliniquement efficaces, la clozapine bloque seulement de 40 à 60% les récepteurs D2 (Farde & coll., 1992; Kapur & coll., 1999). La question se posait donc à savoir par quel(s) mécanisme(s) la clozapine pouvait donc produire un effet antipsychotique comparable aux médicaments typiques? La réponse est peut-être venue des résultats des mêmes études de neuro-imagerie. En effet, ces études ont montré que les mêmes doses de clozapine occupaient 70 à 90% des récepteurs 5-HT2 (Kapur & coll., 1999). L'hypothèse sérotoninergique semblait donc plausible. Le métabolisme de la sérotonine est augmenté par l'administration de la clozapine (Burki & coll., 1975; Ruch & coll., 1976) et son affinité pour les récepteurs 5-HT2 est plus forte que pour tout autre récepteur. De plus, tel que vu précédemment, le système sérotoninergique innerve un grand nombre de structures du système limbique qui sont également innervées par la dopamine. Les terminaisons nerveuses sérotoninergiques établissent des connexions avec les neurones dopaminergiques tant au niveau des corps cellulaires qu'au niveau des terminaisons nerveuses de la voie mésolimbique (Parent & coll., 1981; Steinbusch, 1981; Herve & coll., 1987), mésostriée (Imai & coll., 1986; Molliver, 1987; Wirtshafter & coll., 1987) et mésocorticale (Molliver, 1987). Finalement, les agonistes sérotoninergiques 5-HT2a,

comme le LSD, induisent des symptômes psychotiques qui s'apparentent à ceux observés chez les schizophrènes (Vollenweider, 1998), il fut tentant de proposer que l'effet anti-psychotique des médicaments atypiques est dû à leur action antagoniste aux récepteurs 5-HT<sub>2a</sub>. Malheureusement, les études cliniques menées jusqu'à ce jour avec un antagoniste unique aux récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> n'ont pu confirmer un effet anti-psychotique (de Paulis, 2001). Notons également qu'à des doses sous-thérapeutiques, les médicaments atypiques se lient à presque tous les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> (Kapur & coll., 1998, 1999; Remington & coll., 1998; Seeman, 2002; Mamo & coll., 2004). Il est donc possible, tel que suggéré, que ce soit l'effet antagoniste concurrent aux récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> et D<sub>2</sub> qui constitue le mécanisme pertinent.

L'effet antagoniste aux récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> pourrait aussi expliquer le profil atypique (absence d'un SEP) des médicaments atypiques (Meltzer, 1989; Meltzer & McGurk, 1999; Sharma, 1999). En effet, des études ont montré que l'action antagoniste aux récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> (Meltzer, 1989; Meltzer & coll., 1989; Meltzer & Nash, 1991) et 5-HT<sub>2c</sub> (Fox & coll., 1998; Di Giovanni & coll., 1999) augmente la neurotransmission dopaminergique dans le striatum. De plus, les ISRS, des médicaments qui augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse, ont été associés à une induction d'un SEP et de dyskinésie tardive (Meltzer & coll., 1979; Gill & coll., 1997). Ainsi l'action sérotoninergique des antipsychotiques pourrait contrer la trop grande atténuation de la neurotransmission dopaminergique qui engendrerait un SEP. L'intensité du SEP est inversement proportionnelle au ratio d'affinité entre 5-HT<sub>2a</sub> et D<sub>2</sub>. En effet, la clozapine et la quétiapine sont les médicaments atypiques ayant le plus haut ratio 5-HT<sub>2a</sub> / D<sub>2</sub>, et sont les médicaments qui induisent le moins, voir pas, de SEP. Plus le ratio diminue, plus l'incidence de SEP est élevée (Schotte & coll., 1996). Cette hypothèse demeure toutefois

controversée. La rispéridone administrée par exemple à une dose de 6 mg bloque 95% des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub>; or elle semble avoir une forte propension à induire un SEP (Nyberg & coll., 1996). De plus, la chlorpromazine (500 mg), un médicament typique connu pour induire des effets moteurs, bloque près de 65% des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub>. Finalement, l'amisulpride et l'aripiprazole (voir Tableau IV, page 34) possèdent un profil atypique malgré le fait qu'il ne présente pas le ratio pharmacologique 5-HT<sub>2a</sub> / D<sub>2</sub> attendu. Une autre hypothèse a donc été avancée. Il fut proposé que l'action agoniste aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> puisse expliquer le profil atypique des médicaments antipsychotiques. Ce récepteur est exprimé par les neurones à sérotonine dans les noyaux du raphé où il agit comme autorécepteur, et par les neurones localisés dans diverses structures limbiques (voir De Vry, 1995). La plupart des médicaments atypiques sont des agonistes partiels aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub>, alors que certains médicaments typiques sont des antagonistes complets (Newman-Tancredi & coll., 1996, 1998). Des études *in vitro* ont montré que la réponse intracellulaire maximale induite par l'activation du récepteur 5-HT<sub>1a</sub> par la quétiapine, la clozapine et la ziprasidone, est de 40 à 50% inférieure à celle induite par la sérotonine (Newman-Tancredi & coll., 1996, 1998). Puisque ces molécules ne peuvent pas provoquer une activité maximale par rapport à l'agoniste endogène (la sérotonine), on qualifie leur action d'agoniste partiel. Cette particularité pharmacodynamique des médicaments atypiques pourrait expliquer leur profil atypique (Corbett & coll., 1993). En effet, l'administration d'un agoniste 5-HT<sub>1a</sub> (8-OH-DPAT) diminue, chez l'animal, la catalepsie (l'équivalent du SEP) induite par l'halopéridol (McMillen & coll., 1988). Ces résultats appuient l'hypothèse que le récepteur 5-HT<sub>1a</sub> joue un rôle-clef dans l'induction du SEP et dans la propriété atypique des médicaments. D'autres résultats semblent toutefois infirmer cette hypothèse. L'olanzapine par exemple n'active peu ou pas les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> (réponse

intracellulaire maximale inférieure à 25% : Bymaster & coll., 1996) et présente un ratio d'affinité entre 5-HT1a et D2 très différent des autres médicaments atypiques (Newman-Tancredi & coll., 1998). De plus, l'ajout d'un antagoniste 5-HT1a (WAY 100,635) ne renverse pas l'action anti-SEP de la clozapine (Zazpe & coll., 2006). Finalement, l'amisulpride, qui possède un profil clinique atypique, n'a aucune affinité pour le récepteur 5-HT1a. Il est donc peu probable que l'activation du récepteur 5-HT1a explique à elle seule la propriété atypique des médicaments.

Contrairement aux médicaments typiques, les atypiques améliorent, du moins sensiblement, les symptômes négatifs et cognitifs en augmentant la dopamine dans le CPF et en agissant sur les récepteurs à sérotonine. Le profil sérotoninergique des médicaments atypiques pourrait expliquer leur efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs. L'ajout de ritanserin, un bloqueur sélectif des récepteurs 5-HT2 au raclopride, un antagoniste D2, permet d'augmenter l'activité dopaminergique dans le CPF comme le font les antipsychotiques atypiques (Andersson & coll., 1995). D'autres résultats suggèrent que l'action aux récepteurs 5-HT1a est particulièrement importante pour cette propriété clinique. L'activation des récepteurs 5-HT1a augmenterait l'activité dopaminergique (Millan & coll., 1997; Millan, 2000; Diaz-Mataix & coll., 2005) et noradrénergique dans le CPF (Millan & coll., 1997; Millan, 2000). L'action stimulante de l'activation des récepteurs 5-HT1a sur la transmission dopaminergique dans le CPF serait amplifiée par le blocage des récepteurs 5-HT2a et D2, ce que font les médicaments atypiques (Ichikawa & coll., 2001). L'activation des récepteurs 5-HT1a aurait aussi un impact sur la boucle de rétroaction en provenance du CPF vers l'ATV (Diaz-Mataix & coll., 2006), boucle qui serait inhibée et qui, par conséquent, contribuerait à activer la voie mésolimbique. Ce récepteur pourrait donc être impliqué dans la symptomatologie de la schizophrénie. Des

études ont rapporté une grande densité de récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> dans le CPF des schizophrènes (Hashimoto & coll., 1991; Burnet & coll., 1997). Or, malgré que le récepteur 5-HT<sub>1a</sub> semble faire parti de la pathologie et semble être responsable de certains bénéfices qu'offrent les atypiques, il ne serait pas le seul en cause dans l'amélioration des symptômes causés par l'hypofrontalité. En effet, l'action antagoniste des atypiques aux récepteurs noradrénergiques alpha-2 pourrait aussi augmenter la transmission dopaminergique dans le CPF et améliorer les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie (Wadenberg & coll., 2007). Finalement, nous avons déjà mentionné que l'action des médicaments antipsychotiques sur les récepteurs D<sub>1</sub> pourrait rétablir la neurotransmission normale dans le CPF et ainsi engendrer des effets bénéfiques.

### **1.3.3 Hypothèse de la constante de dissociation**

Une autre hypothèse proposée plus récemment pour expliquer le profil atypique des médicaments est la constante de dissociation au récepteur D<sub>2</sub>. Cette hypothèse propose que les médicaments atypiques se lient et se dissocient rapidement du récepteur D<sub>2</sub> (Seeman & Tallerico, 1998, 1999; Kapur & Seeman, 2000, 2001), contrairement aux médicaments typiques. La liaison aux récepteurs D<sub>2</sub> serait assez longue pour atténuer la neurotransmission, et assez courte pour permettre à la dopamine de maintenir un niveau d'activation endogène, permettant d'éviter l'induction d'un SEP (Kapur & Seeman, 2001). Contrairement à l'hypothèse sérotoninergique présentée ci-haut, cette hypothèse a l'avantage d'expliquer le profil atypique de l'amisulpride et de l'aripiprazole. Des études in vitro ont montré que la clozapine et la quétiapine se dissocient du récepteur D<sub>2</sub>, 100 fois plus rapidement que l'halopéridol et la chlorpromazine (Seeman & Tallerico, 1999). Ces résultats sont en accord avec les résultats cliniques portant sur les propriétés

pharmacocinétiques de l'halopéridol, la quétiapine et la clozapine. En effet, l'halopéridol occupe plus de 60% des récepteurs D2 au striatum même après 24 heures, tandis que le niveau d'occupation par la quétiapine et la clozapine atteint un niveau sous-liminaire 5 heures après l'administration (Farde & coll., 1989; Kapur & coll., 2000). Cependant cette explication, tout comme celle proposée par l'hypothèse sérotoninergique, ne permet pas de séparer clairement les médicaments typiques des atypiques. Le rispéridone, par exemple, possède une constante de dissociation aux récepteurs D2 presque identique à celle de la chlorpromazine (Seeman, 2002) alors qu'il possède un profil atypique.

#### **1.3.4 Hypothèse glutamatergique et GABAergique**

La pertinence d'un dérèglement de la neurotransmission GABAergique et/ou glutamatergique dans la schizophrénie, quoiqu'ayant fait l'objet d'un grand nombre d'études, demeure encore obscure. On connaît par contre mieux le rôle de ces neurotransmetteurs dans la modulation des fonctions de plusieurs régions limbiques qui semblent anormales dans la schizophrénie. Les neurones glutamatergiques et GABAergiques, comme nous l'avons déjà mentionné, relient le CPF à l'ATV; ils peuvent exercer une action modulatrice négative ou positive sur l'activité dopaminergique (Carlsson & coll., 1999; Laruelle & coll., 2003). Il a été proposé que les neurones glutamatergiques responsables de la boucle de rétroaction inhibitrice (via GABA) et activatrice seraient anormaux chez les schizophrènes (Wachtel & Turski, 1990; Javitt & Zukin, 1991; Olney & Farber, 1995; Tamminga & coll., 1995; Jentsch & Roth, 1999; Goff & Coyle, 2001). Des antagonistes du récepteur NMDA, un des récepteurs glutamatergiques, comme la phencyclidine et la kétamine, induisent à court-terme des symptômes positifs et négatifs chez des personnes saines et des patients schizophrènes (Javitt & Zukin, 1991; Krystal &

coll., 1994; Lahti & coll., 1995; Jentsch & Roth, 1999). Lorsque ces substances sont administrées à long-terme, elles induisent chez l'animal un dérèglement de la transmission dopaminergique de la voie mésocorticale (hypoactivité) et mésolimbique (hyperactivité) (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999). Ce dérèglement nous ramène à l'hypothèse de l'hypoactivité corticale et l'hyperactivité sous-corticale. Il a été proposé que le déséquilibre dopaminergique soit secondaire au mauvais fonctionnement glutamatergique et que les médicaments antipsychotiques, en rétablissant l'activité normale de la dopamine, normaliseraient indirectement la transmission glutamatergique (Laruelle & coll., 2003).

### **1.3.5 Hypothèse génétique et environnementale**

Toutes les hypothèses que nous avons discutées précédemment supposent que la schizophrénie est due à une altération neurobiologique. Quoique qu'elles proposent des explications à la présence de certains symptômes, elles n'en proposent aucune quant à l'origine des changements neurobiologiques.

L'incidence de la schizophrénie s'expliquerait en partie par une, ou plusieurs, aberration(s) génétique(s). En effet, la prévalence de la schizophrénie est plus grande dans les familles où un membre est atteint que dans la population en général. Un enfant d'un parent schizophrène aura 6 fois plus de chance de développer la maladie qu'un enfant de parent normal. Cependant, on ne peut pas dire que la schizophrénie est une maladie uniquement génétique, puisque son incidence et sa transmission ne suivent pas le modèle mendélien. En effet, les études portant sur les jumeaux homozygotes qui partagent les mêmes gènes révèlent un taux de concordance de 50%, c'est-à-dire que le jumeau homozygote d'un schizophrène aura seulement 50% de développer le désordre. Dans le cas des jumeaux hétérozygotes, le taux de concordance est de 20% (Gottesman & Bertelsen,

1989). La génétique constitue donc un des facteurs responsables de la schizophrénie (Suddath & coll., 1990; Lipska & Weinberger, 2000).

Des facteurs environnementaux en association avec la prédisposition génétique pourraient expliquer le développement ou le silence de la schizophrénie. L'hypothèse environnementale-neurodéveloppementale de la schizophrénie suggère que des complications obstétriques, des infections virales, des conditions sociales et familiales pourraient causer des lésions ou une maturation anormale du cerveau, ce qui en association avec les gènes causeraient la maladie (Garey & coll., 1998; Glantz & Lewis, 2000; Costa & coll., 2001; Harrison, 2004; Rapoport & coll., 2005). Ces événements pré et/ou postnataux constituent des facteurs de risque de la schizophrénie. Il est intéressant de noter que les événements prénataux qui restreignent le flot sanguin ou la croissance du fœtus, comme le tabagisme, l'abus de drogue, l'hypertension, le diabète chez la femme enceinte, la malnutrition, les anomalies du placenta, ou durant l'accouchement comme l'hypoxie ou l'anoxie, doublent les chances de développer la schizophrénie (Geddes & Lawrie, 1995; Verdoux & coll., 1997; Kunugi & coll., 2001; Cannon & coll., 2002). L'incidence de la schizophrénie a aussi été associée avec l'infection maternelle au virus de l'influenza, du cytomégalo virus, de l'herpès simplex de type 1, de la rubéole ou du virus de Borna lors du premier ou deuxième trimestre (Yolken & coll., 2000; Munk-Jorgensen & Ewald, 2001; Pearce, 2001; Dickerson & coll., 2003), et chez les enfants atteints en bas âge (Rantakallio & coll., 1997). Il semble que ce soit la réponse immunitaire au virus et non le virus lui-même qui soit le facteur de risque prépondérant (Gilmore & coll., 2005). Des événements postnataux pourraient aussi contribuer à l'apparition de la schizophrénie, comme l'abus de drogue, le statut socioéconomique et une situation familiale difficile (Rehn & Rees, 2005).

## **1.4 Co-morbidité : les troubles de consommation de substances chez les patients schizophrènes**

Selon le DSM-IV, les troubles de consommation de substance sont des troubles psychiatriques en soi (American Psychiatric Association, 2000). Ce terme englobe à la fois, l'abus de substance ainsi que la dépendance, antérieurement appelée toxicomanie. Ces deux troubles sont distincts bien que l'abus de substance puisse mener à un trouble de dépendance. Ces troubles, tout comme la schizophrénie et les autres maladies mentales, sont complexes et relativement hétérogènes à chaque personne. De façon intéressante, la consommation de drogue est souvent diagnostiquée en combinaison à certains autres troubles psychiatriques sévères, comme la schizophrénie (Safer, 1987; Regier & coll., 1990; Cuffel, 1996). En effet, la prévalence de développer un trouble de consommation chez une personne ayant déjà un diagnostic de désordre psychiatrique est de 50% (Regier & coll., 1990).

La présence de plusieurs diagnostics psychiatriques au même moment est appelée co-morbidité. Puisque les troubles de consommation de substance sont souvent associés à d'autres troubles mentaux, on dit de ces premiers troubles qu'ils sont co-morbides. En plus de sa forte présence chez les schizophrènes, notons que l'abus de drogue est aussi très présent chez les personnes souffrantes de troubles affectifs, des troubles de personnalité antisociale et des troubles d'anxiété (Regier & coll., 1990).

### **1.4.1 Prévalence**

Chez les schizophrènes, la consommation de drogue est un problème subordonnant, puisqu'il affecterait 40 à 70 % de cette population (Regier & coll., 1990; Sacks & coll., 1997; Ziedonis, 2004), tandis que la dépression, une autre co-morbidité très prévalente,

affecterait 25% de cette même population (Siris, 2000). Dans la population générale, la prévalence à vie d'un trouble de consommation est d'environ 16,5% (Regier & coll., 1990). Selon ces résultats, les schizophrènes auraient 4,6 fois plus de risque de souffrir d'un trouble de consommation (Regier & coll., 1990). De cette population psychiatrique, 33,7% aurait des troubles reliés à l'alcool, tandis que 27,5% auraient des troubles reliés aux autres drogues. Quoique l'alcool soit la substance la plus consommée dans toutes les populations, chez les schizophrènes le risque d'abuser ou de devenir dépendant des autres drogues d'abus (6,2 contre 3,3 pour l'alcool) est plus élevé que pour la population en générale (Regier & coll., 1990). Une analyse plus détaillée de l'étude révèle que la cocaïne est la drogue la plus consommée par les schizophrènes (McLellan & Druley, 1977; Richard & coll., 1985; Schneier & Siris, 1987; Regier & coll., 1990; Dixon & coll., 1991;). En effet, les schizophrènes ont 13,2 fois plus de risque de développer un trouble de consommation de cocaïne que la population en générale; ce risque est de 4,8 pour la marijuana et de 3,3 pour l'alcool (Regier & coll., 1990). Il semble également que la cocaïne soit la drogue la plus consommée de façon abusive par les patients atteints d'autres troubles psychiatriques, à l'exception de ceux atteints d'un trouble affectif qui consomment plus de sédatifs (Regier & coll., 1990).

#### **1.4.2 Hypothèses**

La forte association entre l'abus de drogue et la schizophrénie suggère que le désordre neurobiologique associé à la maladie constitue un facteur de vulnérabilité à l'abus des drogues, ou vice-versa. Il est difficile de déterminer lequel rend vulnérable à l'autre. Trois modèles ont été proposés pour expliquer la forte prévalence de co-morbidité chez les

schizophrènes : le modèle des facteurs communs, le modèle d'abus de substance secondaire et le modèle psychiatrique secondaire (Mueser & coll., 1998).

#### **1.4.2.1 Modèle de facteurs communs**

Le modèle des facteurs communs stipule que la co-morbidité résulte de la présence d'une multitude de facteurs de vulnérabilité communs aux deux désordres. Les facteurs étudiés jusqu'à ce jour, sont la génétique, les troubles de personnalité et le tempérament. Plusieurs études appuient l'hypothèse d'une contribution d'un facteur génétique dans la dualité des deux pathologies (Tsuang & coll., 1982; Vardy & Kay, 1983; Gershon & coll., 1988; Pulver & coll., 1989; Noordsy & coll., 1994). Ces études montrent que le nombre de parents proches atteints d'un trouble de consommation est plus élevé chez les schizophrènes co-morbides que chez les schizophrènes. Cependant, d'autres études tendent plutôt à infirmer l'hypothèse d'une association génétique entre les troubles de consommation et la schizophrénie (Morrison, 1975; Rimmer & Jacobsen, 1977; Gershon & coll., 1982; Bidaut-Russell & coll., 1994; Maier & coll., 1995). La population avec des troubles de comportement, plus particulièrement le trouble de personnalité antisociale, a été associée avec une plus grande prévalence de trouble d'abus ou de dépendance sévère (Cadoret & coll., 1984; Hesselbrock & coll., 1986; Alterman & Cacciola, 1991). De plus, le trouble de personnalité antisociale en bas âge serait associé à une plus forte prévalence de schizophrénie (Watt, 1978; Rutter, 1984; Asarnow, 1988; Robins, 1990; Robins & Price, 1991; Neumann & coll., 1995). Deux études ont démontré une association claire entre le trouble de comportement et la schizophrénie et le développement de trouble de consommation (Caton & coll., 1994, 1995; Mueser & coll., 1997). Finalement, le type de tempérament « novelty-seeker », selon les dimensions de Cloninger (1987), a été associé

fortement aux schizophrènes ayant des troubles de consommation avec le cannabis et l'alcool (Van Ammers & coll., 1997).

#### **1.4.2.2 Modèle d'abus de substance secondaire**

Le modèle d'abus de substance secondaire suggère que la présence du trouble mental implique des vulnérabilités qui facilitent le développement du trouble de consommation. Cette hypothèse est supportée par des études qui ont montré que la schizophrénie se présentait avant le trouble d'abus ou de dépendance (LeDuc & Mittleman, 1995; Hambrecht & Hafner, 1996; Swofford & coll., 1996; Addington & Addington, 1998). Sous le modèle d'abus de substance secondaire, deux hypothèses ont été proposées afin d'expliquer la forte prévalence de trouble de consommation chez les schizophrènes, soit l'hypothèse de l'automédication et l'hypothèse de l'hypersensibilité.

##### **1.4.2.2.1 Hypothèse de l'automédication**

L'hypothèse de l'automédication est celle qui a retenu le plus l'attention des chercheurs du domaine. Cette hypothèse stipule que les schizophrènes consomment des drogues afin de contrer les effets désagréables des symptômes et/ou du traitement pharmacologique (Pope, 1979; Khantzian, 1985, 1997; Dixon & coll., 1990, 1991; Mueser & coll., 1992; Joyal & coll., 2003). Par exemple, la substance permettrait de contrer les symptômes négatifs (cognitifs et dysphoriques) de la schizophrénie ou/et les effets secondaires des antipsychotiques comme le SEP, les déficits cognitifs ou la dysphorie neuroleptique. Cette hypothèse implique une prémisse importante : les schizophrènes choisiraient préférentiellement une substance pour les soulager d'un symptôme spécifique. Dans les lignes qui suivent nous passerons en revue les études portant sur la prise de

substances en général chez les schizophrènes et l'impact sur les effets désagréables. Par la suite, nous présenterons des études portant sur l'impact de la prise de psychostimulants sur les effets déplaisants de la schizophrénie et de son traitement pharmacologique, ceci dans le but de mieux comprendre la pertinence de la prémisse sous-jacente à l'hypothèse de l'automédication.

Parmi les symptômes négatifs on retrouve i) des déficits cognitifs, comme le déficit d'attention, de concentration et de mémoire, ii) des déficits sociaux reliés au langage et iii) des troubles émotifs, comme la dépression, l'anxiété, l'affect plat, un manque de motivation, la léthargie et la dysphorie. Plusieurs études montrent que l'abus de substances chez les schizophrènes a pour but de contrer les symptômes négatifs. En effet, plus de 50% des schizophrènes disent abuser de toutes substances confondues pour diminuer leurs émotions dépressives, pour augmenter leur plaisir, leur énergie et leurs aptitudes sociales (Dixon & coll., 1990, 1991). D'autres études ont aussi révélé un apaisement des symptômes négatifs, comme les déficits de sociabilité, l'insomnie et la dépression avec la prise de substances, particulièrement la cocaïne, l'alcool et le cannabis (Dixon & coll., 1990, 1991; Noordsy & coll., 1991). Le cannabis (Bersani & coll., 2002) et la cocaïne (Serper & coll., 1995) se sont aussi avérés bénéfiques pour contrer les symptômes négatifs généraux en améliorant le score des schizophrènes utilisateurs de ces substances au SANS (Scale for Assessment of Negative Symptom).

Les substances pourraient permettre aux schizophrènes d'améliorer leur performance cognitive. En effet, le groupe schizophrène consommateur de substances obtient de meilleurs résultats au niveau de la mémoire explicite au test CANTAB et aux tâches psychomotrices que le groupe de non consommateur (Carey & coll., 2003; Potvin & coll., 2005). De plus, 19% des schizophrènes affirment abuser de substances pour

augmenter leur concentration, tandis que 17% affirment que cela leur permet de mieux étudier et de travailler (Dixon & coll., 1991).

Dans la littérature des schizophrènes co-morbides, on utilise souvent le mot dysphorie. La dysphorie se définit par un mélange d'anxiété, d'agitation, de dépression, d'hostilité, de culpabilité, d'idées suicidaires, de manque d'ambition et d'intérêt et de fatigue (Singh, 1976; Van Putten & coll., 1981; Awad & Hogan, 1985). Cet état d'inconfort affectif est un aspect des symptômes négatifs de la schizophrénie, mais les chercheurs ont remarqué que l'utilisation d'antipsychotiques typiques pourrait être responsable de cette altération affective, appelée dans ce cas dysphorie neuroleptique (Van Putten & May, 1978; Van Putten & coll., 1981; Dixon & coll., 1991; Awad & Hogan, 1985; Awad, 1993). Les antipsychotiques typiques ont une très forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de la voie mésocorticolimbique, voie impliquée dans le phénomène de récompense et de punition (Bressan & Crippa, 2005), la dysphorie serait causée par une altération dopaminergique au niveau de cette voie. En effet, la déplétion des neurones dopaminergiques au complexe nucleus accumbens-striatum induit de la dysphorie chez les schizophrènes (Voruganti & Awad, 2006). Le même état affectif est observé suite à l'administration de drogues antagonistes dopaminergiques, comme les antipsychotiques typiques, autant chez les schizophrènes, les Tourettes (Singh, 1973; Belmaker & Wald, 1977; Van Putten & May, 1978; Caine & Polinsky, 1979; Emerich & Sanberg, 1991) que chez les personnes saines (Belmaker & Wald, 1977). De plus, par imagerie cérébrale, on a pu dénoter une association nette entre la concentration dopaminergique striatale (Heinz & coll., 1994; Voruganti & coll., 2001; Verhoeff & coll., 2003; Voruganti & Awad, 2004) et entre le taux de liaison de la drogue aux récepteurs D2 corticaux et la sévérité des symptômes dysphoriques et affectifs (Hietala & coll., 1999; Fujita & coll., 2000).

Il est toutefois difficile de différencier les affections dysphoriques de celles associées à la dépression, l'anxiété, la solitude et l'ennui (Bartels & Drake, 1988). Or, plusieurs études séparent les résultats qui associent la dysphorie aux schizophrènes consommateurs de substances, des résultats qui associent les symptômes négatifs à cette même double-morbidité. La schizophrénie a été associée à une prévalence assez élevée de dépression et de dysphorie (Drake & Cotton, 1986; Birchwood & coll., 1993; Voruganti & coll., 2000). La dysphorie, l'anxiété et le stress seraient des facteurs inducteurs de trouble de consommation dans la population générale et schizophrène (Cuffel & coll., 1993; Serper & coll., 1995; Voruganti & coll., 1997, 2004; Brady & Sonne, 1999). En effet, les schizophrènes-dysphoriques ont quatre fois plus de chance de développer un comportement inapproprié envers une substance d'abus à comparer les schizophrènes non-dysphoriques (Voruganti & coll., 1997). Donc, les schizophrènes prendraient des substances pour traiter leurs affections dysphoriques et se sentir mieux émotionnellement (Khantzian, 1985, 1997; Schneier & Siris, 1987; Test & coll., 1989; Dixon & coll., 1990, 1991; Noordsy & coll., 1991; Warner & coll., 1994; Baigent & coll., 1995; Addington & Duchak, 1997; Voruganti & coll., 1997, 2000, 2004). En effet, 75% des schizophrènes affirment prendre des drogues pour ressentir du bonheur (inverse de la dysphorie) et se sentir plus calme (Dixon & coll., 1990). De plus, la prise d'antidépresseurs chez les personnes dysphoriques diminuerait la sévérité de la consommation de substance(s) (Siris & coll., 1988, 1991), la prise de cocaïne (Siris & coll., 1991; Ziedonis & Kosten, 1991) et de narcotique (Woody & coll., 1975). D'autres études n'ont cependant pas dénoté d'association entre la dysphorie chez les schizophrènes et la prévalence de troubles d'abus ou de dépendance (Buckley & coll., 1994; Linszen & coll., 1994).

Finalement, les schizophrènes abuseraient de substances afin de diminuer le SEP induit par les médicaments antipsychotiques typiques (Khantzian, 1985, 1997; Schneier & Siris, 1987). En effet, les schizophrènes co-morbides sont probablement plus enclins à développer ces effets secondaires moteurs parce que leur dose de médicament est généralement plus élevée, conséquence de leurs fréquentes hospitalisations (Seibyl & coll., 1993). L'abus de substances psychoactives comme la nicotine, l'alcool, le cannabis et les psychostimulants diminuerait le SEP en augmentant la relâche dopaminergique (Knudsen & Vilmar, 1984; Scheller-Gilkey & coll., 2003; Barnes & coll., 2006). L'alcool pourrait améliorer le SEP par son action facilitatrice sur le récepteur GABA<sub>A</sub> et son action antagoniste aux récepteurs NMDA. Cependant, très peu de schizophrènes affirment abuser de drogue pour diminuer cet effet secondaire des médicaments antipsychotiques (Dixon & coll., 1991); la difficulté à associer les deux phénomènes pourrait expliquer cette affirmation.

#### **1.4.2.2.1.1 Le choix de la drogue**

En accord avec l'hypothèse de l'automédication, les schizophrènes choisiraient une substance qui atténuerait les effets désagréables de la maladie et/ou du traitement pharmacologique (Khantzian, 1985, 1997). Les schizophrènes semblent plus enclin à consommer les drogues psychostimulantes, particulièrement la cocaïne (McLellan & Druley, 1977; Richard & coll., 1985; Schneier & Siris, 1987; Regier & coll., 1990; Dixon & coll., 1991; LeDuc & Mittleman, 1995). La préférence des schizophrènes pour les psychostimulants, dénotée par certaines études, s'expliquerait majoritairement par l'hypothèse de l'automédication envers les symptômes affectifs. En support à cette hypothèse de l'utilisation des psychostimulants, il a été observé que toutes les populations

atteintes de troubles affectifs confondues, incluant les schizophrènes, auraient une plus forte propension à utiliser des psychostimulants (Regier & coll., 1990). La discussion qui suit porte sur la cocaïne, la substance qui fait l'objet de ce travail.

Il est connu que la cocaïne puisse avoir des effets bénéfiques chez le schizophrène. Elle diminue la fatigue et les troubles affectifs comme les symptômes dépressifs et la dysphorie (Khantzian, 1983; Khantzian & coll., 1984; Dixon & coll., 1990, 1991). Elle améliorerait aussi les troubles de comportement, l'estime de soi, l'autoritarisme et la tolérance à la frustration (Khantzian, 1983; Khantzian & coll., 1984). La cocaïne augmente indirectement la relâche synaptique de la dopamine (Ritz & coll., 1987; Di Chiara & Imperato, 1988; Pettit & Justice, 1989) au niveau mésocorticolimbique (Di Chiara & Imperato, 1988; Pettit & Justice, 1989; Wise, 1996). La cocaïne permettrait de renverser, ou d'atténuer, les symptômes négatifs en accord avec l'hypothèse hypodopaminergique mésocorticale (Grace, 1991). Cette hypothèse est appuyée par les résultats de plusieurs études cliniques. Les schizophrènes qui prennent de la cocaïne présentent moins de symptômes émotifs négatifs comme la dépression, l'apathie, l'anergie, la dysphorie et la léthargie (Khantzian & coll., 1985; Schneier & Siris, 1987; Dixon & coll., 1990, 1991; Lysaker & coll., 1994; Serper & coll., 1995). De plus, l'administration d'amphétamine aux patients schizophrènes très affectés par les symptômes négatifs s'avère bénéfique (Angrist & coll., 1982). L'utilisation de psychostimulants serait aussi favorable pour diminuer la dysphorie qui résulte de la pathologie et du traitement avec des médicaments antipsychotiques typiques (Khantzian, 1985, 1997; Dixon & coll., 1990, 1991). D'autres études ont aussi noté une amélioration d'autres effets secondaires, comme le SEP et les déficits cognitifs, induits par le traitement chronique aux médicaments antipsychotiques typiques (Schneier & Siris, 1987; Dixon & coll., 1990; Kirrane & coll., 2000). Ces effets

secondaires ont été préalablement associés aux propriétés pharmacodynamiques des médicaments antipsychotiques, soit de bloquer préférentiellement le récepteur à dopamine D2. Les bénéfices s'expliqueraient par l'effet potentialisateur des psychostimulants sur la neurotransmission dopaminergique (Ritz & coll., 1987; Di Chiara & Imperato, 1988; Pettit & Justice, 1989) et par l'interférence de ces drogues sur le traitement pharmacologique (Bowers & coll., 1990). Mais, d'autres études contredisent ces observations. En effet, la prise de psychostimulants à long-terme induit des symptômes positifs chez des personnes non schizophrènes et des effets négatifs sur l'affect des schizophrènes. Les patients qui présentent une co-morbidité seraient plus dépressifs (Brady & coll., 1990; Sevy & coll., 1990) que les schizophrènes qui n'abusent pas de psychostimulants. De plus, on a observé que la prise d'amphétamine augmentait les symptômes négatifs, ce qui est contraire à ce qui a été mentionné précédemment (Sevy & coll., 1990). Enfin, plusieurs études mentionnent que la cocaïne est une drogue qui détériore les fonctions cognitives (Sevy & coll., 1990; Serper & coll., 2000; Potvin & coll., 2005). Finalement, d'autres études supportent plutôt que les dépressifs non-schizophrènes préfèrent abuser de substances sédatives au lieu des psychostimulants (McLellan & Druley, 1977).

#### **1.4.2.2.2 Hypothèse de la vulnérabilité biologique et de l'hypersensibilité**

La schizophrénie et les troubles de consommation pourraient être causés par la présence de facteurs de vulnérabilité biologique communs (Arndt & coll., 1992). Cette hypothèse est la plus récente. Précédemment, nous avons vu que les symptômes de la schizophrénie résultent d'un dysfonctionnement de la neurotransmission dopaminergique au niveau mésocorticolimbique et mésostriatal (Goldstein & Deutch, 1992). Or, on reconnaît aujourd'hui que la dopamine joue un rôle dans le renforcement positif ou la

récompense induite par les stimuli qu'ils soient internes ou externes. Elle joue également un rôle dans le développement de l'appétence à un stimulus (Wise, 1994). Les deux pathologies semblent donc, impliquer une altération de la neurotransmission dopaminergique. Selon cette hypothèse, les schizophrènes, dus au dérèglement sémiologique au niveau neurotransmissif, seraient plus sensibles aux effets autant positifs que négatifs des drogues (Heinz & coll., 1994). Plusieurs études semblent appuyer cette hypothèse. Par exemple, on a observé que les psychostimulants produisent chez les schizophrènes des effets neurobiologiques à des doses inférieures à celles requises pour produire les mêmes effets chez les patients non-schizophrènes (Janowsky & Davis, 1976; Lieberman & coll., 1984, 1987). De plus, l'amphétamine induit des effets moteurs plus intenses, comme des mouvements involontaires et de la dystonie, chez les schizophrènes par rapport à la population générale (Hergarty & coll., 1991). Une exacerbation des symptômes psychotiques a aussi été observée suite à une consommation d'une petite quantité d'alcool ou d'autres drogues d'abus (Treffert, 1978; Knudsen & Vilmar, 1984). L'hypersensibilité des schizophrènes aux substances d'abus a été confirmée par une étude longitudinale portant sur les populations psychiatriques. Près de 95% des patients atteints de maladies psychiatriques affichent des conséquences négatives durant la prise d'alcool contrairement à 50% de la population générale (Drake & Wallach, 1993). Cette étude est en accord avec l'observation d'une augmentation du nombre d'hospitalisations chez les schizophrènes qui consomment des drogues (Swofford & coll., 1996). Donc selon ces études, les schizophrènes sont plus sensibles aux effets renforçants et aux effets négatifs des drogues, ce qui pourrait augmenter la prévalence de consommation inappropriée de substances dans cette population.

Cependant, les résultats qui incitent à croire à l'hypothèse de l'hypersensibilité ne font pas l'unanimité. D'autres études n'ont pas observé un effet plus intense de l'amphétamine dans la population schizophrène (Angrist & coll., 1982; van Kammen & coll., 1982; Cesarec & Nyman, 1985).

### **1.4.2.3 Modèle psychiatrique secondaire**

Selon ce modèle, l'utilisation de drogues engendre des troubles psychiatriques, comme la schizophrénie chez des gens qui, autrement, n'auraient pas été atteints (Cantor-Graae & coll., 2001). Cette hypothèse se base principalement sur les effets psychotiques des drogues, particulièrement les psychostimulants et les hallucinogènes, qui se confondent avec les symptômes positifs de la schizophrénie (Bell, 1965; Hensala & coll., 1967; Freedman, 1968) et sur l'hypothèse catécholaminergique de la schizophrénie. Donc, en accord avec l'hypothèse cathécolaminergique de la schizophrénie, les substances psychotropes augmenteraient la relâche synaptique des catécholamines, dont la dopamine, et induiraient ainsi des symptômes psychotiques et des troubles psychiatriques.

Des études cliniques ont aussi permis d'appuyer cette hypothèse. Premièrement, les chercheurs ont remarqué, par des études rétrospectives qui comparent la population schizophrène-consommateur à la population schizophrène non-consommateur, que les troubles de consommation précèdent les premiers symptômes psychotiques (Andreasson & coll., 1987, 1989; Sevy & coll., 1990; Rabinowitz & coll., 1998). De plus, une immense étude prospective, incluant 45 570 jeunes hommes Suédois de l'armée, a permis d'observer une forte association entre la consommation de cannabis et l'induction de schizophrénie (Andreasson & coll., 1987). Selon cette étude, le risque relatif de développer la schizophrénie lorsqu'on a un historique de gros consommateur de cannabis est de 6 et

l'induction de la schizophrénie dans cette population serait précoce et caractérisée par des symptômes psychotiques (Andreasson & coll., 1987). Cependant, aucune autre association entre la schizophrénie et la prise de d'autres types de drogue n'a pu être faite.

Encore une fois, cette hypothèse ne fait pas l'unanimité. Précédemment, nous avons présenté des études qui n'ont pas permis d'observer la séquence temporelle suivante : la prise de substance induit la schizophrénie (LeDuc & Mittleman, 1995; Hambrecht & Hafner, 1996; Swofford & coll., 1996; Addington & Addington, 1998). Finalement, une méta-analyse de 107 publications entre 1975 et 1994 portant sur l'abus de substance chez les schizophrènes conclut que l'apparition du trouble de consommation et celle de la schizophrénie seraient synchrones (LeDuc & Mittleman, 1995). Toutefois, il faut être prudent avec les résultats provenant de la détermination de la séquence temporelle de l'apparition des troubles, puisqu'il est impossible de déterminer avec véracité la première apparition des symptômes de la schizophrénie. En effet, en accord avec la démarche évaluative du diagnostic proposé par le DSM, le patient doit présenter depuis minimalement 6 mois des signes affaiblis des symptômes de la schizophrénie pour officialiser le diagnostic. Ainsi, l'établissement du diagnostic d'un schizophrène variera selon chaque patient et selon le développement de la symptomatologie. Pour ces raisons, lorsque les chercheurs tentent d'établir la séquence temporelle entre l'apparition du trouble de consommation et de la schizophrénie, ils utilisent généralement la date du diagnostic, ce qui ne correspond pas nécessairement au début réel de la maladie.

En conclusion, aucune hypothèse vue ci-dessus ne semble supporter totalement la grande prévalence de trouble de consommation chez les schizophrènes. Or, les deux hypothèses du modèle d'abus de substance secondaire, soit l'automédication et le mécanisme étiologique commun, obtiennent le plus d'appui dans la littérature.

### 1.4.3 Quétiapine

La quétiapine a été découverte par AstraZeneca en 1984 et mise sur le marché en 1997, suite à l'acceptation de la « Food and Drug Administration » (FDA). Elle est disponible dans plus de 70 pays pour le traitement de la schizophrénie (Nemeroff & coll., 2002). Son efficacité clinique a été confirmée par la réduction des symptômes de la schizophrénie tels que mesurés par les échelles suivantes : Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), Clinical Global Impressions (CGI) (Arvanitis & Miller, 1997) et Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Emsley & coll., 2000). Elle s'est avérée supérieure à l'halopéridol et au placebo pour l'amélioration du PANSS (Emsley & coll., 2000), de l'humeur, des émotions (Emsley & coll., 2003), ainsi que la cognition (Purdon & coll., 2001; Velligan & coll., 2002, 2003) et l'agressivité (Chengappa & coll., 2003). Son profil pharmacodynamique et chimique (famille des dibenzothiazépines) est fort similaire à ceux de la clozapine (voir Tableau V, page 57); elle a l'avantage de ne pas induire l'agranulocytose. Des études effectuées chez le rat ont montré que la quétiapine (0.078 -10 mg/kg) pouvait être substituée à la clozapine (1.25mg/kg) dans le test de discrimination (Prus & coll., 2005); ces résultats indiquent donc que les deux médicaments induisent des effets physiologiques et psychologiques qui se confondent.

Tableau V: Le profil pharmacodynamique de la quétiapine, la clozapine et l'halopéridol chez le cerveau du rat et de l'humain

	1) Ki (nM) cerveau de rats			2) Kd (nM) cerveau humain post-mortem			
	Quétiapine	Clozapine	Halopéridol		Quétiapine	Clozapine	Halopéridol
<b>D2</b>	69	36	0,82	<b>D2</b>	770	210	2,6
<b>D1</b>	390	53	15	<b>5-HT2a</b>	31	2,59	61
<b>5-HT2a</b>	82	4	28	<b>5-HT2c</b>	3500	4,8	4700
<b>5-HT2c</b>	1500	5	1500	<b>5-HT1a</b>	300	160	1800
<b>5-HT1a</b>	>830	710	2600	<b>alpha-1</b>	8,1	6,8	17
<b>alpha-1</b>	4,5	3,7	7,3	<b>alpha-2</b>	80	15	600
<b>alpha-2</b>	1100	51	1600	<b>M</b>	1400	9	>10 000
<b>M</b>	56	0,98	570	<b>H1</b>	19	3,1	260
<b>H1</b>	21	17	>730				

1) Arnt & Skarsfeldt, 1998

2) Richelson & Souder, 2000

La quétiapine est le médicament antipsychotique qui possède la plus faible affinité pour le récepteur D2 (Richelson & Souder, 2000). Nous avons vu que l'effet antagoniste à ce récepteur est associé à la réduction des symptômes positifs, et de certains effets secondaires tels que le SEP, la dyskinésie tardive, la dysphorie neuroleptique, les dérèglements endocriniens (sécrétion de prolactine) et désordres sexuels. La faible affinité de la quétiapine pour le récepteur D2 contribue à sa faible propension à induire ces effets secondaires. Aussi, elle se dissocie de ce récepteur 100 fois plus rapidement que l'halopéridol (Seeman & Tallerico, 1999). Les propriétés de la quétiapine permettraient d'atténuer la neurotransmission au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique et mésostrée de façon à réduire les symptômes positifs de la schizophrénie (Kinon & Lieberman, 1996), tout en évitant l'induction de troubles moteurs (Seeman & Tallerico, 1998, 1999), de dysphorie neuroleptique (Potvin & coll., 2003) et l'élévation des taux plasmatiques de prolactine.

D'autres propriétés pharmacodynamiques de la quétiapine pourraient contribuer à son profil clinique. En se basant sur ce qui a été mentionné précédemment, on peut supposer que son action au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> (Kinon & Lieberman, 1996) et 5-HT<sub>2c</sub> (Di Giovanni & coll., 1999; Navailles & coll., 2004) pourrait être non-négligeable; on ne peut pas écarter aussi la contribution de son action agoniste partielle aux 5-HT<sub>1a</sub>. La quétiapine pourrait aussi contrer la dysphorie neuroleptique associée à la réduction de la neurotransmission dopaminergique en agissant sur les récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> (Di Matteo & coll., 1998, 1999) et 5-HT<sub>1a</sub> (Lejeune & Millan, 1998); cela constituerait un contrepois fonctionnel en augmentant la sécrétion de dopamine au niveau mésolimbique. L'action de la quétiapine sur la neurotransmission sérotoninergique permettrait donc de maintenir la neurotransmission dopaminergique dans un certain équilibre fonctionnel.

Certaines études cliniques ont rapporté que la quétiapine améliore les symptômes négatifs et cognitifs, contrairement à l'halopéridol (Emsley & coll., 2000, 2003). Il est intéressant de noter que des études effectuées chez le rat ont permis de montrer que la quétiapine, à l'instar de la clozapine, augmente le niveau extracellulaire de dopamine et de noradrénaline dans le CPF (Svensson, 2003; Pira & coll., 2004). On se rappellera qu'une baisse de dopamine dans le CPF est associée aux symptômes négatifs et cognitifs. Cette action de la quétiapine résulte possiblement de son action agoniste aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub>; son action est partielle puisque son efficacité est 40% inférieure à celle de la sérotonine (Newman-Tancredi & coll., 1998). L'activation des récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> altérerait la boucle de rétroaction qui lie fonctionnellement la voie mésocorticale et la voie mésolimbique (Millan, 2000). Le récepteur 5-HT<sub>2c</sub> pourrait aussi contribuer à l'effet stimulant de la quétiapine sur la dopamine dans le CPF (Gobert & coll., 2000), ce qui améliorerait la cognition. Finalement, il a été proposé que l'action conjointe de la quétiapine sur les

récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques localisés sur les terminaisons nerveuses soit responsable de l'augmentation de ces neurotransmetteurs dans le CPF (Devoto & coll., 2003); par ce(s) mécanisme(s), la quétiapine diminuerait l'intensité des symptômes négatifs et cognitifs.

Comme tous les autres médicaments, la quétiapine n'est pas dépourvue d'effets secondaires indésirables. L'effet adverse le plus fréquent induit par un grand nombre de médicaments antipsychotiques atypiques est le gain de pondéral. Deux sites d'action retiennent l'attention, les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et les récepteurs H<sub>1</sub> (voir Tableau V, page 57) (Tandon, 2002). L'affinité des médicaments atypiques pour ces récepteurs varie d'un à l'autre, ce qui détermine leur propension à induire une augmentation du poids corporel. Une étude s'échelonnant sur un an évaluant le gain de poids acquis suite aux traitements avec différents médicaments antipsychotiques atypiques, a permis de déterminer l'ordre suivant (du plus élevé au plus faible): clozapine = olanzapine > rispéridone > quétiapine > ziprasidone (voir Nasrallah & Mulvihill, 2001). La quétiapine semble donc dans le bas du peloton avec la ziprasidone; son effet sur le gain pondéral ne dépend ni de la dose ni du genre du patient.

La quétiapine possède également une certaine affinité pour les récepteurs cholinergiques quoique faible par rapport à la clozapine (voir Tableau V, page 57). Cette propriété a quand même un certain avantage puisqu'elle permet de minimiser les effets indésirables typiques aux médicaments anticholinergiques (voir 1.2.1.2.4 Les autres neurotransmetteurs).

### 1.4.3.1 Antipsychotiques atypiques : solution thérapeutique

Peu importe l'hypothèse, il est important de bien comprendre l'effet des antipsychotiques sur le trouble de consommation, ainsi que l'effet des drogues d'abus sur la schizophrénie et le traitement pharmacologique de la schizophrénie. Deux classes d'antipsychotiques, soit typique et atypiques, sont à la disposition des psychiatres pour traiter les symptômes de la schizophrénie. Nous avons défini, précédemment, les propriétés des molécules de ces deux familles. Le caractère bénéfique de la plus récente classe d'antipsychotique, soit les atypiques, est encore contesté. Dans le cas d'abus de drogue, il est intéressant de voir si ces deux classes de médicaments agissent de la même façon et si une pourrait être plus bénéfique pour cette sous-population de la schizophrénie.

Récemment, plusieurs études cliniques rapportent que les antipsychotiques atypiques ont un potentiel anti-abusif. Au début des années 1990, les chercheurs relataient de façon très anecdotique une diminution de la sévérité du trouble de consommation chez les schizophrènes traités à la clozapine (Albanese & coll., 1994). Les deux patients rapportés, précisaient que l'abus de substance leur permettait de se sentir mieux et plus sociable; suite à l'introduction de la clozapine, ils se sentaient beaucoup mieux au plan émotif et n'avaient plus de motif pour continuer l'abus de substance. Des études de cas semblables impliquant la clozapine se sont ajoutées à la littérature (Buckley & coll., 1994; Yovell & Opler, 1994; Buckley, 1998; Tsuang & coll., 1999), en plus des études naturalistiques (Marcus & Snyder, 1995; Lee & coll., 1998), rétrospectives (George & coll., 1995; Zimmet & coll., 2000) et prospectives (Drake & coll., 2000). Selon ces études préliminaires, il est suggéré que la clozapine soit efficace pour réduire le taux de consommation de drogues d'abus comme la nicotine, l'alcool, les psychostimulants et les

hallucinogènes chez les schizophrènes. Toutefois, ces observations devront être validées par une étude à double-insu.

Ensuite, les molécules anti-psychotiques qui partagent le même profil pharmacodynamique que la clozapine (voir Tableau IV, page 34) ont été étudiées afin de savoir si elles procureraient les mêmes bénéfices. En effet, la quétiapine, un analogue de la clozapine, réduit elle aussi la sévérité du trouble de consommation de drogue chez les personnes souffrantes de maladie psychiatrique, selon les études de cas (Weisman, 2003; Potvin & coll., 2004), les études pilotes (Brown & coll., 2002, 2003) et les études prospectives (Sattar & coll., 2004; Potvin & coll., 2006). Des résultats bénéfiques ont aussi été obtenus avec l'olanzapine, un autre analogue de la clozapine (Noordsy & O'Keefe, 1999; Bano & coll., 2001; Littrell & coll., 2001; Noordsy & coll., 2001).

La majorité des chercheurs expliquent l'avantage des antipsychotiques atypiques envers les troubles de consommation chez les schizophrènes par rapport aux antipsychotiques typiques par l'hypothèse d'automédication. En effet, si on se fie aux témoignages des patients, la clozapine et ses analogues améliorent leur état affectif. Tel que mentionné précédemment, le malaise affectif ressenti par les schizophrènes peut être de nature sémiologique (symptômes négatifs) ou de nature thérapeutique (dysphorie neuroleptique). Les antipsychotiques atypiques, comme la clozapine et ses analogues, ont un profil pharmacologique qui laisse croire qu'ils seraient moins apte à induire de la dysphorie et pourrait même améliorer l'hypofrontalité, responsable des symptômes négatifs de la schizophrénie. Ainsi, ces antipsychotiques diminueraient la propension émotionnelle des schizophrènes à abuser de substances illicites (Wiley & Porter, 1990; Miller & coll., 1994; Voruganti & coll., 1997, 2000; Khantzian, 1997; Blanchard & coll., 2000).

Pour mieux comprendre l'action pharmacodynamique responsable des avantages cliniques que confèrent la quétiapine, envers l'abus de drogue, nous utiliserons un modèle animal du phénomène de récompense.

## **2. Modèle Animal**

L'autostimulation électrique intracérébrale est un phénomène induit chez l'animal en laboratoire. Il s'agit d'un modèle animal qui permet d'étudier le substrat neurobiologique de la récompense; il fut mis au point en 1954 par James Olds et Peter Milner, alors chercheurs au département de psychologie de l'université McGill (Olds & Milner, 1954). Ces chercheurs ont noté que la stimulation électrique du cerveau pouvait induire chez le rat un comportement d'exploration et que celui-ci avait tendance à demeurer dans la partie de l'enceinte où il se trouvait lorsque lui était administrée la stimulation. Ils en ont déduit que la stimulation électrique constituait pour le rat un renforcement positif. Pour tester leur hypothèse, ils placèrent le rat dans une cage dans laquelle il y avait un levier; l'appui sur le levier avait pour conséquence d'administrer une courte stimulation électrique intracérébrale. Ils rapportèrent que le rat apprit rapidement à appuyer sur le levier et qu'il le faisait tant et aussi longtemps que le levier actionnait le stimulateur; c'était ce que l'on appelle maintenant le comportement d'autostimulation intracérébrale (ASI). Aucune tolérance ou sensibilisation ne se développe à l'effet de récompense induit par la stimulation électrique; ceci constitue un avantage puisqu'il permet d'obtenir des mesures stables dans le temps (Olds & Milner, 1954; Olds, 1956a). L'hypothèse émise pour expliquer ce comportement est que la stimulation électrique active les neurones normalement activés par des stimuli naturels qui agissent comme renforcement positif, tels que de la nourriture, de l'eau ou encore un partenaire sexuellement réceptif. On s'entend pour considérer ces neurones comme faisant partie du circuit nerveux de la de la récompense.

Ce modèle animal a permis de cartographier le circuit nerveux de la récompense dans le système nerveux central et de caractériser certaines des propriétés physiologiques et pharmacologiques des neurones qui le constituent.

## 2.1 Anatomie

Les neurones responsables de la récompense induite par la stimulation électrique sont localisés principalement dans les régions profondes du cerveau notamment dans le myélocéphale, le métencéphale, le mésencéphale, le diencephale et le prosencéphale ventrale. Ce travail n'étant pas axé sur ce comportement comme tel, nous limiterons la discussion sur la région la plus étudiée à ce jour, soit l'hypothalamus latéral.

La stimulation électrique de l'hypothalamus latéral induit un puissant effet de récompense, un phénomène connu dès la découverte du comportement d'ASI (Olds & Milner 1954; Olds, 1956b; Olds & coll., 1960; Olds & Olds, 1963; Huang & Routtenberg, 1971; Gratton & Wise, 1983). L'hypothalamus latéral fait parti du faisceau médian prosencéphalique (FMP) qui est constitué de neurones qui lient les régions caudales et régions rostrales du cerveau profond (régions sous-corticales). La récompense peut être induite par la stimulation du FMP, tout le long de son parcours entre le mésencéphale ventral, le prosencéphale ventral (Olds & coll., 1960; Olds & Olds, 1963; Routtenberg & Malsbury, 1969; Corbett & Wise, 1980; Wise, 1981; Rompre & Miliaressis, 1985; Forgie & Shizgal, 1993) et l'ATV (Liebman & coll., 1973; Corbett & Wise, 1980; Wise, 1981; Rompre & Miliaressis, 1985; Forgie & Shizgal, 1993). La stimulation de certains noyaux plus dorsaux tels que les noyaux thalamiques dorsaux, centro-médians, et réticulaires induisent également la récompense (Cooper & Taylor, 1967). Il existe plusieurs sites prosencéphaliques qui reçoivent et envoient des afférences et des efférences du FMP qui supportent l'ASI, ce sont le CPF, le striatum (Olds & coll., 1960; Olds & Olds, 1963; Phillips & coll., 1976; Prado-Alcala & coll., 1984), le nucleus accumbens, l'amygdale, le bulbe olfactif et le gyrus dentelé de l'hippocampe (Olds & Olds, 1963; Collier & Routtenberg, 1984). Au niveau caudal, il existe aussi un important contingent de fibres

nerveuses appartenant au circuit de la récompense situées dans le mésencéphale médian au niveau du raphé dorsal (Rompre et Miliareisis, 1985; Rompre & Boye, 1989). Ces fibres se prolongent dans le mésencéphale ventrale et la partie la plus caudale du FMP, et il est possible que ce soit les mêmes que celles que l'on retrouve dans l'hypothalamus latéral (voir Boye & Rompre, 1996).

## **2.2 Substrat nerveux de la récompense induite par la stimulation électrique du faisceau médian prosencéphalique**

Suite à la cartographie anatomique des sites impliqués dans le comportement d'ASI, les chercheurs ont suggéré que le substrat nerveux du renforcement était constitué de neurones catécholaminergiques. En effet, un grand nombre de sites positifs pour l'ASI dans le mésencéphale ventral et le FMP se retrouvent dans des zones qui sont riches en neurones dopaminergiques (German & Bowden, 1974; Corbett & Wise, 1980; Wise, 1981; Lindvall & coll., 1984). De plus, les corps cellulaires dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) qui sont à l'origine de la voie mésocorticolimbique, reçoivent des afférences du FMP dont l'hypothalamus latéral (Corbett & Wise, 1980; Shizgal & coll., 1980; Wise, 1981; Bielajew & Shizgal, 1982, 1986; Durivage & Miliareisis, 1987; Gratton & Wise, 1988); ces afférences peuvent activer la voie mésocorticolimbique (Gratton & coll., 1988; Blaha & Phillips, 1990; Bauco & Wise, 1994). Toutefois, d'autres études ont montré que des sites positifs sont localisés dans des zones qui ne contiennent ni de corps cellulaires ni de terminaisons nerveuses dopaminergiques (Routtenberg & Sloan, 1972; Collier & coll., 1977; Gallistel & coll., 1981; Prado-Alcala & coll., 1984; Prado-Alcala & Wise, 1984; Rompre & Miliareisis, 1985; Forgie & Shizgal, 1993) ou noradrénergiques (Amaral & Routtenberg, 1975; Corbett & Wise, 1979; van der Kooy & Phillips, 1979).

Cette observation laisse supposer que le circuit de la récompense ne comprend pas exclusivement des neurones catécholaminergiques.

### **2.2.1 Études pharmacologiques – modulation dopaminergique**

Les études pharmacologiques sont venues appuyer l'hypothèse stipulant que la dopamine constitue une composante du circuit nerveux de la récompense. La récompense induite par la stimulation électrique du FMP est altérée par des drogues qui atténuent ou augmentent la neurotransmission dopaminergique (Wise & Rompre, 1989). Les substances qui augmentent la concentration extracellulaire de dopamine, telles que la cocaïne (Galloway, 1988; Nestler & coll., 1990; Wise & coll., 1992; Baucó & coll., 1993), l'amphétamine (Corrodi & coll., 1967; Gallistel & Karras, 1984; Wise & Munn, 1993), la morphine (Nowycky & coll., 1978; Gysling & Wang, 1983; Matthews & German, 1984; Rompre & Wise, 1989; Johnson & North, 1992; Baucó & coll., 1993; Carlezon & Wise, 1993) et la neurotensine (Kalivas & Taylor, 1985; Cador & coll., 1989) amplifient l'effet de la stimulation électrique (Nazzaro & coll., 1981; van Wolfswinkel & van Ree, 1985; Hubner & coll., 1987; Jenck & coll., 1987; Maldonado-Irizarry & coll., 1994); cette amplification résulterait de l'activation des récepteurs D1 et D2 par la dopamine libérée par les terminaisons nerveuses. L'administration d'un agoniste D2, comme le quinpirole (Nakajima & coll., 1993), ou d'un agoniste D1, comme le SKF-38393 (Hunt & coll., 1994; Ranaldi & Beninger, 1994), amplifie l'effet de récompense, alors que les antagonistes à ces récepteurs comme l'halopéridol, le pimozide et le SCH-23390 l'atténuent (Gallistel & Davis, 1983; Stellar & coll., 1983; Gallistel & Karras, 1984; Miliareisis & coll., 1986a; Wise & Rompre, 1989; Hunt & coll., 1994; Ranaldi & Beninger, 1994). On a trouvé une corrélation élevée entre l'affinité des drogues pour le récepteur D2 et leur efficacité à

atténuer la récompense induite par la stimulation du FMP; ceci vient renforcer l'hypothèse de l'implication de la dopamine au phénomène de récompense et particulièrement du rôle du récepteur D2 (Gallistel & Freyd, 1987). Il n'y a aucune corrélation entre l'affinité pour les récepteurs alpha-1, D1 5-HT1 et 5-HT2) et l'atténuation de l'effet de récompense. Les études pharmacologiques ont également permis de préciser le rôle de la voie mésolimbique (ATV → nucleus accumbens) dans la récompense. En effet, la stimulation électrique du FMP, tout comme la cocaïne (Church & coll., 1987; Di Chiara & Imperato, 1988) et l'amphétamine (Westerink & Van Putten, 1987; Carboni & coll., 1989; Hurd & Ungerstedt, 1989), augmente le niveau de dopamine extracellulaire dans le nucleus accumbens. De plus, l'injection centrale de drogues qui augmentent la dopamine dans le nucleus accumbens amplifie la récompense induite par la stimulation électrique (Jenck et coll., 1987; Colle and Wise, 1988; Rompre & Wise, 1989). L'injection directement dans le nucleus accumbens de l' $\alpha$ -flupenthixol, un antagoniste D1 et D2, atténue la récompense d'environ 30% (Stellar & Corbett, 1989), un effet comparable à celui observé lorsqu'on l'administre par voie périphérique (Gallistel, 1986).

### **2.3 Pertinence du modèle animal d'autostimulation intracérébrale**

La dopamine, nous l'avons vu, joue un rôle important dans le phénomène de récompense; Wise et ses collègues en 1978 l'ont associé à l'expérience hédonique (Wise & coll., 1978). Mais certains auteurs, dont Salamone (1994) par exemple, prétendent que la dopamine est également impliquée dans les événements de nature aversive et dysphorique. La nature renforçante ou aversive d'un événement serait déterminée par le patron d'activation des neurones dopaminergiques et de relâche de dopamine. En effet, les événements plaisants, contrairement aux stimuli aversifs, seraient associés à une libération

de dopamine au niveau mésolimbique (Schultz, 1998; Wightman & Robinson, 2002). Sous des conditions normales, la dopamine permet de détecter un signal et de lui attribuer sa nature, soit renforçante, aversive ou neutre; le renforcement stimule l'activité alors que l'aversion l'inhibe (Schultz, 2007). Toujours selon Schultz (2007), l'activation des neurones à dopamine est fonction de la probabilité d'apparition du stimulus. Les neurones s'activent dans l'incertitude et se taisent, ou réduisent leur activité lorsque la probabilité d'apparition du stimulus est soit très élevée ou soit très faible; dans cette dernière condition, l'omission (lorsque la probabilité est élevée) ou l'apparition de la récompense (lorsque la probabilité est faible) stimule l'activité des neurones à dopamine.

Nous avons mentionné, plus tôt dans le texte, qu'un dérèglement (hyperactivité) de la transmission dopaminergique serait responsable des symptômes psychotiques de la schizophrénie (Davis & coll., 1991); ce qui explique l'efficacité clinique des médicaments qui sont des antagonistes aux récepteurs D2. En fait, il existe actuellement aucun médicament efficace qui n'atténue pas la transmission dopaminergique (Kapur & Mamo, 2003). Selon Kapur (2003, 2004), l'hyperactivité dopaminergique qui caractérise l'état schizophrénique altérerait la perception des stimuli internes et externes. Le système de détection et d'attribution de la nature des stimuli serait anormal et engendrerait une perception erronée de la réalité interne et externe (hallucinations et délusions). Les médicaments antipsychotiques, en atténuant la transmission dopaminergique, permettrait de réduire la saillance des stimuli, et de restaurer le mécanisme d'attribution. Mais les médicaments antipsychotiques, de par leur action anti-dopaminergique parfois trop forte, peuvent inhiber le phénomène de récompense jusqu'au point où ils créent un état de dysphorie, une incapacité de percevoir le plaisir, une anhédonie et/ou un inconfort émotionnel (Wise & coll., 1978; Voruganti & Awad, 2004). Cet effet néfaste du traitement

pharmacologique pourrait, selon une hypothèse que nous avons vu précédemment, entraîner la consommation de substances psychotropes.

Le modèle de l'ASI apparaît comme un modèle animal qui permettrait de déterminer la propension d'une molécule à altérer les mécanismes de la récompense, donc son potentiel à induire de la dysphorie ou de l'euphorie.

#### **2.4 Mesure de la récompense induite par l'ASI: le paradigme du déplacement de la courbe**

Le défi dans le domaine des neurosciences comportementales réside dans la capacité d'obtenir une mesure valide et fiable du phénomène comportemental étudié. L'application de la méthode dite du déplacement de la courbe dans le but de d'étudier le substrat nerveux du renforcement a été introduite par Edmonds & Gallistel en 1974 (Edmonds & Gallistel, 1974). Ce paradigme consiste à mesurer le nombre de réponses opérantes (appui sur un levier ou insertion du museau dans un cône (nose poking)) en fonction de l'intensité de la stimulation électrique. La stimulation consiste en des pulsions cathodales de courte-durée, regroupées dans une salve d'une durée fixe. Chaque fois que l'animal produit la réponse opérante, il reçoit une salve de stimulation; la salve comprend plusieurs pulsions également espacées. L'intensité de la stimulation est déterminée par les paramètres dont l'intensité des pulsions, la durée des pulsions et leur fréquence à l'intérieur de la salve. La méthode proposée par Edmonds et Gallistel exige que tous les paramètres soient constants à l'exception du nombre de pulsions par salve (fréquence des pulsions). Plus la fréquence est élevée, plus le signal induit, donc l'effet de récompense, est fort. La courbe qui décrit le nombre de réponses opérantes en fonction de l'intensité de la stimulation (ici la fréquence des pulsions) prend la forme d'une courbe sigmoïde. À une intensité faible, l'animal

répond peu ou pas. Lorsque l'intensité est augmentée, le nombre de réponses augmente de façon linéaire jusqu'à ce qu'il atteigne un plateau; dans ce dernier cas, l'animal produit un nombre maximal de réponses, un nombre limité par sa capacité motrice. Le déplacement latéral de la courbe, vers la droite (vers une plus grande intensité) ou la gauche (vers une moindre intensité) est interprété comme reflétant respectivement une atténuation et une amplification de l'effet de récompense induit par la stimulation électrique. La récompense est quantifiée en calculant l'intensité de la stimulation requise pour induire un taux de réponses égal à 50% du taux maximal; il s'agit de l'indice M50. Par contre, un affaissement vertical, une diminution de la pente et du nombre maximal de réponses (asymptote), est interprété comme reflétant une atténuation de la capacité motrice ou la performance.

Ce paradigme comporte plusieurs avantages. D'abord, il fut l'objet de plusieurs études qui ont permis de le valider l'indice M50 (Miliaressis et coll., 1986b; Fouriez et coll., 1990). Celle-ci est minimalement altérée par des drogues qui réduisent la capacité motrice de l'animal; elle permet donc d'obtenir une mesure valide de la récompense induite par la stimulation électrique ainsi que de son altération par les drogues. Aussi, ce paradigme permet de quantifier l'effet de récompense et d'obtenir des mesures comparatives de l'effet de différents traitements pharmacologiques (Franklin, 1978; Leith, 1983; Stellar & coll., 1983; Miliaressis & coll., 1986a-b).

## **2.5 Présentation des hypothèses**

Les hypothèses suivantes sont proposées sur la base des résultats présentés dans les sections précédentes:

- Hypothèse 1 : La quétiapine augmente le seuil d'ASI, un effet qui est fonction de la dose administrée.
- Hypothèse 2 : La cocaïne, à la dose de 4 mg/kg, diminue le seuil d'ASI.
- Hypothèse 3 : La quétiapine, à la dose de 20 mg/kg, atténue la diminution du seuil d'ASI induit par l'administration de 4 mg/kg de cocaïne.

### **3. Article soumis à l'European Journal of Pharmacology**

**Contribution à l'article**

Mon nom, à titre de premier auteur de l'article que nous vous présentons ici-bas, s'explique par mon implication tant au niveau des résultats soumis pour publication qu'au niveau de la rédaction de l'article. J'ai, en effet, réalisé l'entité des expérimentations et j'ai contribué significativement à la rédaction de l'article, en écrivant la première version.

**Quetiapine attenuates cocaine-induced amplification of brain stimulation  
reward.**

**Stéphanie Lapointe, Emmanuel Stip and Pierre-Paul Rompré**

Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine et Département de  
Psychiatrie  
Université de Montréal  
Montréal, (Québec) Canada H1N 3V2.

**Abbreviated Title:** Quetiapine and cocaine reward

**Proofs & Correspondance**

Pierre-Paul Rompré  
Centre de Recherche Fernand-Seguin  
7331, rue Hochelaga  
Montréal, (Québec)  
Canada H1N 3V2

Telephone: (514) 251-4015

Fax: (514) 251-2617

Email: 

**Abstract**

The magnitude of the reward attenuation induced by several doses (5, 10, 20 mg/kg) of quetiapine, and its effectiveness at reducing the rewarding effect of cocaine (4 mg/kg) was determined in male rats trained to self-administer electrical stimulation to the medial forebrain bundle. Quetiapine produced a weak (20%) but significant attenuation of reward, an effect that was found at the lower dose and that did not increase with doses. Cocaine alone amplified reward, an effect that was annihilated when combined to quetiapine (20 mg/kg). These results show that quetiapine weakly interferes with the reward signal, and yet counteracts the reward amplification of cocaine.

**Key Words:** Anhedonia, Cocaine, Dopamine, Dysphoria, Quetiapine, Reward

## 1. Introduction

Attenuation of sub-cortical dopamine neurotransmission is a common mechanism of action of antipsychotic drug. In fact to this date, there exists no clinically effective medication against positive psychotic symptoms that does not interact, at least minimally, with dopamine receptors (Kapur and Remington, 2001). Dopamine, it is well established, is a key neurotransmitter of the reward-relevant pathway and dopamine antagonists potently attenuate drug and brain stimulation reward (Wise, 1996; Wise and Rompré, 1989). Strong antagonism at the dopamine receptors is likely responsible for motivational alterations such as dysphoria and anhedonia induced by some antipsychotic drugs (Awad and Voruganti, 2005; Harrow et al., 1994; Voruganti and Awad, 2004). This side-effect is more associated with typical antipsychotic drugs that interact with D2 receptors with stronger potency than atypical antipsychotic drugs (de Haan et al., 2004). Antipsychotic-induced dysphoria and/or anhedonia may contribute to the propensity of some patients to consume substances that act on the reward-relevant system (Voruganti and Awad, 2004). Interestingly, quetiapine was reported to reduce substance use in some schizophrenic patients (Potvin et al., 2006). This may suggest that quetiapine weakly interferes with central reward-relevant function because of its low affinity for the D2 receptors. The present study was aimed at testing this hypothesis. We investigated the effects of several doses of quetiapine on reward induced by electrical stimulation of the medial forebrain bundle (MFB) and then tested its effectiveness at attenuating cocaine-induced amplification of reward.

## 2. Materials and Methods

### *2.1 Animals and surgery*

Experiments were performed on adult male Sprague-Dawley rats (Charles River, St-Constant, Quebec, Canada) weighing 300-325g at the time of surgery. They were housed two per cage for five days, and individually following surgery, in polyethylene cages with free access to food and water in a climate-controlled room. Lighting was maintained on a 12 h light/dark cycle; lights ON from 6 AM to 6 PM. Experiments occurred during the light cycle and were carried out in accordance with the Canadian Council on Animal Care Guide; all efforts were made to minimize animal suffering. Rats were anaesthetized with isoflurane (2.5% + 0.06L O<sub>2</sub>), mounted onto a stereotaxic apparatus and two monopolar electrodes (stainless steel wire of 0.27 mm diameter) were implanted on each side in the MFB using the following coordinates: 2.5 mm posterior to bregma and 1.7 mm lateral to the midline, and 8.5 mm below the surface of the skull (Paxinos and Watson, 1998). A bare wire wrapped around four stainless-steel screws and threaded into the skull served as the indifferent electrode. The whole electrode assembly was fixed to the cranium with dental acrylic.

### *2.2 Behavioral Testing*

One week after surgery, animals were trained to nose-poke for electrical stimulation of the MFB using procedures previously described (Benaliouad et al., 2007). They were then trained to respond during discrete 55 s trials, each trial being followed by a 30 s interval during which stimulator was inactive. The beginning of each trial was signalled by five 500 ms trains of non-contingent priming stimulation delivered at a rate of 1 trains/sec. For

each animal, pulse frequency on the first trial of each series was set at 90 Hz (45 pulses/train) and lowered on each subsequent trial by approximately 12% (0.05 log units) until it reached 18 Hz (9 pulses/train). Stimulation current (0.1 ms cathodal, rectangular pulses) was adjusted to initiate responding between 20-30 Hz. Reward threshold was derived from the function relating the rate of nose-poking per trial to the pulse frequency and defined as the pulse frequency sustaining half-maximal rate of responding (M50). Drug testing began when mean daily reward threshold varied by less than 10% across 3 consecutive days. Drug and vehicle tests were performed on separate test sessions, each of which consisted of two test periods. Three baseline rate-frequency curves were first determined; the first curve was considered as a warm-up and therefore not included in the analyses. Each animal then received a sub-cutaneous injection of quetiapine (5, 10 or 20 mg/kg) or the vehicle, and were retested 15 min later in the same way for 90 min (3 rate-frequency curve determinations). One week separated each drug dose and vehicle test that were counterbalanced across animals. Range of doses, duration of testing and route of administration were chosen based on Kapur et al. (2003). A new group of naïve rats was used to test the effect of quetiapine (20 mg/kg) on cocaine (4 mg/kg) -induced amplification of reward; procedures of training and testing were the same as in the first experiment except that the animals were tested only once. The dose of cocaine was chosen on the basis of a previous report (Bauco and Wise, 1997).

### *2.3 Drugs*

Quetiapine (a generous gift of Astra Zeneca) was dissolved in 0.9% saline solution that contained 2 % glacial acetic acid, and cocaine hydrochloride was dissolved in 0.9% saline. They were injected in volume of 1 ml/kg and doses are expressed as salt.

### *2.4 Histology*

At the end of the experiments, rats were deeply anaesthetized with urethane (1.4 g/kg i.p.), the stimulation site was marked by passing through the tested electrode a 15 s anodal current (1.0 mA), and they were perfused with 0.9% saline followed by a 10% ferro-ferricyanide-formalin solution (Prussian Blue technique). Brains were immersed for several days in a 30% sucrose-10% formalin solution maintained at 5°C. They were frozen and sliced in 25 µm sections, and subsequently stained with Nissl procedure. The location of the stimulation site was determined using microscopic examination.

### *2.5 Data analysis*

Reward threshold (M50 index) and maximal rate of responding were expressed as percent of baseline, and group means were analyzed with a 2-way ANOVA for repeated measures on time factor. Differences among means were determined with Duncan's multiple range post-hoc test and level of significance set at 0.05 (Statistica V6.0, StatSoft Inc., U.S.A.).

### 3. Results

Of the 60 rats initially prepared, 46 completed the experiments; the others either failed to self-stimulate or to reach criterion of stability. Histological analysis revealed that the stimulation sites were located within the MFB in the anterior and posterior part of lateral hypothalamus between 2.30 and 4.2 mm posterior to bregma.

Fig. 1 illustrates group mean changes in reward threshold (top panels) and maximal rate of responding (bottom panels) measured following injection each of the three doses of quetiapine and of its vehicle. Analysis of variance performed on reward threshold data yielded a significant effect of dose ( $F(3,36) = 5.65$ ;  $P < 0.01$ ), no effect of time ( $F(2,72) = 0.79$ ;  $P = 0.46$ ) and no dose by time interaction ( $F(6,72) = 1.90$ ;  $P = 0.092$ ). Post-hoc test showed that quetiapine produced a small but significant increase in threshold compared to vehicle at every dose tested. The reward attenuation was observed at the lowest dose where it reached a plateau near 20%. There is no significant difference between doses.

Quetiapine also produced a weak but significant suppression of maximal rate of responding (Fig. 1, bottom panels). Analysis of variance yielded no significant effect of dose ( $F(3,36) = 2.37$ ;  $P = 0.086$ ), no effect of time ( $F(2,72) = 1.21$ ;  $P = 0.30$ ) but a dose by time interaction ( $F(6,72) = 2.32$ ;  $P < 0.05$ ). Post-hoc test showed that maximal rate were lowered than vehicle at all doses at 30 min post-injection, and at the low dose only at 90 min. The moderate dose (10 mg/kg) tended to produce a larger suppression, but no significant difference was found between doses.

Fig. 2 illustrates group mean changes in reward threshold (top panels) and maximal rate of responding (bottom panels) measured following injection of quetiapine and cocaine, each drug alone and the vehicle. Analysis of variance performed on reward threshold data yielded a significant effect of dose ( $F(3,32) = 18.0; P < 0.001$ ), of time ( $F(2,64) = 7.8; P < 0.001$ ) but no dose by time interaction ( $F(6,64) = 1.08; P = 0.38$ ). As seen before, quetiapine produced at 20 mg/kg a significant increase in reward threshold compare to vehicle. Cocaine, as expected, reduced threshold, and this amplification of reward was annihilated by quetiapine; the group treated with quetiapine and cocaine differs from the one treated with cocaine and quetiapine alone, but not from the one treated with vehicle alone. These changes in reward were not accompanied by changes in maximal rate of responding (Fig. 2, bottom panels). Analysis of variance yielded no effect of dose ( $F(3,32) = 0.51; P = 0.68$ ), no effect of time ( $F(2,64) = 1.8; P = 0.17$ ) nor of dose by time interaction ( $F(6,64) = 1.0; P = 0.43$ ).

#### 4. Discussion

Reward induced by electrical stimulation of the MFB is highly sensitive to changes in ventral striatal dopamine neurotransmission (Wise, 1996; Wise and Rompré, 1989). Gallistel and Davis (1983) also showed that the effectiveness of dopamine antagonists at attenuating reward is highly correlated with their affinity for D2 receptors. Consistent with these findings, quetiapine, which displays a low affinity for D2 receptors, produced a significant, but weak, attenuation of reward. Quetiapine also produced a weak suppression of maximal rate, an effect generally observed with D2 antagonists, and that can be attributed to a reduction in motor capacity. This later effect though is unlikely to account for the reward attenuation of quetiapine because the index of reward measured with the curve-shift method is not altered by such a small suppression of motor capacity (Miliaressis et al., 1986). Quetiapine was effective at attenuating reward at a very low dose and the magnitude of this effect did not increase with larger doses. At 5, 10 and 20 mg/kg quetiapine should respectively occupy nearly 20, 50 and 70% of striatal D2 receptors (Kapur et al., 2003); this predicts that the low dose should have been sub-threshold while the high dose should have produced a much stronger attenuation of reward (see Benaliouad et al., 2007). One hypothesis to account for this mismatch is that quetiapine acts at sites other than striatal D2 receptors, or interacts with D2 differently than other antipsychotic drugs. Akam and Strange (2004) have shown that quetiapine acts as an inverse agonist at the D2 receptors, an effect that would compensate its low D2 occupancy at the low dose, and contribute to its attenuation of dopamine neurotransmission. This hypothesis however predicts that the reward attenuation should be dose-orderly and that is not the case. Moreover, Akam and Strange's results (2004) show that the inverse agonist action of

quetiapine is similar in potency to that of another atypical drug, clozapine, which suppresses reward much more than quetiapine (Benaliouad et al., 2007). Quetiapine interacts with other monoaminergic receptors such as the noradrenaline alpha-1 and the serotonin type 2a (5-HT2a) and type 1a (5-HT1a) receptors. Recently, Flagstad et al (2006) have shown that selective blockade of alpha-1 receptors potently attenuates reward, an effect that is accompanied though by a large reduction in maximal rate. It could be that the alpha-1 activity of quetiapine account for its reward attenuation observed at the low dose, but this would be inconsistent with the ceiling effect. Moreover, the large suppression of maximal rate measured by Flagstad et al (2006) was not seen with quetiapine. The relatively high affinity and antagonism of quetiapine for the 5-HT2a receptor may provide an alternative explanation. Benaliouad et al. (2007) have shown that blockade of 5-HT2a receptors with M100907 reduces the attenuation of reward by haloperidol, a D2 antagonist. It could be that the antagonism at this receptor (5-HT2a) comes into play as the dose of quetiapine is increased, an effect that will counteract the predicted increase in D2 occupation. Quetiapine is also a partial agonist at 5-HT1a receptor (Newman-Tancredi et al., 1998) and this action may also counteract its D2 blockade, hence contributing to limit the reward attenuation. Activation of 5-HT1a stimulates burst firing of ventral midbrain dopamine neurons, an effect that is expected to increase central dopamine release (Arborelius et al., 1993; Lejeune and Millan, 1998). Moreover, activation of ventral striatal of 5-HT1a receptors increases cocaine-induced locomotion, a dopamine-dependent response just like brain stimulation reward.

To better understand quetiapine mechanisms and its potency at altering reward, we tested its effectiveness against cocaine, a potent drug of abuse. As expected, cocaine produced a

significant decrease in reward threshold. The magnitude of its effect was very similar to that reported previously with the same dose (Bauco and Wise, 1997; Ranaldi et al., 1997), hence reinforcing the reliability of the curve-shift method. Quetiapine, at 20 mg/kg, also produced a significant increase in reward threshold as seen in the first experiment, and it completely annihilated cocaine-induced amplification of reward. In as much as the effect of cocaine is due to its stimulant effect on striatal dopamine neurotransmission (Wise, 1996; Wise and Rompré, 1989), that suggests that quetiapine dopamine antagonism predominates at this dose, a hypothesis consistent with its large D2 receptor occupancy (Kapur et al., 2003). It also suggests that its partial agonist action at 5-HT1a is unlikely to contribute to its reward attenuation as discussed above. Previous studies showed M100907 decreases cocaine-induced locomotion, and cocaine-induced stimulus discrimination, suggesting that the 5-HT2a antagonism of quetiapine may also contribute its reversal effect of cocaine (Fletcher et al., 2002; McMahon and Cunningham, 2001). But other studies also showed that blockade of 5-HT2a does not alter cocaine self-administration nor d-amphetamine-induced potentiation of brain stimulation reward (Fletcher et al., 2002; Moser et al., 1996). The contribution of 5-HT2a may become relevant in the presence of concurrent blockade of D2 receptors as suggested by Benaliouad et al (2007).

Clinical studies have shown that antipsychotic medications may induce dysphoria and/or anhedonia, an effect that is likely related to their antagonist action at dopamine neurotransmission (Voruganti et Awad, 2004). The propensity of atypical antipsychotic medications at inducing such reward alterations seems lower than that of typical antipsychotics. The present study shows that quetiapine, an effective atypical antipsychotic, produced over a range of clinically-relevant doses (Kapur et al., 2003), a

weak attenuation of the reward system. Quetiapine was also reported to reduce substance use and craving in psychotic patients (Potvin et al., 2006). The present findings provide some support to these clinical observations by showing that quetiapine, acutely, competes with cocaine to reduce its effect on the reward-relevant pathway. In as much as the acute effect is maintained with repeated treatments, they predict that quetiapine would be less likely to induce motivational alterations such as dysphoria and/or anhedonia.

**Acknowledgements.** This work was supported by a grant from “La Fondation de l’hôpital Louis-H. Lafontaine”. Authors are grateful to Claude Bouchard for his excellent technical assistance.

## References

- Akam, E., Strange, P.G., 2004. Inverse agonist properties of atypical antipsychotic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 67, 2039-2045.
- Arborelius, L., Chergui, K., Murase, S., Nomikos, G.G., Hook, B.B., Chouvet, G., Hacksell, U., Svensson, T.H., 1993. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 347, 353-362.
- Awad, A.G., Voruganti, L.N., 2005. Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 427, 6-13.
- Bauco, P., Wise, R.A., 1997. Synergistic effects of cocaine with lateral hypothalamic brain stimulation reward: lack of tolerance or sensitization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283, 1160-1167.
- Benaliouad, F., Kapur, S., Rompré, P.P., 2007. Blockade of 5-HT<sub>2a</sub> receptors reduces haloperidol-induced attenuation of reward. *Neuropsychopharmacology* 32, 551-561.
- de Haan, L., Lavalaye, J., van Bruggen, M., van Nimwegen, L., Booij, J., van Amelsvoort, T., Linszen, D., 2004. Subjective experience and dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can. J. Psychiatry* 49, 290-296.
- Flagstad, P., Arnt, J., Olsen, C.K., 2006. Classical as well as novel antipsychotic drugs increase self-stimulation threshold in the rat – Similar mechanism of action? *Eur. J. Pharmacol.* 544, 69-76.

- Fletcher, P., Grottick, A.J., Higgins, G.A., 2002. Differential effects of the 5-HT(2A) receptor antagonist M100907 and the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242084 on cocaine-induced locomotor activity, cocaine self-administration and cocaine-induced reinstatement of responding. *Neuropsychopharmacology* 27, 576-586.
- Gallistel, C.R., Davis, A.J., 1983. Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of MFB stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 19, 867-872.
- Harrow, M., Yonan, C.A., Sands, J.R., Marengo, J., 1994. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr. Bull.* 20, 327-338.
- Kapur, S., Remington, G., 2001. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol. Psychiatry* 50, 873-883.
- Kapur, S., VanderSpek, S.C., Brownlee, B.A., Nobrega, J.N., 2003. Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305, 625-631.
- Lejeune, F., Millan, M.J., 1998. Induction of burst firing in ventral tegmental area dopaminergic neurons by activation of serotonin (5-HT)1A receptors: WAY 100,635-reversible actions of the highly selective ligands, flesinoxan and S 15535. *Synapse* 30, 172-180.
- McMahon, L.R., Cunningham, K.A., 2001. Antagonism of 5-hydroxytryptamine(2a) receptors attenuates the behavioral effects of cocaine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297, 357-363.
- Miliaressis, E., Rompre, P.P., Laviolette, P., Philippe, L., Coulombe, D., 1986. The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol. Behav.* 37, 85-91.

- Moser, P.C., Moran, P.M., Frank, R.A., Kehne, J.H., 1996. Reversal of amphetamine-induced behaviours by MDL 100,907, a selective 5-HT<sub>2A</sub> antagonist. *Behav. Brain Res.* 73, 163-167.
- Newman-Tancredi, A., Gavaudan, S., Conte, C., Touzard, M., Verrielle, L., Audinot, V., Millan, M.J., 1998. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT<sub>1A</sub> receptors: a [<sup>35</sup>S]GTPγS binding study. *Eur. J. Pharmacol.* 355, 245-256.
- Paxinos, G., Watson, C., 1998. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, San Diego, CA.
- Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Elie, R., Mancini-Marie, A., Demers, M.F., Roy, M.A., Bouchard, R.H., Gendron, A., 2006. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 1277-1285.
- Ranaldi, R., Bauco, P., Wise, R.A., 1997. Synergistic effects of cocaine and dizocilpine (MK-801) on brain stimulation reward. *Brain Res.* 760, 231-237.
- Voruganti, L., Awad, A.G., 2004. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology* 171, 121-132.
- Wise, R.A., 1996. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu. Rev. Neurosci.* 19, 319-340.
- Wise, R.A., Rompre, P.P., 1989. Brain dopamine and reward. *Annu. Rev. Psychol.* 40, 191-225.

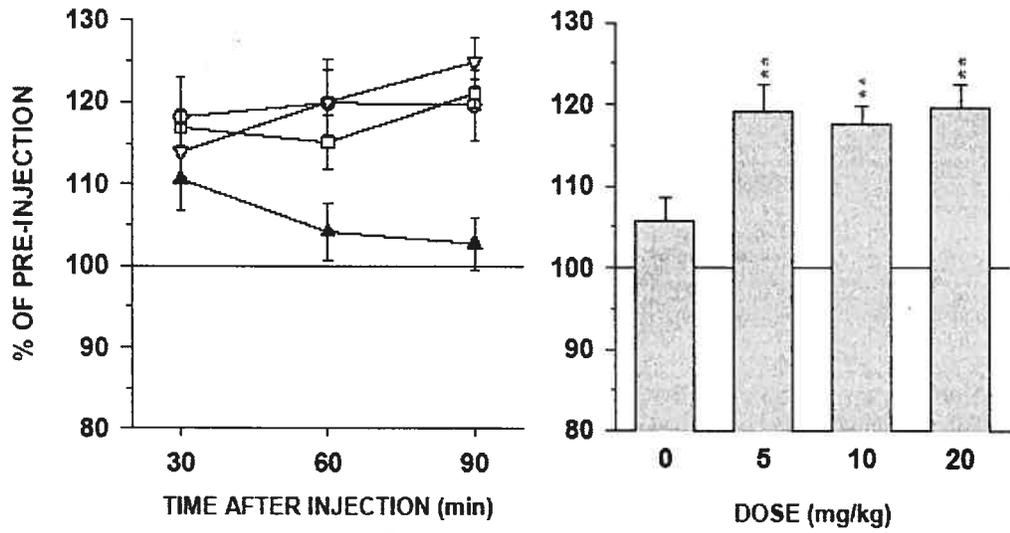
## Figure Legends

Fig. 1. Group mean ( $\pm$  SEM,  $n = 10$ ) of reward threshold and maximal rate (expressed as percent of pre-injection) measured following different doses of quetiapine (5 mg/kg, circles; 10 mg/kg, squares; 20 mg/kg, reversed triangles and vehicle (filled triangles). The left and right panels show the time course and the average over the entire test period respectively. Time represented on x-axis of the left panels corresponds to the mid-time of rate-frequency curve determination. Symbols indicate a significant difference with vehicle (\*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ).

Fig. 2. Group mean ( $\pm$  SEM) of reward threshold and maximal rate (expressed as percent of pre-injection) measured in different groups following 20 mg/kg of quetiapine alone (Q+V, reversed triangles,  $n = 8$ ), 4 mg/kg of cocaine alone (V+C, circles,  $n = 9$ ), quetiapine and cocaine (Q+C, squares,  $n = 9$ ) and vehicle alone (V+V, filled triangles,  $n = 10$ ). The left and right panels show the time course and the average over the entire test period respectively. Time represented on x-axis of the left panels corresponds to the mid-time of rate-frequency curve determination. Symbols indicate a significant difference with vehicle alone (\*\* $p < 0.01$ ) and with quetiapine + cocaine (+ $p < 0.05$ ).

Figure 1

Reward Threshold



Maximal Rate

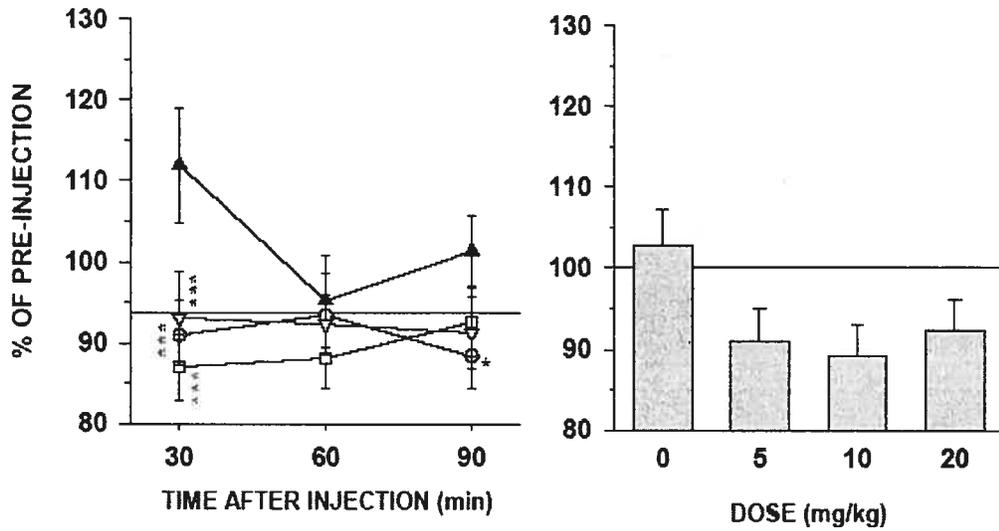
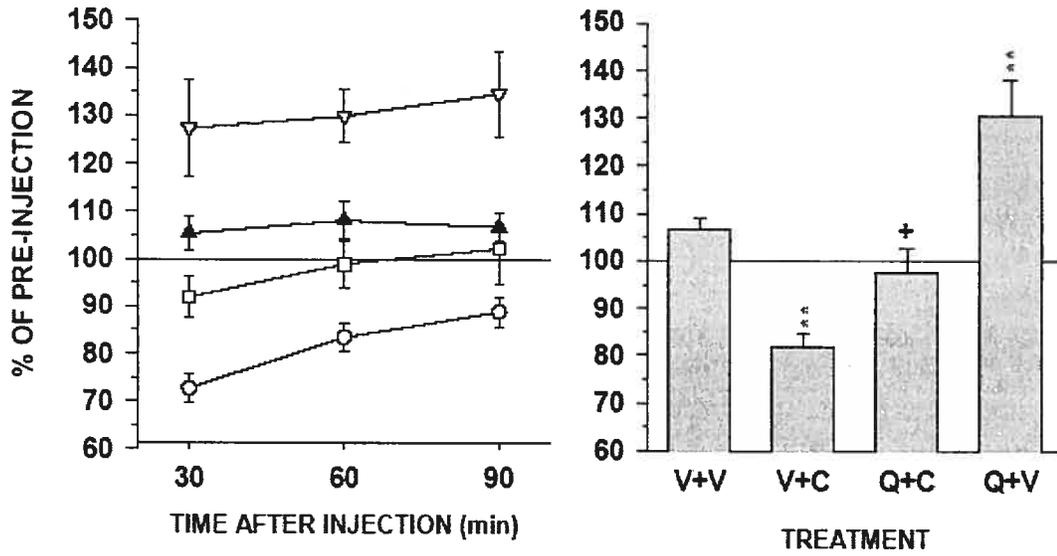
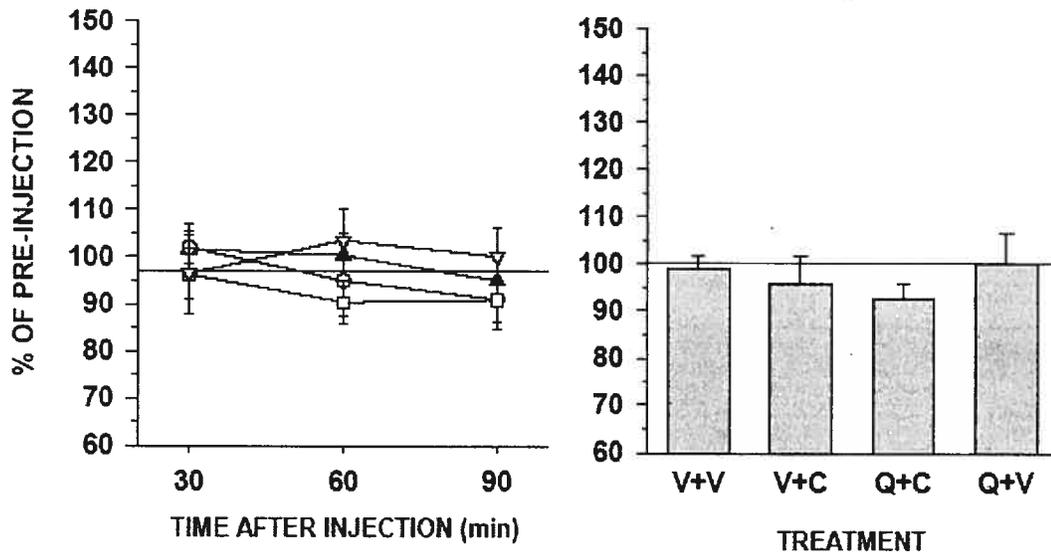


Figure 2

Reward Threshold



Maximal Rate



## **4. Conclusion**

#### 4.1 Implication sérotoninergique sur le phénomène de récompense

Nous avons mentionné en introduction que la voie mésolimbique était connue pour ses fonctions dans le phénomène de récompense, de plaisir et de punition (Bressan & Crippa, 2005). Une revue extensive de la littérature a associée le blocage de la dopamine au niveau de cette voie, plus précisément au nucleus accumbens, au mécanisme étiologique de la dysphorie (Bressan & Crippa, 2005). Jusqu'à ce jour, tous les antipsychotiques autant typiques (Schaefer & Michael, 1980; Ferrer & coll., 1983; Nakajima & Baker, 1989; Greenshaw, 1993; Nakajima & Patterson, 1997; Baldo & coll., 1999; Boye & Rompre, 2000) que atypiques (Schaefer & Michael, 1980; Greenshaw, 1993; Frank & coll., 1995; Szewczak & coll., 1995; Boye & Rompre, 2000; Montes & coll., 2005), ont tous une action anti-dopaminergique, via principalement D2 et augmentent tous le seuil de renforcement induit par la stimulation électrique intracérébrale. De plus, l'effet des antipsychotiques sur la récompense est en corrélation positive avec leur affinité pour le récepteur D2 (Gallistel & Davis, 1983). En effet, à des doses cliniquement équivalentes, l'halopéridol augmente le M50 de 75%, comparativement à 50% pour la clozapine (Benaliouad & coll., 2007).

L'implication de la sérotonine au phénomène de récompense n'est pas aussi claire que la dopamine. Depuis plusieurs années, les chercheurs, suite à certains résultats positifs, ont proposé que la sérotonine modulerait la valeur renforçante des différents stimuli (Miliaressis, 1977; Hillegaart & coll., 1991). Malgré que plusieurs études dénotent une implication réelle de la sérotonine, son rôle est encore à ce jour indéterminé dû à l'inconsistance des résultats. En effet, certaines études suggèrent que l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique induirait une augmentation du phénomène de récompense (Fletcher & coll., 1995), contrairement à d'autres études qui ont observé une baisse du même phénomène (Poschel & coll., 1974; Hillegaart & coll., 1991).

Le modèle d'ASI a été utilisé pour caractériser l'effet de la sérotonine ou de son blocage via différents récepteurs sérotoninergiques sur le phénomène de récompense et sur l'effet amplificateur d'une molécule psychostimulante, comme la cocaïne et l'amphétamine.

Tout d'abord, recensons les études portant sur les substances qui agissent sur le système sérotoninergique en général. Selon une étude, l'administration aiguë ou chronique de fluoxétine, un ISRS, n'a pas modifié le comportement d'ASI (Lin & coll., 1999). Malgré l'inefficacité du traitement chronique de fluoxétine sur les paramètres de l'ASI, il permettrait d'éliminer l'augmentation du seuil de récompense induit par le sevrage à l'amphétamine (Lin & coll., 1999). Inversement, un autre groupe de chercheurs a obtenu un effet inhibiteur du comportement d'ASI suite au traitement aigu de fluoxétine (Harrison & Markou, 2001). L'utilisation de metergoline, un bloqueur non-sélectif et non spécifique des récepteurs à la sérotonine, a permis d'établir l'implication sérotoninergique selon différents sites d'autostimulation, soit l'habénula, les noyaux du raphé médian et l'HL. Cette substance a supprimé complètement le comportement d'ASI lorsque l'électrode était implantée à l'habénula et aux noyaux du raphé médian, tandis qu'elle a légèrement mais significativement inhibée l'ASI de l'HL (Nakajima, 1984). Cette étude suggère que le phénomène d'ASI au niveau de l'habénula et du raphé médian est majoritairement supporté par des neurones sérotoninergiques contrairement à l'hypothalamus latéral. Par le fait même, nous pouvons proposer que la nature de la circuiterie impliquée dans le phénomène d'ASI varie d'un site à l'autre.

Plusieurs études relatent l'implication du récepteur 5-HT<sub>1a</sub> au comportement d'ASI. L'agoniste mixte 5-HT<sub>1a</sub> et 5-HT<sub>1b</sub>, le RU 24969, administré en aigu a inhibé le comportement d'ASI et a inhibé de façon dose-dépendante les effets renforçants de la

cocaïne (Harrison & coll., 1999). L'utilisation d'un agoniste spécifique pour 5-HT<sub>1a</sub>, le 8-OH-DPAT, provoquerait un effet bi-phasique sur le phénomène de récompense induit par l'ASI (Harrison & Markou, 2001). En effet, à de faibles doses, le 8-OH-DPAT a augmenté la valeur renforçante de l'ASI et a induit l'inverse à de fortes doses, effets inhibés par le p-MPPI, un antagoniste 5-HT<sub>1a</sub> (Harrison & Markou, 2001). L'observation de l'effet bi-phasique s'expliquerait par l'interaction du 8-OH-DPAT avec les deux types de récepteurs 5-HT<sub>1a</sub>, soit les autorécepteurs et les post-synaptiques. Les auteurs basent leurs explications sur l'hypothèse que la diminution de la neurotransmission sérotoninergique cause une augmentation du renforcement. Ainsi, ils ont suggéré qu'à faibles doses, le 8-OH-DPAT, agirait via les autorécepteurs, tandis qu'à fortes doses, cette substance interagirait avec les récepteurs post-synaptiques. De plus, les auteurs ont caractérisé l'effet du 8-OH-DPAT selon le site d'implantation, soit les noyaux du raphé médian et dorsal. Encore une fois, l'effet de la drogue a varié selon le site d'ASI. Effectivement, l'agoniste 5-HT<sub>1a</sub>, le 8-OH-DPAT, injecté localement aux noyaux du raphé médian a augmenté la valeur renforçante de l'ASI et n'a pas modifié celle des noyaux du raphé dorsal (Harrison & Markou, 2001). Une autre étude a tenté d'identifier l'interaction entre les noyaux du raphé médian et l'HL, en explorant l'effet d'injections locales de 8-OH-DPAT aux noyaux du raphé médian sur le comportement induit par l'ASI de l'HL (Fletcher & coll., 1995). Selon cette procédure, la valeur renforçante de l'ASI de l'HL a augmenté de 40%, ainsi la baisse de la neurotransmission du raphé médian augmenterait le phénomène de récompense au niveau du FMP (Fletcher & coll., 1995). Des études, impliquant le blocage du récepteur 5-HT<sub>1a</sub>, via le p-MPPI, suggèrent que ce récepteur module la neurotransmission impliquée dans le phénomène de récompense. En effet, selon une série d'étude menée par un groupe, la co-administration d'un ISRS, la fluoxétine ou la paroxétine, et du p-MPPI, un

antagoniste 5-HT<sub>1a</sub>, diminuerait le renforcement induit par l'ASI et inhiberait la dysphorie induite par le sevrage à l'amphétamine et à la nicotine (Harrison & coll., 2001; Markou & coll., 2005; Paterson & Markou, 2007). Ces mêmes résultats ont été obtenus en substituant l'ISRS par un antidépresseur tricyclique, la désipramine et un antidépresseur atypique, le bupropion (Paterson & Markou, 2007) et de façon encore plus intéressante par la clozapine un antipsychotique atypique (Semenova & Markou, 2003).

Quant à l'implication du récepteur 5-HT<sub>2a</sub> sur le phénomène de récompense, la majorité des expériences notent que les antagonistes 5-HT<sub>2a</sub>, le cyproheptadine (Ramana & Desiraju., 1989) et le M100907 (Frank & coll., 1995; Moser & coll., 1996; Benaliouad & coll., 2005), administrés seuls ne modifient pas le comportement d'ASI. Toutefois, il a été recensé que l'utilisation de MDL 100,151, un antagoniste 5-HT<sub>2a</sub>, a diminué la valeur renforçante induite par l'ASI (Flagstad & coll., 2006). Selon les auteurs, l'observation d'un effet de l'antagoniste 5-HT<sub>2a</sub> contrairement aux autres études s'expliquerait par l'utilisation d'une dose assez forte qui permettrait d'inhiber l'hyperlocomotion induite par l'amphétamine (Flagstad & coll., 2006). L'implication du récepteur 5-HT<sub>2a</sub> au phénomène de récompense en présence de substances dopaminérgiques a aussi été évaluée. Deux études menées par le même groupe ont tenté de caractériser l'effet du blocage sérotoninergique, via 5-HT<sub>2a</sub>, sur l'effet du blocage dopaminérgique, via D<sub>2</sub>, sur le phénomène de récompense induit par l'ASI et sur le renforcement induit par l'amphétamine (Frank & coll., 1995) et la cocaïne (Tsibulsky & coll., 1998). Pour ce faire, l'inhibition de la valeur renforçante de l'ASI, de l'amphétamine et de la cocaïne induite par l'halopéridol a été comparée à celle induite par la rispéridone et le MDL 28,133A, deux molécules antagonistes 5-HT<sub>2a</sub> et D<sub>2</sub> (Frank & coll., 1995; Tsibulsky & coll., 1998). Les résultats suggèrent que l'ajout du blocage 5-HT<sub>2a</sub> ne contribue pas ou ne modifie pas les effets

inhibiteurs du blocage D2 sur le comportement d'ASI (Frank & coll., 1995; Tsibulsky & coll., 1998), l'amphétamine (Frank & coll., 1995) et la cocaïne (Tsibulsky & coll., 1998). Ces résultats sont supportés par l'absence d'effet suite à l'ajout de M100907, un antagoniste 5-HT<sub>2a</sub>, à l'étiopride, un antagoniste D2, envers l'amplification de la valeur renforçante de l'amphétamine et de la cocaïne selon le modèle d'ASI (Moser & coll., 1996). Toutefois, une étude propose que l'ajout de M100907 à l'halopéridol diminue l'inhibition induite par ce dernier sur le phénomène de récompense induit par ASI (Benaliouad & coll., 2005).

Tel que nous venons de le voir, l'implication de la sérotonine au niveau du phénomène de récompense induit par l'ASI, contrairement à la dopamine, n'est pas claire due au manque de consistance entre les études. De plus, les études suggèrent que l'effet de la sérotonine au comportement d'ASI semble dépendre i) du site d'implantation de l'électrode, ii) du site d'action de la drogue et, iii) de l'état fonctionnel du système de neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique. Toutefois, la littérature semble proposer de façon assez uniforme que l'action agoniste et antagoniste aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> au niveau des noyaux du raphé module le substrat nerveux du renforcement induit par l'ASI au niveau des régions du FMP.

#### **4.2 La caractérisation des effets de la quétiapine (0, 5, 10, 20 mg/kg s.c.) sur le phénomène de récompense induit par la stimulation électrique du FMP chez le rat**

L'objectif de la première étude était de qualifier et quantifier les effets de la quétiapine sur le phénomène de récompense induit par la stimulation électrique du FMP. En se basant sur les travaux de Kapur et coll. (2003), nous avons choisi de tester au cours

d'une période de 90 minutes post-injection les doses de 5, 10 et 20 mg/kg, injectées par voie sous-cutanée.

Les résultats ont montré que la quétiapine produit une atténuation significative de la récompense à toutes les doses testées. Ces résultats confirment en partie l'hypothèse 1. Cependant, l'ampleur de cette atténuation n'est pas en fonction de la dose. En effet on a observé une saturation de l'effet atténuateur dès la plus petite dose ce qui va à l'encontre de l'hypothèse 1. Cet effet sur la valeur renforçante de la stimulation électrique ne varie pas en fonction du temps (30-60-90 minutes post-traitement). Le seuil de récompense (M50) a augmenté de 20% (0,1 unité de log) après une injection de 5-10 et 20 mg/kg.

Aux meilleures de nos connaissances, nous sommes la première étude qui caractérise les effets de la quétiapine sur ce modèle animal du renforcement. En accord avec la littérature sur les antipsychotiques et sa faible affinité dopaminergique, la quétiapine a augmenté le seuil de récompense de seulement 20% à des doses cliniquement équivalentes. Ceci suggère que la quétiapine induirait moins de dysphorie que la molécule de référence des antipsychotiques typiques, soit l'halopéridol et que la molécule de référence des antipsychotiques atypiques, soit la clozapine (voir « 4.1. Implication sérotoninergique sur le phénomène de récompense »).

De façon surprenante, le M50 est élevé significativement suite à une dose reconnue comme étant cliniquement sous-thérapeutique (5mg/g s.c.). Selon Kapur et coll. (2003) à cette dose la quétiapine devrait occuper moins de 20% des récepteurs D2 au striatum, ce qui devrait être insuffisant pour induire un effet sur le phénomène de récompense. Benaliouad et coll. (2007) ont montré qu'à des doses cliniquement sous-liminales, l'halopéridol et la clozapine ne provoquent pas d'effets atténuateurs sur la récompense. Comment peut-on

expliquer la diminution de la valeur renforçante de la stimulation électrique du FMP suite à la dose de 5 mg/kg de quétiapine?

Précédemment, nous avons expliqué que les circuits neuronaux de la récompense impliquaient la voie dopaminergique mésolimbique. L'activité de cette voie, donc la nature renforçante peut être modulée i) par l'action directe de substances aux corps cellulaires ou aux terminaisons nerveuses des neurones dopaminergique mésolimbique, ii) par l'activité de la voie mésocorticale via une boucle de rétroaction négative et iii) par l'activité sérotoninergique qui module les neurones dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales.

Pour tenter d'expliquer les effets significatifs obtenus à 5 mg/kg de quétiapine, nous suggérons trois possibilités. Premièrement, de par certaines études in-vitro, il a été constaté que la quétiapine serait un agoniste inverse du récepteur D2 au lieu d'être un antagoniste neutre (Akam & Strange, 2004; Burstein & coll., 2005). Selon la définition d'un agoniste inverse, la quétiapine induirait la cascade de signalisation intracellulaire inverse à l'agoniste endogène, ici la dopamine. En appliquant cette observation à notre étude, la quétiapine au lieu de seulement empêcher le récepteur d'être activé par la dopamine et ainsi atténuer la récompense, elle activerait une réponse intracellulaire inverse à celle induite par la dopamine responsable du renforcement positif. Ceci pourrait expliquer la diminution de la valeur renforçante induite par la stimulation électrique du FMP avec une dose de 5 mg/kg de quétiapine, qui occupe que 20% des récepteurs D2. Deuxièmement, l'action agoniste partielle de la quétiapine pour le récepteur 5-HT1a au niveau mésolimbique ou mésocortical pourrait induire directement ou indirectement une diminution de l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique via la boucle de rétroaction négative. En effet, la clozapine et ses analogues (quétiapine, rispéridone, ziprasidone et olanzapine) sont tous des

agonistes partiels de 5-HT<sub>1a</sub>, contrairement aux antipsychotiques typiques qui bloquent ce récepteur (Newman-Tancredi & coll., 1998). Récemment, les chercheurs dénotent un intérêt particulier pour ce récepteur, car il semble expliquer le caractère atypique des nouvelles molécules. La quétiapine est l'antipsychotique atypique qui induit la plus forte action agoniste partielle et son affinité pour 5-HT<sub>1a</sub> est équivalente à celle pour D<sub>2</sub> (Newman-Tancredi & coll., 1998). L'activation des autorécepteurs somato-dendritiques 5-HT<sub>1a</sub> dans les noyaux du raphé inhibe la transmission basale de la dopamine au nucleus accumbens (Ichikawa & Meltzer, 2000) et augmente la relâche de dopamine au CPF (Hajos & coll., 1999; Ichikawa & Meltzer, 1999). Cette modulation de la dopamine est attribuable à l'action directe des molécules aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> (Rollema & coll., 2000; Ichikawa & Meltzer, 2000). L'augmentation de l'activité corticale pourrait aussi être due à l'action antagoniste 5-HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub> qui active les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> au CPF (Ichikawa & coll., 2001). De cette façon, la quétiapine pourrait altérer le phénomène de récompense par l'action directe de 5-HT<sub>1a</sub> à la voie mésolimbique et/ou en rétablissant l'hypofrontalité et ainsi diminuer l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique via la boucle de rétroaction négative. Si la quétiapine a une affinité équivalente pour 5-HT<sub>1a</sub> et D<sub>2</sub>, il pourrait expliquer les effets significatifs de 5 mg/kg de quétiapine sur le renforcement induit par l'ASI, puisque les effets de 5-HT<sub>1a</sub> sur la voie mésolimbique s'additionneraient à ceux du blocage D<sub>2</sub>. Troisièmement, la quétiapine est un antipsychotique atypique qui a une forte affinité pour le récepteur noradrénergique  $\alpha_1$  (Richelson & Souder, 2000). L'action antagoniste des antipsychotiques pour ce récepteur pourrait aussi être responsable de l'atténuation du phénomène de récompense. En effet, l'administration de prazosin, un antagoniste sélectif des récepteurs adrénérgiques alpha-1, a induit une augmentation du seuil de récompense jusqu'à 0.3 unité de log (Flagstad & coll., 2006). Ainsi, le récepteur

noradrénergique contribuerait aux effets significatifs induits par la quétiapine. Donc, une dose de 5 mg/kg de quétiapine qui occupe moins de 20% des récepteurs D2 provoquerait une augmentation significative du M50 via soit: i) son action agoniste inverse aux récepteurs D2, ii) son action agoniste partielle aux récepteurs 5-HT1a ou, iii) son action antagoniste aux récepteurs  $\alpha 1$ .

Contrairement à nos attentes, la quétiapine n'a pas induit un effet dose-dépendant sur le renforcement. En effet, autant à 5, 10 que 20 mg/Kg, l'altération du phénomène de récompense était équivalente à 20%. Puisque l'effet des antipsychotiques sur la récompense est directement lié à leur affinité pour D2 (Gallistel & Davis, 1983), il n'est pas surprenant de voir des effets dose-dépendants avec la clozapine et l'halopéridol (Greenshaw, 1993; Boye & Rompre, 2000; Benaliouad & coll., 2007). Or, dans nos études, la quétiapine, en occupant 20%(5 mg/kg), 40% (10 mg/kg) ou 60% (20 mg/kg) (Kapur & coll., 2003) des récepteurs D2, n'a pas induit les effets directement proportionnels. Comment peut-on expliquer ces résultats encore une fois surprenants?

Lorsqu'on injecte du M100907 (0,3 mg/kg s.c.), un antagoniste sélectif de 5-HT2a, avant une dose cliniquement équivalente d'halopéridol chez le rat, il y a une diminution significative de l'effet de l'halopéridol sur la récompense induite par stimulation électrique du FMP (Benaliouad & coll., 2007). Ces résultats suggèrent que l'action antagoniste des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs 5-HT2a aurait un effet bénéfique sur la propension de ces molécules à induire de la dysphorie. De plus, notons que dans cette même expérience, 3 doses de M100907 ont été testées et aucune n'a été effective sur l'autostimulation. Ces derniers résultats avaient été observés précédemment (Frank & coll., 1995; Moser & coll., 1996). Donc l'effet de 5-HT2a sur le phénomène de récompense surviendrait seulement lorsqu'un nombre assez important de récepteur D2 altère les circuits

neuronaux de la récompense (Frank & coll., 1995; Benaliouad & coll., 2007). Ainsi l'effet de la quétiapine envers les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> compenserait pour les effets de D<sub>2</sub> sur le renforcement, lorsque 40 à 60% de ces récepteurs sont occupés, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet dose-dépendant.

L'effet des traitements de quétiapine sur la réponse maximale induite par la stimulation électrique du FMP a aussi été analysé en fonction de la dose et du temps. En fonction de la dose, la quétiapine n'a pas modifié significativement le taux de réponse maximale par rapport à la fonction basale avant injection ni par rapport au groupe véhicule. Cependant, lorsqu'on regarde l'effet de chaque traitement sur la réponse maximale en fonction du temps (30-60-90 minutes post-traitement), il y a une différence significative entre la moyenne du groupe véhicule et celle des groupes 5, 10 et 20 mg/kg après 30 minutes post-injection; aussi à la dose de 10 mg/kg, il y a une différence avec le véhicule à 90 min. Le traitement véhicule semble avoir tendance à augmenter le taux de réponse maximal tandis que les traitements à la quétiapine ont tendance à diminuer cette variable. Globalement, on peut dire que la quétiapine produit une faible atténuation du taux de réponse maximal. Selon le paradigme du déplacement de la courbe, une modification significative de cette variable pourrait être reliée à une altération des fonctions motrices induite par le traitement pharmacologique (Edmonds & Gallistel, 1974; Miliareisis & coll., 1986b). Dans la littérature, les antipsychotiques typiques inhibent significativement la réponse maximale induite par la stimulation électrique des circuits neuronaux de la récompense (Greenshaw, 1993; Boye & Rompre, 2000; Flagstad & coll., 2006; Benaliouad & al, 2007). Aussi, certaines études ont observées des résultats semblables avec des antipsychotiques atypiques comme la clozapine (Greenshaw, 1993; Boye & Rompre, 2000; Flagstad & coll., 2006), l'olanzapine et la sertindole (Flagstad & coll., 2006). Ces

molécules, particulièrement les typiques, sont reconnues pour induire des troubles moteurs, soit de par la présence de SEP en clinique (Tandon, 2002), ou de par l'induction de catalepsie chez les animaux (Tada & coll., 2004; Nowakowska & coll., 2006; Karl & coll., 2006). Les effets secondaires moteurs sont majoritairement attribués à l'affinité des antipsychotiques à bloquer les récepteurs D2 à la voie mésostriée, mais peut-être aussi le résultat d'une sédation souvent associée aux récepteurs H1. Le faible effet de la quétiapine sur le taux de réponse maximal obtenu dans nos études reflète ses bénéfices moteurs observés en clinique (Tandon, 2002; Nasrallah & coll., 2006) et chez les animaux (Migler & coll., 1993; Saller & Salama, 1993; Tada & coll., 2004). Finalement, ces résultats sont avantageux puisqu'ils nous assurent que les altérations du renforcement induites par la quétiapine sont dues aux effets de l'antipsychotique sur les circuits neuronaux de la récompense et non dues à une perte de fonctions motrices qui empêchent les rats de répondre.

#### **4.3 La caractérisation des effets de la quétiapine (20 mg/kg s.c.) sur le phénomène de récompense induit par la cocaïne (4 mg/kg i.p.) et par la stimulation électrique du FMP chez le rat**

L'objectif de cette deuxième expérience était de qualifier et quantifier l'effet de la quétiapine sur la récompense induite par l'autostimulation du FMP et par la cocaïne (4mg/kg i.p.). Nous avons utilisé une dose de quétiapine (20mg/kg s.c.) en fonction d'administrer une dose cliniquement efficace (Kapur & coll., 2003) et une dose de cocaïne (4 mg/kg i.p.) (Bauco & Wise, 1997). Cette fois-ci, les rats ne recevaient qu'un seul traitement avant d'être sacrifié. Les résultats ont permis de confirmer qu'à la dose de 20 g/kg la quétiapine produit une atténuation de la récompense. Ils confirment également la

deuxième hypothèse stipulant que la cocaïne produit une diminution significative du seuil d'ASI. Ils confirment aussi la troisième hypothèse stipulant que la quétiapine, à la dose testée, atténue l'effet de la cocaïne.

La quétiapine (20 mg/kg s.c.), un antipsychotique atypique, en atténuant le phénomène de récompense, a donc reproduit les résultats obtenus à la première expérience et ceux cités dans la littérature. Cette fois-ci la valeur renforçante a été atténuée de 30 % par rapport à la valeur basale avant injection de la quétiapine. L'effet sur la récompense est légèrement supérieur à la précédente expérience (20 % d'atténuation moyenne pour la même dose) sans être toutefois significatif. La cocaïne seule (4mg/kg i.p.) a augmenté le phénomène de récompense de 20% par rapport au seuil basal avant injection. L'ampleur de l'effet de la cocaïne sur le renforcement obtenu dans notre étude est similaire à celui rapporté dans l'étude de référence utilisée pour choisir la dose de cette drogue (Bauco & Wise, 1997). La littérature supporte fortement que la cocaïne est une des drogues les plus euphorisantes autant chez l'homme que chez le rat. Plusieurs études ont observé à maintes et maintes reprises avec différents modèles animaux de la récompense un effet renforçant suite à l'injection de cocaïne. En effet, la cocaïne induit i) un comportement opérant (auto-administration) en échange d'une dose de cocaïne (Risner & Jones, 1980; Carroll & Lac, 1992), ii) une préférence environnementale conditionnée par la cocaïne (Mueller & Stewart, 2000) et, iii) une diminution du seuil de récompense (M50) induit par ASI (Crow, 1970; Esposito & coll., 1978; Frank & coll., 1988,1992; Kokkinidis & McCarter, 1990; Williams & coll., 1991; Bauco & Wise, 1997; Kita & coll., 1999). Malgré que son mécanisme d'action soulève encore quelques questionnements, il est généralement accepté que la cocaïne rivalise pour le transporteur pré-synaptique à dopamine, à sérotonine et à noradrénaline (Ritz & coll., 1987; Wise, 1994). En plus, la cocaïne pourrait augmenter la

relâche de dopamine en mobilisant un certain type de vésicules de stockage dans les terminaisons nerveuses pré-synaptiques (Venton & coll., 2006). La cocaïne prolonge donc l'action des trois cathécolamines aux récepteurs post-synaptiques. Jusqu'à ce jour on attribue, cependant, les propriétés renforçantes de la cocaïne à ses aptitudes à prolonger l'action de la dopamine au niveau mésocorticolimbique (Wise & Rompre, 1989; Koob & coll., 1994; Wise, 1994). Précédemment, sous la section «1.3.1.2.1 Voies dopaminergiques centrales», nous avons décrit la voie mésocorticolimbique comme étant un faisceau de neurones qui origine de l'ATV et qui libère de la dopamine au niveau du nucleus accumbens, du CPF et de d'autres structures limbiques et corticales. Nous avons aussi mentionné que la relâche de la dopamine à la voie mésocorticolimbique avait un rôle crucial dans le phénomène de récompense et celui induit par l'ASI. En effet, l'injection de cocaïne, tout comme l'ASI (Phillips & coll., 1989), induit une augmentation de dopamine extracellulaire marquée aux synapses des neurones dopaminergiques du nucleus accumbens (Di Chiara & Imperato, 1988; Pettit & Justice, 1989; Broderick & coll., 1993), et à l'ATV de par les dendrites (Bradberry & Roth, 1989; Broderick, 1992). Des études pharmacologiques supportent l'importance du système dopaminergique pour les effets euphorisants de la cocaïne: la valeur renforçante de ce psychostimulant est amplifiée et atténuée par l'ajout respectif d'agonistes (Hubner & Koob, 1990; Kleven & Woolverton, 1990; Caine & Koob, 1993) ou d'antagonistes dopaminergiques (Koob & coll., 1987; Hubner & Moreton, 1991; Maldonado & coll., 1993). De plus, l'inhibition du renforcement induit par la cocaïne suite à une lésion chimique des neurones dopaminergiques (6-OHDA) de l'ATV et du nucleus accumbens (Roberts & Koob, 1982) supporte l'implication de la voie dopaminergique mésocorticolimbique dans ce phénomène. Donc, sous un consensus général, la dopamine de la voie mésocorticolimbique serait le médiateur crucial pour les

effets euphorisants de la cocaïne (De Wit & Wise, 1987; Roberts & Koob, 1982; Wise & Rompre, 1989; Koob & coll., 1994; Wise, 1994). Finalement, le développement du comportement d'autoadministration de cocaïne injectée localement au CPF et l'augmentation de la métabolisation dopaminergique au nucleus accumbens suite à une injection intra-CPF de cocaïne suggère que cette région supporte le renforcement positif de ce psychostimulant (Goeders & Smith, 1983), peut-être via son action directe au CPF ou via son action indirecte au mésolimbique.

La cocaïne augmente aussi la concentration extracellulaire sérotoninergique au niveau du nucleus accumbens (Bradberry & coll., 1993; Broderick & coll., 1993). Tel que mentionné précédemment, le lien entre la sérotonine et le phénomène de récompense induit par l'ASI n'est pas clairement établi. Toutefois, les autres modèles animaux de la récompense ont aussi permis d'obtenir des résultats intéressants mais encore une fois inconsistants. Par exemple, l'administration de l'antidépresseur fluoxétine, ISRS, ou de l-tryptophane a dans certains cas diminué le comportement d'autoadministration envers la cocaïne (Carroll & coll., 1990; McGregor & coll., 1993). De plus, la déplétion sérotoninergique à l'aide du 5,7-DHT au prosencéphale amplifierait l'autoadministration de la cocaïne (Loh & Roberts, 1990). Contrairement à ces résultats, des études suggèrent que l'augmentation de la sérotonine au niveau mésolimbique serait une propriété importante du mécanisme renforçant de la cocaïne, via les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> et 5-HT<sub>2c</sub> (McMahon & Cunningham, 2001; Filip & Cunningham, 2002).

L'effet de l'injection combinée de la quétiapine et de la cocaïne sur le renforcement n'est pas significativement différent du groupe véhicule, mais l'est par rapport au groupe cocaïne et au groupe quétiapine. Selon nous, ces résultats suggèrent que l'injection aiguë d'une dose cliniquement équivalente (20 mg/Kg s.c.) de quétiapine inhiberait l'effet

amplificateur de la cocaïne (4 mg/Kg i.p.) sur la récompense induite par l'ASI du FMP. Dans la littérature, les effets des antipsychotiques typiques sur la cocaïne sèment la controverse. En effet, certaines études ont observé une action bi-phasique de l'halopéridol, la molécule standard des antipsychotiques typiques. Des doses d'halopéridol inférieures à 0,2 mg/kg i.v., injectées en aigu, augmenteraient le taux d'autoadministration de cocaïne (Robert & Vickers, 1984,1987), tandis que des doses plus élevées inhiberaient ce comportement. Les mêmes résultats bi-phasiques ont été obtenus avec la pimozide et la perphénazine (Johanson & coll., 1976; Yokel & Wise, 1976; De Wit & Wise, 1977). De plus, des études neurochimiques ont noté une augmentation de dopamine de 135% au nucleus accumbens après une injection de 0,1mg/kg s.c. d'halopéridol (Di Chiara & Imperato, 1988), une dose cliniquement comparable (Kapur & coll., 2003). Ces résultats s'expliqueraient par la plus grande affinité de l'halopéridol pour les autorécepteurs D2 par rapport aux récepteurs D2 post-synaptiques. Contrairement, la clozapine induit une inhibition de la relâche de la dopamine et de sérotonine au niveau de la synapse du nucleus accumbens et atténue les effets de la cocaïne sur la neurotransmission (Broderick & coll., 2004). De plus, la clozapine inhibe l'autoadministration (Roberts & Vickers, 1984; Vanover & coll., 1993; Ufer & coll., 1999) et la préférence environnementale conditionnée par la cocaïne (Kosten & Nestler, 1994). Tous ces résultats sont en accord avec les résultats cliniques qui observent que la clozapine diminue la consommation et la sévérité du trouble chez les schizophrènes par rapport aux antipsychotiques typiques (Albanese & coll., 1994; Yovell & Opler, 1994; George & coll., 1995; Marcus & Snyder, 1995; Buckley, 1998; Lee & coll., 1998; Tsuang & coll., 1999; Drake & coll., 2000; Zimmet & coll., 2000). La littérature sur l'ASI semble seulement supporter le fait que les antipsychotiques typiques et atypiques atténuent l'effet de la cocaïne, observations basées uniquement sur l'halopéridol

et la rispéridone (Tsibulsky & coll., 1998). Toutefois, d'autres études sur la caractérisation de l'effet des antipsychotiques typiques envers la cocaïne comparées aux antipsychotiques atypiques devront être menées afin de confirmer ou d'infirmer cette précédente observation. Malgré cela, l'utilisation du modèle d'ASI permet de bien démontrer le caractère dysphorique des molécules en relation avec leur affinité pour le récepteur D2. Nos résultats sont particulièrement intéressants puisque qu'une dose cliniquement équivalente de quétiapine (20 mg/kg s.c.), qui produit des effets atténuateurs très faibles sur la récompense induite par la stimulation électrique du FMP par rapport aux autres antipsychotiques typiques et atypiques, permettrait de contrecarrer une dose euphorisante de cocaïne (4 mg/kg i.p.). Il est aussi probable que ces résultats proviennent du fait que la cocaïne, en agissant à la même synapse que la quétiapine, cancelerait l'effet dysphorique de ce dernier. Cependant, les données cliniques, relatant une diminution de la sévérité de la consommation de drogues suite à l'initiation du traitement à la quétiapine, ne supportent pas cette dernière hypothèse, mais plutôt la première énoncée plus haut qui suggère que la quétiapine inhibe les effets renforçants de la cocaïne. De plus nos résultats semblent aussi supporter que l'utilisation de la quétiapine serait plus adéquate comme traitement pour la schizophrénie afin de contrer la haute prévalence d'abus de substance, hypothèse éprouvée en clinique (Brown & coll., 2002, 2003; Potvin & coll., 2004, 2006).

En plus des effets des drogues sur le renforcement, nous avons analysé les effets des traitements sur le taux de réponse maximal induit par la stimulation électrique du FMP. Ici, la moyenne du taux de réponse maximale obtenue après l'injection des quatre traitements n'est pas significativement différente à comparer le taux de réponse basal (avant injection), ni par rapport au groupe véhicule. Nous avons aussi analysé les effets des 4 traitements sur le taux de réponse maximal après injection en fonction du temps, soit 30, 60, 90 minutes

post-traitement, à comparer la réponse maximale basale et le groupe véhicule. Aucun traitement n'a produit un effet significativement différent sur la réponse maximale induite par l'autostimulation des circuits neuronaux de la récompense en fonction du temps après injection en comparaison avec le taux de réponse maximal obtenu avant injection et par rapport au groupe véhicule. L'absence d'effet de la quétiapine (20 mg/kg s.c.) dans cette expérience a reproduit les résultats obtenus à la première expérience. Avec le traitement à la cocaïne, nous aurions pu s'attendre à une augmentation du taux de réponse maximal. En effet, cette drogue psychostimulante est grandement reconnue dans la littérature pour ses effets hyperlocomoteurs. La cocaïne induit une hyperlocomotion et de la stéréotypie (Broderick & coll., 2004; Kiyatkin & Brown, 2005) causées par une augmentation de la neurotransmission dopaminergique (Kiyatkin & Brown, 2005). Or, dans notre étude l'absence de ce comportement moteur suite à l'injection de cocaïne (4 mg/kg i.p) peut suggérer que la dose est trop faible, cependant nos résultats ne sont pas consistants avec l'étude de référence utilisée pour le choix de la dose de la cocaïne (Bauco & Wise, 1997). En effet, dans l'étude de Bauco et Wise (1997), à partir de 1 mg/kg i.p., la cocaïne induisait une augmentation statistiquement notable du taux de réponse maximal. En fonction du paradigme du déplacement de la courbe, une modification significative du taux de réponse maximal serait associée à une altération des fonctions motrices produite par la drogue (Milliaressis & coll., 1986b; Edmonds & Gallistel, 1974). Dans cette expérience, aucun traitement (véhicule, cocaïne, quétiapine+cocaïne, quétiapine) n'a induit d'altération significative des fonctions motrices, ce qui est avantageux puisque ces résultats nous assurent que les effets significatifs des traitements sur la récompense soient uniquement dus à ce phénomène.

#### **4.3.1 Hypothèses pharmacodynamiques de l'avantage de la quétiapine :**

Rappelons que l'utilisation des antipsychotiques, particulièrement typiques, a été associée avec l'apparition de symptômes dysphoriques (Van Putten & May, 1978; Van Putten & coll., 1981; Dixon & coll., 1991; Awad & Hogan, 1985; Awad, 1993). On attribue cet effet secondaire des antipsychotiques à une trop forte inhibition de la neurotransmission dopaminergique au niveau mésocorticolimbique (Heinz & coll., 1994; Hietala & coll., 1999; Fujita & coll., 2000; Voruganti & coll., 2001; Verhoeff & coll., 2003; Voruganti & Awad, 2004), un système responsable du phénomène de récompense et de motivation (Bressan & Crippa, 2005). La présence de dysphorie chez la population schizophrène serait un facteur inducteur de trouble de consommation (Voruganti & coll., 1997), probablement pour traiter cette affection émotive. Ainsi, de par le profil pharmacodynamique des antipsychotiques atypiques, qui lient faiblement les récepteurs D2, il est suggéré qu'ils seraient moins dysphoriques que les antipsychotiques de première génération.

Dans les précédentes études nous avons évalué le potentiel dysphorique de trois doses de quétiapine, un antipsychotique atypique, et le potentiel anti-abusif de cette molécule sur la cocaïne en utilisant le modèle d'ASI des circuits neuronaux du phénomène de récompense. De par ces expériences, on peut suggérer que la quétiapine est une molécule anti-psychotique qui induit une faible dysphorie à comparer le standard des antipsychotiques typiques, l'halopéridol et le standard des antipsychotiques atypiques, la clozapine. De plus, elle semble anti-abusive puisqu'elle permet d'inhiber les effets euphoriques de la cocaïne.

Les bénéfices de la quétiapine envers la dysphorie causée par les antipsychotiques typiques, pourraient provenir de sa faible affinité pour le récepteur D2. En effet, la quétiapine est, jusqu'à ce jour, le traitement pharmacologique disponible sur le marché pour

traiter la schizophrénie qui a la plus faible action antagoniste pour les récepteurs dopaminergiques. De plus, la quétiapine et la clozapine bénéficieraient d'une constante de dissociation beaucoup plus rapide que l'halopéridol, un antipsychotique typique, soit 100 fois plus rapide. Ainsi, l'action de la quétiapine aux récepteurs D2 durerait que quelques heures comparativement à l'halopéridol, un antagoniste non-compétitif, qui bloque jusqu'à temps que le récepteur soit internalisé (Seeman & Tallerico, 1998, 1999; Kapur & Seeman, 2000, 2001). Ce mécanisme hypothétique suggère que l'action des nouveaux antipsychotiques aux récepteurs D2 au niveau mésolimbique soit assez longue pour induire des effets anti-psychotiques, mais assez courte pour ne pas provoquer de la dysphorie. Certaines évidences suggèrent que la pharmacodynamie sérotoninergique de la quétiapine au niveau mésolimbique participe aux actions anti-abusives envers la cocaïne. En effet, précédemment, nous avons mentionnée que la clozapine inhibait les effets de la cocaïne sur la neurotransmission au nucleus accumbens et ainsi inhibait les effets renforçants de cette drogue (Broderick & coll., 2004). Les mêmes effets bénéfiques de la clozapine ont été obtenus en substituant cet antipsychotique atypiques par le kétanserin un antagoniste 5-HT<sub>2a</sub> et 5-HT<sub>2c</sub> (Broderick & coll., 2004). Ces résultats suggèrent que les avantages de la clozapine envers la cocaïne seraient attribuables à son affinité pour 5-HT<sub>2a</sub> et 5-HT<sub>2c</sub>. La quétiapine possède les mêmes propriétés pharmacodynamiques que la clozapine pour ces deux récepteurs, nous pouvons donc avancer que les bénéfices anti-abusifs de la molécule étudiée dans notre projet puissent provenir de ce profil. De plus, la littérature suggère que l'action de la quétiapine aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub>, pourrait aussi s'impliquer à son caractère anti-abusif. En effet, l'agoniste 5-HT<sub>1a</sub>, le 8-OH-DPAT, injecté directement au raphé dorsal, atténue la relâche sérotoninergique et dopaminergique au nucleus accumbens (Yoshimoto & McBride, 1992; Ichikawa & Meltzer, 2000) et la relâche sérotoninergique

induite par la cocaïne au nucleus accumbens (Szumlinski & coll., 2004). De plus, l'administration de buspirone et de doses supérieures à 100 µm/kg de 8-OH-DPAT, deux agonistes 5-HT<sub>1a</sub>, inhibent l'autostimulation de l'hypothalamus latéral, une région du FMP, via son action aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> post-synaptiques qui diminue l'activité dopaminergique au mésolimbique (Montgomery & coll., 1991). La quétiapine, de par son action agoniste partielle aux récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> au raphé dorsal, comme le présente les études décrites ci-haut, pourrait induire des effets anti-abusifs.

Rappelons que les symptômes négatifs de la schizophrénie impliquent des altérations affectives semblables à la dysphorie induite par les antipsychotiques typiques. Un dérèglement de la neurotransmission dopaminergique au niveau des structures corticales, particulièrement le cortex frontal, serait responsable de l'induction et la sévérité de ces symptômes de la schizophrénie. Certaines évidences cliniques suggèrent que les antipsychotiques atypiques amélioreraient cette symptomatologie contrairement aux typiques (Hagger & coll., 1993; Purdon, 2000). En effet, la quétiapine aurait les aptitudes d'augmenter la relâche de dopamine et de noradrénaline au niveau du cortex frontal (Pira & coll., 2004). La dopamine rétablirait ainsi le dérèglement de la neurotransmission locale, via probablement D<sub>1</sub> (Davis & coll., 1991; Okubo & coll., 1997; Laruelle, 2003), en plus de rétablir sa communication normale avec le système limbique via sa boucle de rétroaction négative (Knable & Weinberger, 1997; Diaz-Mataix & coll., 2005; Pehek & coll., 2006). Du fait même, l'activité limbique se verrait rétablie et aurait un impact positif sur les symptômes psychotiques (Pycock & coll., 1980) et la dysphorie produite par le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> au mésolimbique. De plus, l'augmentation de la noradrénaline au cortex frontal pourrait aussi être impliqué dans les bénéfices envers les symptômes négatifs : i) l'augmentation de la noradrénaline est un traitement efficace contre la dépression et les

troubles affectifs et, ii) l'activation du récepteur noradrénergique alpha-1 au CPF diminue ces symptômes (Cohen & Lipinski, 1986; van Kammen & coll., 1987; Hertel & coll., 1999; Wadenberg & coll., 2000). L'action sérotoninergique de la quétiapine et des autres antipsychotiques atypiques au CPF pourrait aussi être un auteur principal dans le rétablissement de la symptomatologie négative de la schizophrénie. Dans la section «1.3.1.2.2.1 Récepteurs sérotoninergiques » de l'introduction nous avons défini et décrit l'action de chaque récepteur sérotoninergique sur la voie mésocorticolimbique. Il a été proposé que la réduction de l'activité sérotoninergique activerait le système dopaminergique de l'ATV vers le CPF. Ainsi, l'action agoniste de la quétiapine aux autorécepteurs 5-HT<sub>1a</sub> du noyau du raphé, inhiberait l'activité sérotoninergique et augmenterait significativement l'activité dopaminergique corticale (Newman-Tancredi & coll., 1998; Ichikawa & coll., 2002). Son action antagoniste pour 5-HT<sub>2a</sub> pourrait aussi induire ces effets au CPF (Gobert & Millan, 1999). De façon intéressante, le blocage de 5-HT<sub>2a</sub> de par des antagonistes sélectifs amplifierait : i) l'action de l'agoniste 5-HT<sub>1a</sub>, le 8-OH-DPAT, à augmenter l'activité dopaminergique au CPF (Ichikawa & coll., 2001) et ii) l'inhibition du système sérotoninergique induit par l'agoniste 5-HT<sub>1a</sub> (Ashby & coll., 1994). De plus, l'action antagoniste D<sub>2</sub> amplifierait aussi l'action de l'agoniste 5-HT<sub>1a</sub>, le 8-OH-DPAT, à augmenter la relâche de dopamine au CPF (Ichikawa & coll., 2001). Ainsi la quétiapine offrirait une pharmacodynamie optimisée pour l'augmentation de la dopamine au CPF afin de diminuer les symptômes négatifs de la schizophrénie et rétablir l'homéostasie de la transmission dopaminergique mésolimbique. Puisque des altérations affectives comme la dysphorie est un facteur de risque pour développer un trouble de consommation de substances illicites chez les schizophrènes, l'amélioration des symptômes

négatifs de la schizophrénie pourrait aussi être une propriété aidante de la quétiapine contre cette co-morbidité.

La quétiapine, de par ses bénéfices au niveau corticaux et au niveau limbiques énumérés ci-contre, diminuerait les aspects affectifs de la symptomatologie négative, aurait une faible propension à induire de la dysphorie et diminuerait directement les effets euphorisants de la cocaïne. Ceci pourrait expliquer les progrès de cette molécule observés en clinique envers les troubles de consommation de substance chez les schizophrènes.

## **5. Sources documentaires**

- Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M et al (1998): Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 155: 761-767.
- Abi-Dargham A, Laruelle M (2005): Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 20: 15-27.
- Addington J, Duchak V (1997): Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 96: 329-333.
- Addington J, Addington D (1998): Effect of substance misuse in early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 172: 134-136.
- Adham N, Romanienko P, Hartig P, Weinshank RL, Branchek T (1992): The rat 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine<sub>1D</sub> beta receptor. *Mol Pharmacol* 41: 1-7.
- Akam E, Strange PG (2004): Inverse agonist properties of atypical antipsychotic drugs. *Biochem Pharmacol* 67: 2039-2045.
- Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, Edgar CL, Mohila C, Sampson AR et al (1999): Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 156: 1580-1589.
- Albanese MJ, Khantzian EJ, Murphy SL, Green AI (1994): Decreased substance use in chronically psychotic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 151: 780-781.
- Alex KD, Yavarian GJ, McFarlane HG, Pluto CP, Pehek EA (2005): Modulation of dopamine release by striatal 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Synapse* 55: 242-251.
- Alex KD, Pehek EA (2007): Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 113: 296-320.
- Alterman AI, Cacciola JS (1991): The antisocial personality disorder diagnosis in substance abusers: problems and issues. *J Nerv Ment Dis* 179: 401-409.
- Amaral DG, Routtenberg A (1975): Locus coeruleus and intracranial self-stimulation: a cautionary note. *Behav Biol* 13: 331-338.
- American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision- Classification. American Psychiatric Publishing inc.
- Andersson JL, Nomikos GG, Marcus M, Hertel P, Mathe JM, Svensson TH (1995): Ritanserin potentiates the stimulatory effects of raclopride on neuronal activity and dopamine release selectivity in the mesolimbic dopaminergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 352: 374-385.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U (1987): Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2: 1483-1486.
- Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U (1989): Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 79: 505-510.

- Andrews CM, Kung HF, Lucki I (2005): The 5-HT<sub>1A</sub> receptor modulates the effects of cocaine on extracellular serotonin and dopamine levels in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 508: 123-130.
- Angrist B, Sathananthan G, Gershon S (1973): Behavioral effects of L-dopa in schizophrenic patients. *Psychopharmacologia* 31: 1-12.
- Angrist B, Thompson H, Shopsin B, Gershon S (1975): Clinical studies with dopamine-receptor stimulants. *Psychopharmacologia* 44: 273-280.
- Angrist B, Peselow E, Rubinstein M, Corwin J, Rotrosen J (1982): Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 78: 128-130.
- Arborelius L, Chergui K, Murase S, Nomikos GG, Hook BB, Chouvet G et al (1993): The 5-HT<sub>1A</sub> receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 347: 353-362.
- Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC (1992): Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 22: 379-388.
- Arnett CD, Fowler JS, Wolf AP, Shiue CY, McPherson DW (1985): [18F]-N-Methylspiroperidol: the radioligand of choice for PETT studies of the dopamine receptor in human brain. *Life Sci* 36: 1359-1366.
- Arnt J (1985): Behavioural stimulation is induced by separate dopamine D-1 and D-2 receptor sites in reserpine-pretreated but not in normal rats. *Eur J Pharmacol* 113: 79-88.
- Arnt J, Skarsfeldt T (1998): Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 18: 63-101.
- Arvanitis LA, Miller BG (1997): Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 42: 233-246.
- Asarnow JR (1988): Children at risk for schizophrenia: converging lines of evidence. *Schizophr Bull* 14: 613-631.
- Ashby CR, Jr., Edwards E, Wang RY (1994): Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse* 17: 173-181.
- Auclair A, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP (2004): Role of serotonin 2A receptors in the D-amphetamine-induced release of dopamine: comparison with previous data on alpha1b-adrenergic receptors. *J Neurochem* 91: 318-326.
- Awad AG, Hogan TP (1985): Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9: 585-588.
- Awad AG (1993): Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19: 609-618.
- Baigent M, Holme G, Hafner RJ (1995): Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 29: 69-74.
- Baldo BA, Jain K, Veraldi L, Koob GF, Markou A (1999): A dopamine D<sub>1</sub> agonist elevates self-stimulation thresholds: comparison to other dopamine-selective drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 62: 659-672.

Bano MD, Mico JA, Agujetas M, Lopez ML, Guillen JL (2001): [Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels]. *Actas Esp Psiquiatr* 29: 215-220.

Barnes M, Lawford BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K et al (2006): Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust N Z J Psychiatry* 40: 575-580.

Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Muller U (2007): Effects of the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 12: 502-509.

Barone P, Davis TA, Braun AR, Chase TN (1986): Dopaminergic mechanisms and motor function: characterization of D-1 and D-2 dopamine receptor interactions. *Eur J Pharmacol* 123: 109-114.

Bartels SJ, Drake RE (1988): Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis. *Compr Psychiatry* 29: 467-483.

Bauco P, Wang Y, Wise RA (1993): Lack of sensitization or tolerance to the facilitating effect of ventral tegmental area morphine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* 617: 303-308.

Bauco P, Wise RA (1994): Potentiation of lateral hypothalamic and midline mesencephalic brain stimulation reinforcement by nicotine: examination of repeated treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 271: 294-301.

Bauco P, Wise RA (1997): Synergistic effects of cocaine with lateral hypothalamic brain stimulation reward: lack of tolerance or sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 283: 1160-1167.

Bell DS (1965): Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 111: 701-707.

Belmaker RH, Wald D (1977): Haloperidol in normals. *Br J Psychiatry* 131: 222-223.

Benaliouad F, Kapur S, Rompre PP (2007): Blockade of 5-HT<sub>2a</sub> receptors reduces haloperidol-induced attenuation of reward. *Neuropsychopharmacology* 32: 551-561.

Berridge CW, O'Neil J, Wifler K (1999): Amphetamine acts within the medial basal forebrain to initiate and maintain alert waking. *Neuroscience* 93: 885-896.

Berridge KC, Robinson TE (1998): What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28: 309-369.

Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P (2002): Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 86-92.

Bidaut-Russell M, Bradford SE, Smith EM (1994): Prevalence of mental illnesses in adult offspring of alcoholic mothers. *Drug Alcohol Depend* 35: 81-90.

Bielajew C, Shizgal P (1982): Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Brain Res* 237: 107-119.

Bielajew C, Shizgal P (1986): Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *J Neurosci* 6: 919-929.

- Birchwood M, Mason R, Macmillan F, Healy J (1993): Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis. *Psychol Med* 23: 387-395.
- Blaaha CD, Phillips AG (1990): Application of in vivo electrochemistry to the measurement of changes in dopamine release during intracranial self-stimulation. *J Neurosci Methods* 34: 125-133.
- Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP, Sherwood AR (2000): Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev* 20: 207-234.
- Blandina P, Goldfarb J, Green JP (1988): Activation of a 5-HT<sub>3</sub> receptor releases dopamine from rat striatal slice. *Eur J Pharmacol* 155: 349-350.
- Borison RL, Fields JZ, Diamond BI (1981): Site-specific blockade of dopamine receptors by neuroleptic agents in human brain. *Neuropharmacology* 20: 1321-1322.
- Borison RL, Hitri A, Blowers AJ, Diamond BI (1983): Antipsychotic drug action: clinical, biochemical, and pharmacological evidence for site specificity of action. *Clin Neuropharmacol* 6: 137-150.
- Boschert U, Amara DA, Segu L, Hen R (1994): The mouse 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor is localized predominantly on axon terminals. *Neuroscience* 58: 167-182.
- Bowers MB, Jr., Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI (1990): Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 16: 81-85.
- Boye SM, Rompre PP (1996): Mesencephalic substrate of reward: axonal connections. *J Neurosci* 16: 3511-3520.
- Boye SM, Rompre PP (2000): Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. *J Neurosci* 20: 1229-1239.
- Bradberry CW, Roth RH (1989): Cocaine increases extracellular dopamine in rat nucleus accumbens and ventral tegmental area as shown by in vivo microdialysis. *Neurosci Lett* 103: 97-102.
- Bradberry CW, Nobiletti JB, Elsworth JD, Murphy B, Jatlow P, Roth RH (1993): Cocaine and cocaethylene: microdialysis comparison of brain drug levels and effects on dopamine and serotonin. *J Neurochem* 60: 1429-1435.
- Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN et al (1986): Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 25: 563-576.
- Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J (1990): Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 147: 1164-1167.
- Brady KT, Sonne SC (1999): The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health* 23: 263-271.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de BA et al (1997): Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 2569-2574.
- Bressan RA, Crippa JA (2005): The role of dopamine in reward and pleasure behaviour--review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr Scand Suppl* : 14-21.

- Broderick PA (1992): Cocaine's colocalized effects on synaptic serotonin and dopamine in ventral tegmentum in a reinforcement paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 42: 889-898.
- Broderick PA, Kornak EP, Jr., Eng F, Wechsler R (1993): Real time detection of acute (IP) cocaine-enhanced dopamine and serotonin release in ventrolateral nucleus accumbens of the behaving Norway rat. *Pharmacol Biochem Behav* 46: 715-722.
- Broderick PA, Hope O, Okonji C, Rahni DN, Zhou Y (2004): Clozapine and cocaine effects on dopamine and serotonin release in nucleus accumbens during psychostimulant behavior and withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 157-171.
- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L (2002): Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 4: 406-411.
- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan TN, Rush AJ (2003): Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 23: 384-388.
- Brown GM, Seeman P, Lee T (1976): Dopamine/neuroleptic receptors in basal hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 99: 1407-6.
- Bruinvels AT, Palacios JM, Hoyer D (1993): Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT1D compared to 5-HT1B binding sites in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347: 569-582.
- Bruinvels AT, Landwehrmeyer B, Probst A, Palacios JM, Hoyer D (1994): A comparative autoradiographic study of 5-HT1D binding sites in human and guinea-pig brain using different radioligands. *Brain Res Mol Brain Res* 21: 19-29.
- Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY (1994): Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry* 151: 385-389.
- Buckley PF (1998): Novel antipsychotic medications and the treatment of comorbid substance abuse in schizophrenia. *J Subst Abuse Treat* 15: 113-116.
- Burki HR, Ruch W, Asper H (1975): Effects of clozapine, thioridazine, perlapine and haloperidol on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat. *Psychopharmacologia* 41: 27-33.
- Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ (1997): [<sup>3</sup>H]WAY-100635 for 5-HT1A receptor autoradiography in human brain: a comparison with [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT and demonstration of increased binding in the frontal cortex in schizophrenia. *Neurochem Int* 30: 565-574.
- Burstein ES, Ma J, Wong S, Gao Y, Pham E, Knapp AE et al (2005): Intrinsic efficacy of antipsychotics at human D2, D3, and D4 dopamine receptors: identification of the clozapine metabolite N-desmethylozapine as a D2/D3 partial agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 315: 1278-1287.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC et al (1996): Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 14: 87-96.
- Cador M, Rivet JM, Kelley AE, Le MM, Stinus L (1989): Substance P, neurotensin and enkephalin injections into the ventral tegmental area: comparative study on dopamine turnover in several forebrain structures. *Brain Res* 486: 357-363.

- Cadoret R, Troughton E, Widmer R (1984): Clinical differences between antisocial and primary alcoholics. *Compr Psychiatry* 25: 1-8.
- Caine ED, Polinsky RJ (1979): Haloperidol-induced dysphoria in patients with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 136: 1216-1217.
- Caine SB, Koob GF (1993): Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science* 260: 1814-1816.
- Callahan PM, Cunningham KA (1995): Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 1414-1424.
- Callahan PM, Cunningham KA (1997): Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine: comparison of the effects of fluoxetine with 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists. *Neuropharmacology* 36: 373-381.
- Campbell AD, Kohl RR, McBride WJ (1996): Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated somatodendritic dopamine release. *Alcohol* 13: 569-574.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM (2002): Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159: 1080-1092.
- Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF (2001): Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 48: 69-82.
- Carboni E, Imperato A, Perezzi L, Di CG (1989): Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience* 28: 653-661.
- Carey KB, Carey MP, Simons JS (2003): Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *J Nerv Ment Dis* 191: 300-308.
- Carlezon WA, Jr., Wise RA (1993): Morphine-induced potentiation of brain stimulation reward is enhanced by MK-801. *Brain Res* 620: 339-342.
- Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20: 140-144.
- Carlsson A (1987): Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annu Rev Neurosci* 10: 19-40.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson ML (1999): Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4: 37-43.
- Carroll ME, Lac ST, Asencio M, Kragh R (1990): Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 35: 237-244.
- Carroll ME, Lac ST (1992): Effects of buprenorphine on self-administration of cocaine and a nondrug reinforcer in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 106: 439-446.
- Caton CL, ShROUT PE, Eagle PF, Opler LA, Felix A, Dominguez B (1994): Risk factors for homelessness among schizophrenic men: a case-control study. *Am J Public Health* 84: 265-270.

- Caton CL, ShROUT PE, Dominguez B, Eagle PF, Opler LA, Cournos F (1995): Risk factors for homelessness among women with schizophrenia. *Am J Public Health* 85: 1153-1156.
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P (2001): Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 13: 1071-1077.
- Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo CB, Carnovali F, Santangelo E, Samanin R (2002): Stimulation of serotonin1B receptors induces conditioned place aversion and facilitates cocaine place conditioning in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 163: 142-150.
- Cesarec Z, Nyman AK (1985): Differential response to amphetamine in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 71: 523-538.
- Chen JP, van Praag HM, Gardner EL (1991): Activation of 5-HT3 receptor by 1-phenylbiguanide increases dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Brain Res* 543: 354-357.
- Chengappa KN, Goldstein JM, Greenwood M, John V, Levine J (2003): A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clin Ther* 25: 530-541.
- Church WH, Justice JB, Jr., Byrd LD (1987): Extracellular dopamine in rat striatum following uptake inhibition by cocaine, nomifensine and bsztoprine. *Eur J Pharmacol* 139: 345-348.
- Cloninger CR (1987): A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 44: 573-588.
- Cohen BM, Lipinski JF (1986): In vivo potencies of antipsychotic drugs in blocking alpha 1 noradrenergic and dopamine D2 receptors: implications for drug mechanisms of action. *Life Sci* 39: 2571-2580.
- Colle LM, Wise RA (1988): Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* 459: 361-368.
- Collier TJ, Kurtzman S, Routtenberg A (1977): Intracranial self-stimulation derived from entorhinal cortex. *Brain Res* 137: 188-196.
- Collier TJ, Routtenberg A (1984): Electrical self-stimulation of dentate gyrus granule cells. *Behav Neural Biol* 42: 85-90.
- Cooper RM, Taylor LH (1967): Thalamic reticular system and central grey: self-stimulation. *Science* 156: 102-103.
- Corbett D, Wise RA (1979): Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study. *Brain Res* 177: 423-436.
- Corbett D, Wise RA (1980): Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study. *Brain Res* 185: 1-15.
- Corbett R, Hartman H, Kerman LL, Woods AT, Strupczewski JT, Helsley GC et al (1993): Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 9-17.
- Corrodi H, Fuxe K, Hokfelt T (1967): The effect of some psychoactive drugs on central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol* 1: 363-368.

- Costa E, Davis J, Grayson DR, Guidotti A, Pappas GD, Pesold C (2001): Dendritic spine hypoplasticity and downregulation of reelin and GABAergic tone in schizophrenia vulnerability. *Neurobiol Dis* 8: 723-742.
- Courvoisier S (1956): Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* 17: 25-37.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1976): Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192: 481-483.
- Crow TJ (1970): Enhancement of cocaine of intra-cranial self-stimulation in the rat. *Life Sci* 9: 375-381.
- Cuffel BJ, Heithoff KA, Lawson W (1993): Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 44: 247-251.
- Cuffel BJ (1996): Comorbid substance use disorder: prevalence, patterns of use, and course. *New Dir Ment Health Serv* : 93-105.
- Dahlstroem A, Fuxe K (1964): A method for demonstration of monoamine-containing nerve fibres in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* 60: 293-294.
- David V, Segu L, Buhot MC, Ichaye M, Cazala P (2004): Rewarding effects elicited by cocaine microinjections into the ventral tegmental area of C57BL/6 mice: involvement of dopamine D1 and serotonin1B receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 367-375.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-1486.
- De Deurwaerdere P, Stinus L, Spampinato U (1998): Opposite change of in vivo dopamine release in the rat nucleus accumbens and striatum that follows electrical stimulation of dorsal raphe nucleus: role of 5-HT<sub>3</sub> receptors. *J Neurosci* 18: 6528-6538.
- Delay J, Deniker P, Harl JM (1952): Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol (Paris)* 110: 112-117.
- de Paulis T (2001): M-100907 (Aventis). *Curr Opin Investig Drugs* 2: 123-132.
- Deutch AY, Clark WA, Roth RH (1990): Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 521: 311-315.
- Devoto P, Flore G, Vacca G, Pira L, Arca A, Casu MA et al (2003): Co-release of noradrenaline and dopamine from noradrenergic neurons in the cerebral cortex induced by clozapine, the prototype atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 167: 79-84.
- De Vry J (1995): 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology (Berl)* 121: 1-26.
- De Wit H, Wise RA (1977): Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Can J Psychol* 31: 195-203.
- Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, Toth M, Celada P, Artigas F (2005): Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci* 25: 10831-10843.

- Diaz-Mataix L, Artigas F, Celada P (2006): Activation of pyramidal cells in rat medial prefrontal cortex projecting to ventral tegmental area by a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 288-296.
- Di Chiara G, Imperato A (1988): Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 5274-5278.
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Ruslanova I, Yolken RH (2003): Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 466-472.
- Di Giovanni G, De Deurwaerdere P, Di Mascio M, Di Matteo, V, Esposito E, Spampinato U (1999): Selective blockade of serotonin-2C/2B receptors enhances mesolimbic and mesostriatal dopaminergic function: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Neuroscience* 91: 587-597.
- Di Giovanni G, Di Matteo, V, Di Mascio M, Esposito E (2000): Preferential modulation of mesolimbic vs. nigrostriatal dopaminergic function by serotonin(2C/2B) receptor agonists: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Synapse* 35: 53-61.
- Di Giovanni G, Di Matteo, V, La Grutta, V, Esposito E (2001): m-Chlorophenylpiperazine excites non-dopaminergic neurons in the rat substantia nigra and ventral tegmental area by activating serotonin-2C receptors. *Neuroscience* 103: 111-116.
- Di Matteo, V, Di Giovanni G, Di Mascio M, Esposito E (1998): Selective blockade of serotonin 2C/2B receptors enhances dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 37: 265-272.
- Di Matteo, V, Di Giovanni G, Di Mascio M, Esposito E (1999): SB 242084, a selective serotonin 2C receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropharmacology* 38: 1195-1205.
- Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A (1990): Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr Bull* 16: 69-79.
- Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ (1991): Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148: 224-230.
- Doherty MD, Pickel VM (2000): Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* 864: 176-185.
- Drake RE, Cotton PG (1986): Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 148: 554-559.
- Drake RE, Wallach MA (1993): Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hosp Community Psychiatry* 44: 780-782.
- Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI (2000): The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 26: 441-449.
- Durivage A, Miliareisis E (1987): Anatomical dissociation of the substrates of medial forebrain bundle self-stimulation and exploration. *Behav Neurosci* 101: 57-61.

Edmonds DE, Gallistel CR (1974): Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function. *J Comp Physiol Psychol* 87: 876-883.

Emerich DF, Sanberg PR (1991): Neuroleptic dysphoria. *Biol Psychiatry* 29: 201-203.

Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM (2000): A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 121-131.

Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR (2003): Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 17: 210-215.

Esposito RU, Motola AH, Kornetsky C (1978): Cocaine: acute effects on reinforcement thresholds for self-stimulation behavior to the medial forebrain bundle. *Pharmacol Biochem Behav* 8: 437-439.

Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G (1988): Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 45: 71-76.

Farde L, Wiesel FA, Nordstrom AL, Sedvall G (1989): D1- and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 99 Suppl: S28-S31.

Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992): Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49: 538-544.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF, *The Principles of Neuropsychopharmacology*, Etats-Unis : Sinauer Associates, 1997. 909p.

Ferrer JM, Sanguinetti AM, Vives F, Mora F (1983): Effects of agonists and antagonists of D1 and D2 dopamine receptors on self-stimulation of the medial prefrontal cortex in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 19: 211-217.

Filip M, Cunningham KA (2002): Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in nucleus accumbens regulate expression of the hyperlocomotive and discriminative stimulus effects of cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 745-756.

Filip M, Papla I, Nowak E, Czepiel K, Przegalinski E (2003): Effects of 5-HT<sub>1B</sub> receptor ligands microinjected into the ventral tegmental area on cocaine discrimination in rats. *Eur J Pharmacol* 459: 239-245.

Filip M, Bubar MJ, Cunningham KA (2004): Contribution of serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 5-HT<sub>2</sub> receptor subtypes to the hyperlocomotor effects of cocaine: acute and chronic pharmacological analyses. *J Pharmacol Exp Ther* 310: 1246-1254.

Flagstad P, Arnt J, Olsen CK (2006): Classical as well as novel antipsychotic drugs increase self-stimulation threshold in the rat—similar mechanism of action? *Eur J Pharmacol* 544: 69-76.

Fletcher PJ, Tampakeras M, Yeomans JS (1995): Median raphe injections of 8-OH-DPAT lower frequency thresholds for lateral hypothalamic self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 65-71.

- Forgie ML, Shizgal P (1993): Mapping the substrate for brain stimulation reward by means of current-number trade-off functions. *Behav Neurosci* 107: 506-524.
- Fouriezos G, Bielajew C, Pagotto W (1990): Task difficulty increases thresholds of rewarding brain stimulation. *Behav Brain Res* 37: 1-7.
- Fox SH, Moser B, Brotchie JM (1998): Behavioral effects of 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonism in the substantia nigra zona reticulata of the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 151: 35-49.
- Frank RA, Martz S, Pommering T (1988): The effect of chronic cocaine on self-stimulation train-duration thresholds. *Pharmacol Biochem Behav* 29: 755-758.
- Frank RA, Manderscheid PZ, Panicker S, Williams HP, Kokoris D (1992): Cocaine euphoria, dysphoria, and tolerance assessed using drug-induced changes in brain-stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 42: 771-779.
- Frank RA, Tsibulsky V, Grocki S, Dashevsky B, Kehne JH, Schmidt CJ et al (1995): Mixed D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> antagonism of amphetamine-induced facilitation of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 799-804.
- Franklin KB (1978): Catecholamines and self-stimulation: reward and performances effects dissociated. *Pharmacol Biochem Behav* 9: 813-820.
- Frazer A, Hensler JG (1990): 5-HT<sub>1A</sub> receptors and 5-HT<sub>1A</sub>-mediated responses: effect of treatments that modify serotonergic neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci* 600: 460-474.
- Freedman DX (1968): On the use and abuse of LSD: *Arch Gen Psychiatry* 18: 330-347.
- Fujita M, Verhoeff NP, Varrone A, Zoghbi SS, Baldwin RM, Jatlow PA et al (2000): Imaging extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by endogenous dopamine in healthy humans. *Eur J Pharmacol* 387: 179-188.
- Gallistel CR, Shizgal P, Yeomans JS (1981): A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychol Rev* 88: 228-273.
- Gallistel CR, Davis AJ (1983): Affinity for the dopamine D<sub>2</sub> receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of MFB stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 19: 867-872.
- Gallistel CR, Karras D (1984): Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacol Biochem Behav* 20: 73-77.
- Gallistel CR (1986): The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behav Brain Res* 20: 313-321.
- Gallistel CR, Freyd G (1987): Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 26: 731-741.
- Galloway MP (1988): Neurochemical interactions of cocaine with dopaminergic systems. *Trends Pharmacol Sci* 9: 451-454.
- Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer AM et al (1998): Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 446-453.

- Geddes JR, Lawrie SM (1995): Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 167: 786-793.
- George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW (1995): Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 56: 344-346.
- Gerlach J, Larsen EB (1999): Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 395: 113-117.
- German DC, Bowden DM (1974): Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: a hypothesis. *Brain Res* 73: 381-419.
- Gershanik O, Heikkila RE, Duvoisin RC (1983): Behavioral correlations of dopamine receptor activation. *Neurology* 33: 1489-1492.
- Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W et al (1982): A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1157-1167.
- Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J, Nurnberger JI, Jr., Maxwell ME, Schreiber J et al (1988): A controlled family study of chronic psychoses. Schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 45: 328-336.
- Gill HS, DeVane CL, Risch SC (1997): Extrapyrmidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol* 17: 377-389.
- Gilmore JH, Jarskog LF, Vadlamudi S (2005): Maternal poly I:C exposure during pregnancy regulates TNF alpha, BDNF, and NGF expression in neonatal brain and the maternal-fetal unit of the rat. *J Neuroimmunol* 159: 106-112.
- Glantz LA, Lewis DA (2000): Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 65-73.
- Gobert A, Millan MJ (1999): Serotonin (5-HT)<sub>2A</sub> receptor activation enhances dialysate levels of dopamine and noradrenaline, but not 5-HT, in the frontal cortex of freely-moving rats. *Neuropharmacology* 38: 315-317.
- Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, Newman-Tancredi A, dhumeau-Auclair A, Nicolas JP et al (2000): Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* 36: 205-221.
- Goeders NE, Smith JE (1983): Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science* 221: 773-775.
- Goff DC, Coyle JT (2001): The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 1367-1377.
- Goldstein M, Deutch AY (1992): Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 6: 2413-2421.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2002): Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159: 1642-1652.

- Gottesman II, Bertelsen A (1989): Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 46: 867-872.
- Grace AA (1991): Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41: 1-24.
- Gratton A, Wise RA (1983): Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity. *Brain Res* 274: 25-30.
- Gratton A, Hoffer BJ, Gerhardt GA (1988): Effects of electrical stimulation of brain reward sites on release of dopamine in rat: an in vivo electrochemical study. *Brain Res Bull* 21: 319-324.
- Gratton A, Wise RA (1988): Comparisons of connectivity and conduction velocities for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward. *Brain Res* 438: 264-270.
- Green B (2004): Focus on aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 20: 207-213.
- Greenshaw AJ (1993): Differential effects of ondansetron, haloperidol and clozapine on electrical self-stimulation of the ventral tegmental area. *Behav Pharmacol* 4: 479-485.
- Gysling K, Wang RY (1983): Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Res* 277: 119-127.
- Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY (1993): Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 34: 702-712.
- Hajos M, Hajos-Korcok E, Sharp T (1999): Role of the medial prefrontal cortex in 5-HT<sub>1A</sub> receptor-induced inhibition of 5-HT neuronal activity in the rat. *Br J Pharmacol* 126: 1741-1750.
- Hale MS, Bellizzi J (1980): Low dose perphenazine and levodopa/carbidopa therapy in a patient with Parkinsonism and a psychotic illness. *J Nerv Ment Dis* 168: 312-314.
- Hallbus M, Magnusson T, Magnusson O (1997): Influence of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors on dopamine release in the guinea pig nucleus accumbens: a microdialysis study. *Neurosci Lett* 225: 57-60.
- Hambrecht M, Hafner H (1996): Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 1155-1163.
- Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*.-10<sup>th</sup> ed., États-Unis: McGraw-Hill, 2001. 2148p.
- Harrison AA, Parsons LH, Koob GF, Markou A (1999): RU 24969, a 5-HT<sub>1A/1B</sub> agonist, elevates brain stimulation reward thresholds: an effect reversed by GR 127935, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> antagonist. *Psychopharmacology (Berl)* 141: 242-250.
- Harrison AA, Liem YT, Markou A (2001): Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology* 25: 55-71.
- Harrison AA, Markou A (2001): Serotonergic manipulations both potentiate and reduce brain stimulation reward in rats: involvement of serotonin-1A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 316-325.

- Harrison PJ (2004): The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 151-162.
- Hashimoto T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C (1991): Increase in serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sci* 48: 355-363.
- Hegarty AM, Lipton RB, Merriam AE, Freeman K (1991): Cocaine as a risk factor for acute dystonic reactions. *Neurology* 41: 1670-1672.
- Heinz A, Schmidt LG, Reischies FM (1994): Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients--neurobiological correlates. *Pharmacopsychiatry* 27 Suppl 1: 7-10.
- Hensala JD, Epstein LJ, Blacker KH (1967): LSD and psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 16: 554-559.
- Hertel P, Fagerquist MV, Svensson TH (1999): Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha<sub>2</sub> adrenoceptor blockade. *Science* 286: 105-107.
- Herve D, Pickel VM, Joh TH, Beaudet A (1987): Serotonin axon terminals in the ventral tegmental area of the rat: fine structure and synaptic input to dopaminergic neurons. *Brain Res* 435: 71-83.
- Hesselbrock VM, Hesselbrock MN, Workman-Daniels KL (1986): Effect of major depression and antisocial personality on alcoholism: course and motivational patterns. *J Stud Alcohol* 47: 207-212.
- Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M et al (1995): Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet* 346: 1130-1131.
- Hietala J, Syvalahti E, Vilkmann H, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J et al (1999): Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophr Res* 35: 41-50.
- Hillegaart V (1991): Effects of local application of 5-HT and 8-OH-DPAT into the dorsal and median raphe nuclei on core temperature in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 103: 291-296.
- Hornykiewicz O (1973): Parkinson's disease: from brain homogenate to treatment. *Fed Proc* 32: 183-190.
- Howard R, Castle D, Wessely S, Murray R (1993): A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163: 352-357.
- Hoyer D, Pazos A, Probst A, Palacios JM (1986): Serotonin receptors in the human brain. II. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> recognition sites. *Brain Res* 376: 97-107.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ et al (1994): International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 46: 157-203.
- Huang YH, Routtenberg A (1971): Lateral hypothalamic self-stimulation pathways in *Rattus norvegicus*. *Physiol Behav* 7: 419-432.
- Hubner CB, Bain GT, Kornetsky C (1987): The combined effects of morphine and d-amphetamine on the threshold for brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 28: 311-315.

- Hubner CB, Koob GF (1990): Bromocriptine produces decreases in cocaine self-administration in the rat. *Neuropsychopharmacology* 3: 101-108.
- Hubner CB, Moreton JE (1991): Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 105: 151-156.
- Hunt GE, Atrens DM, Jackson DM (1994): Reward summation and the effects of dopamine D1 and D2 agonists and antagonists on fixed-interval responding for brain stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 853-862.
- Hurd YL, Ungerstedt U (1989): In vivo neurochemical profile of dopamine uptake inhibitors and releasers in rat caudate-putamen. *Eur J Pharmacol* 166: 251-260.
- Ichikawa J, Meltzer HY (1999): Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4: 90-98.
- Ichikawa J, Meltzer HY (2000): The effect of serotonin(1A) receptor agonism on antipsychotic drug-induced dopamine release in rat striatum and nucleus accumbens. *Brain Res* 858: 252-263.
- Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY (2001): 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 76: 1521-1531.
- Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY (2002): Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res* 956: 349-357.
- Imai H, Steindler DA, Kitai ST (1986): The organization of divergent axonal projections from the midbrain raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 243: 363-380.
- Iyer RN, Bradberry CW (1996): Serotonin-mediated increase in prefrontal cortex dopamine release: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 277: 40-47.
- Jackson DM, Jenkins OF (1985): Hypothesis: bromocriptine lacks intrinsic dopamine receptor stimulating properties. *J Neural Transm* 62: 219-230.
- Jacocks HM, III, Cox BM (1992): Serotonin-stimulated release of [3H]dopamine via reversal of the dopamine transporter in rat striatum and nucleus accumbens: a comparison with release elicited by potassium, N-methyl-D-aspartic acid, glutamic acid and D-amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 262: 356-364.
- Jakab RL, Goldman-Rakic PS (1998): 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 735-740.
- Janowsky DS, Davis JM (1976): Methylphenidate, dextroamphetamine, and levamfetamine. Effects on schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 33: 304-308.
- Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301-1308.
- Jenck F, Gratton A, Wise RA (1987): Opioid receptor subtypes associated with ventral tegmental facilitation of lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* 423: 34-38.

- Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225.
- Jiang LH, Ashby CR, Jr., Kasser RJ, Wang RY (1990): The effect of intraventricular administration of the 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist 2-methylserotonin on the release of dopamine in the nucleus accumbens: an in vivo chronocoulometric study. *Brain Res* 513: 156-160.
- Johanson CE, Kandel DA, Bonese K (1976): The effects of perphenazine on self-administration behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 4: 427-433.
- Johnson SW, North RA (1992): Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 12: 483-488.
- Joyal CC, Halle P, Lapierre D, Hodgins S (2003): Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 63: 297-299.
- Kahn RS, Harvey PD, Davidson M, Keefe RS, Apter S, Neale JM et al (1994): Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophr Res* 11: 217-224.
- Kalivas PW, Taylor S (1985): Behavioral and neurochemical effect of daily injection with neurotensin into the ventral tegmental area. *Brain Res* 358: 70-76.
- Kalivas PW, Duffy P, Barrow J (1989): Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 251: 378-387.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988): Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA et al (1998): 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 155: 921-928.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G (1999): Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 286-293.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000): Relationship between dopamine D<sub>2</sub> occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 514-520.
- Kapur S, Seeman P (2000): Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D<sub>2</sub> receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 25: 161-166.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P (2000): A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 57: 553-559.
- Kapur S, Seeman P (2001): Does fast dissociation from the dopamine d<sub>2</sub> receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158: 360-369.
- Kapur S (2003): Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 13-23.

- Kapur S, Mamo D (2003): Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1081-1090.
- Kapur S, VanderSpek SC, Brownlee BA, Nobrega JN (2003): Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 625-631.
- Kapur S (2004): How antipsychotics become anti-"psychotic"--from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci* 25: 402-406.
- Karl T, Duffy L, O'Brien E, Matsumoto I, Dedova I (2006): Behavioural effects of chronic haloperidol and risperidone treatment in rats. *Behav Brain Res* 171: 286-294.
- Khantzian EJ (1983): An extreme case of cocaine dependence and marked improvement with methylphenidate treatment. *Am J Psychiatry* 140: 784-785.
- Khantzian EJ, Gawin F, Kleber HD, Riordan CE (1984): Methylphenidate (Ritalin) treatment of cocaine dependence--a preliminary report. *J Subst Abuse Treat* 1: 107-112.
- Khantzian EJ (1985): The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 142: 1259-1264.
- Khantzian EJ (1987): A clinical perspective of the cause-consequence controversy in alcoholic and addictive suffering. *J Am Acad Psychoanal* 15: 521-537.
- Khantzian EJ (1997): The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 4: 231-244.
- Kilpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB (1989): Binding of the 5-HT<sub>3</sub> ligand, [3H]GR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species. *Eur J Pharmacol* 159: 157-164.
- Kinon BJ, Lieberman JA (1996): Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 2-34.
- Kirrane RM, Mitropoulou V, Nunn M, New AS, Harvey PD, Schopick F et al (2000): Effects of amphetamine on visuospatial working memory performance in schizophrenia spectrum personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 22: 14-18.
- Kita K, Shiratani T, Takenouchi K, Fukuzako H, Takigawa M (1999): Effects of D1 and D2 dopamine receptor antagonists on cocaine-induced self-stimulation and locomotor activity in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 1-7.
- Kiyatkin EA, Brown PL (2005): Dopamine-dependent and dopamine-independent actions of cocaine as revealed by brain thermorecording in freely moving rats. *Eur J Neurosci* 22: 930-938.
- Kleven MS, Woolverton WL (1990): Effects of bromocriptine and desipramine on behavior maintained by cocaine or food presentation in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 101: 208-213.
- Knable MB, Weinberger DR (1997): Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 11: 123-131.
- Knudsen P, Vilmar T (1984): Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 69: 162-174.

- Kokkinidis L, McCarter BD (1990): Postcocaine depression and sensitization of brain-stimulation reward: analysis of reinforcement and performance effects. *Pharmacol Biochem Behav* 36: 463-471.
- Koob GF, Le HT, Creese I (1987): The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 increases cocaine self-administration in the rat. *Neurosci Lett* 79: 315-320.
- Koob GF, Caine B, Markou A, Pulvirenti L, Weiss F (1994): Role for the mesocortical dopamine system in the motivating effects of cocaine. *NIDA Res Monogr* 145: 1-18.
- Kosten TA, Nestler EJ (1994): Clozapine attenuates cocaine conditioned place preference. *Life Sci* 55: L9-14.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD et al (1994): Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199-214.
- Kunugi H, Nanko S, Murray RM (2001): Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br J Psychiatry Suppl* 40: s25-s29.
- Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA (1995): Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13: 9-19.
- Laporte AM, Koscielniak T, Ponchant M, Verge D, Hamon M, Gozlan H (1992): Quantitative autoradiographic mapping of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the rat CNS using [125I]iodo-zacopride and [3H]zacopride as radioligands. *Synapse* 10: 271-281.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J et al (1996): Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 9235-9240.
- Laruelle M, Abi-Dargham A (1999): Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13: 358-371.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003): Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 138-158.
- LeDuc PA, Mittleman G (1995): Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl)* 121: 407-427.
- Lee ML, Dickson RA, Campbell M, Oliphant J, Gretton H, Dalby JT (1998): Clozapine and substance abuse in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 43: 855-856.
- Leith NJ (1983): Effects of apomorphine on self-stimulation responding: does the drug mimic the current? *Brain Res* 277: 129-136.
- Lejeune F, Millan MJ (1998): Induction of burst firing in ventral tegmental area dopaminergic neurons by activation of serotonin (5-HT)<sub>1A</sub> receptors: WAY 10,635-reversible actions of the highly selective ligands, flesinoxan and S 15535. *Synapse* 30: 172-180.
- Levine MS, Li Z, Cepeda C, Cromwell HC, Altemus KL (1996): Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse* 24: 65-78.
- Lieberman JA, Kane JM, Gadaleta D, Brenner R, Lesser MS, Kinon B (1984): Methylphenidate challenge as a predictor of relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 141: 633-638.

- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J (1987): Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 91: 415-433.
- Liebman JM, Mayer DJ, Liebeskind JC (1973): Self-stimulation loci in the midbrain central gray matter of the rat. *Behav Biol* 9: 299-306.
- Lin D, Koob GF, Markou A (1999): Differential effects of withdrawal from chronic amphetamine or fluoxetine administration on brain stimulation reward in the rat--interactions between the two drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 145: 283-294.
- Lindstrom LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergstrom M, Hartvig P et al (1999): Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 46: 681-688.
- Lindvall O, Bjorklund A, Skagerberg G (1984): Selective histochemical demonstration of dopamine terminal systems in rat di- and telencephalon: new evidence for dopaminergic innervation of hypothalamic neurosecretory nuclei. *Brain Res* 306: 19-30.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994): Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51: 273-279.
- Lipska BK, Weinberger DR (2000): To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 23: 223-239.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG (2001): Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat* 21: 217-221.
- Loh EA, Roberts DC (1990): Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. *Psychopharmacology (Berl)* 101: 262-266.
- Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R (1994): Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 182: 109-112.
- MacKenzie RG, Zigmond MJ (1985): Chronic neuroleptic treatment increases D-2 but not D-1 receptors in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 113: 159-165.
- Maier W, Lichtermann D, Minges J, Delmo C, Heun R (1995): The relationship between bipolar disorder and alcoholism: a controlled family study. *Psychol Med* 25: 787-796.
- Maldonado-Irizarry CS, Stellar JR, Kelley AE (1994): Effects of cocaine and GBR-12909 on brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 915-920.
- Maldonado R, Robledo P, Chover AJ, Caine SB, Koob GF (1993): D1 dopamine receptors in the nucleus accumbens modulate cocaine self-administration in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 239-242.
- Mamo D, Kapur S, Shammi CM, Papatheodorou G, Mann S, Therrien F et al (2004): A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 161: 818-825.
- Marcus P, Snyder R (1995): Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *Am J Psychiatry* 152: 959.

- Markou A, Harrison AA, Chevrette J, Hoyer D (2005): Paroxetine combined with a 5-HT(1A) receptor antagonist reversed reward deficits observed during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 178: 133-142.
- Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Ueno K, Miyamoto A, Yoshioka M (1999): Characterization of endogenous serotonin-mediated regulation of dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 383: 39-48.
- Matthews RT, German DC (1984): Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience* 11: 617-625.
- Matthysse S (1973): Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proc* 32: 200-205.
- McGregor A, Lacosta S, Roberts DC (1993): L-tryptophan decreases the breaking point under a progressive ratio schedule of intravenous cocaine reinforcement in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 44: 651-655.
- McLellan AT, Druley KA (1977): Non-random relation between drugs of abuse and psychiatric diagnosis. *J Psychiatr Res* 13: 179-184.
- McMahon LR, Cunningham KA (2001): Antagonism of 5-hydroxytryptamine(2a) receptors attenuates the behavioral effects of cocaine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 357-363.
- McMillen BA, Scott SM, Davanzo EA (1988): Reversal of neuroleptic-induced catalepsy by novel aryl-piperazine anxiolytic drugs. *J Pharm Pharmacol* 40: 885-887.
- Meller E, Bohmaker K, Goldstein M, Schweitzer JW, Friedhoff AJ (1985): Chronic haloperidol does not alter agonist affinity for dopamine receptors in vitro. *Eur J Pharmacol* 109: 389-394.
- Meltzer HY, Stahl SM (1976): The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2: 19-76.
- Meltzer HY, Young M, Metz J, Fang VS, Schyve PM, Arora RC (1979): Extrapiramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant. *J Neural Transm* 45: 165-175.
- Meltzer HY (1989): Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 99 Suppl: S18-S27.
- Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L, Matsubara S (1989): Clozapine: new research on efficacy and mechanism of action. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 238: 332-339.
- Meltzer HY, Nash JF (1991): Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 43: 587-604.
- Meltzer HY, McGurk SR (1999): The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 233-255.
- Meyer, J.S., Quenzer, L.F., *Psychopharmacology : Drugs, the Brain and Behavior*, États-Unis: Sinauer Associates, 2005. 555p.
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M et al (2002): Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 5: 267-271.

- Migler BM, Warawa EJ, Malick JB (1993): Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology (Berl)* 112: 299-307.
- Miliaressis E (1977): Serotonergic basis of reward in median raphe of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 7: 177-180.
- Miliaressis E, Malette J, Coulombe D (1986a): The effects of pimozide on the reinforcing efficacy of central grey stimulation in the rat. *Behav Brain Res* 21: 95-100.
- Miliaressis E, Rompre PP, Laviolette P, Philippe L, Coulombe D (1986b): The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol Behav* 37: 85-91.
- Millan MJ, Newman-Tancredi A, Rivet JM, Brocco M, Lacroix P, Audinot V et al (1997): S 15535, a novel benzodioxopiperazine ligand of serotonin (5-HT)<sub>1A</sub> receptors: I. Interaction with cloned human (h)5-HT<sub>1A</sub>, dopamine hD<sub>2</sub>/hD<sub>3</sub> and h alpha<sub>2A</sub>-adrenergic receptors in relation to modulation of cortical monoamine release and activity in models of potential antidepressant activity. *J Pharmacol Exp Ther* 282: 132-147.
- Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A (1998): Serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology* 37: 953-955.
- Millan MJ (2000): Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)<sub>1A</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 853-861.
- Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC (1994): Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Compr Psychiatry* 35: 8-15.
- Miller RJ, Hiley CR (1974): Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced Parkinsonism. *Nature* 248: 596-597.
- Miner LA, Backstrom JR, Sanders-Bush E, Sesack SR (2003): Ultrastructural localization of serotonin<sub>2A</sub> receptors in the middle layers of the rat prelimbic prefrontal cortex. *Neuroscience* 116: 107-117.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA (2005): Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 10: 79-104.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980): From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14: 69-97.
- Molliver ME (1987): Serotonergic neuronal systems: what their anatomic organization tells us about function. *J Clin Psychopharmacol* 7: 3S-23S.
- Montes MI, Chaatouf eH, Ferrer JM (2005): Atypical antipsychotics produce within-session decrements on self-stimulation of the rat medial prefrontal cortex. *Front Biosci* 10: 2595-2603.
- Montgomery AM, Rose IC, Herberg LJ (1991): 5-HT<sub>1A</sub> agonists and dopamine: the effects of 8-OH-DPAT and buspirone on brain-stimulation reward. *J Neural Transm Gen Sect* 83: 139-148.
- Moore RY, Halaris AE (1975): Hippocampal innervation by serotonin neurons of the midbrain raphe in the rat. *J Comp Neurol* 164: 171-183.
- Morrison JR (1975): The family histories of manic-depressive patients with and without alcoholism. *J Nerv Ment Dis* 160: 227-229.

- Moser PC, Moran PM, Frank RA, Kehne JH (1996): Reversal of amphetamine-induced behaviours by MDL 100,907, a selective 5-HT<sub>2A</sub> antagonist. *Behav Brain Res* 73: 163-167.
- Mueller D, Stewart J (2000): Cocaine-induced conditioned place preference: reinstatement by priming injections of cocaine after extinction. *Behav Brain Res* 115: 39-47.
- Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS (1992): Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 85: 48-55.
- Mueser KT, Drake RE, Ackerson TH, Alterman AI, Miles KM, Noordsy DL (1997): Antisocial personality disorder, conduct disorder, and substance abuse in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 106: 473-477.
- Mueser KT, Drake RE, Wallach MA (1998): Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 23: 717-734.
- Munk-Jorgensen P, Ewald H (2001): Epidemiology in neurobiological research: exemplified by the influenza-schizophrenia theory. *Br J Psychiatry Suppl* 40: s30-s32.
- Nakajima S, Baker JD (1989): Effects of D<sub>2</sub> dopamine receptor blockade with raclopride on intracranial self-stimulation and food-reinforced operant behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 98: 330-333.
- Nakajima S (1984): Serotonergic mediation of habenular self-stimulation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 20: 859-862.
- Nakajima S, Liu X, Lau CL (1993): Synergistic interaction of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors in the modulation of the reinforcing effect of brain stimulation. *Behav Neurosci* 107: 161-165.
- Nakajima S, Patterson RL (1997): The involvement of dopamine D<sub>2</sub> receptors, but not D<sub>3</sub> or D<sub>4</sub> receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat. *Brain Res* 760: 74-79.
- Nasrallah HA, Mulvihill T (2001): Iatrogenic disorders associated with conventional vs. atypical antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 13: 215-227.
- Nasrallah HA, Brecher M, Paulsson B (2006): Placebo-level incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) with quetiapine in controlled studies of patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 8: 467-474.
- Navailles S, De DP, Porrás G, Spampinato U (2004): In vivo evidence that 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist but not agonist modulates cocaine-induced dopamine outflow in the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* 29: 319-326.
- Nazzaro JM, Seeger TF, Gardner EL (1981): Morphine differentially affects ventral tegmental and substantia nigra brain reward thresholds. *Pharmacol Biochem Behav* 14: 325-331.
- Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J (2002): Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry* 63 Suppl 13: 5-11.
- Nestler EJ, Terwilliger RZ, Walker JR, Sevarino KA, Duman RS (1990): Chronic cocaine treatment decreases levels of the G protein subunits G<sub>i</sub> alpha and G<sub>o</sub> alpha in discrete regions of rat brain. *J Neurochem* 55: 1079-1082.
- Neumaier JF, Vincow ES, Arvanitogiannis A, Wise RA, Carlezon WA, Jr. (2002): Elevated expression of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in nucleus accumbens efferents sensitizes animals to cocaine. *J Neurosci* 22: 10856-10863.

- Neumann CS, Grimes K, Walker EF, Baum K (1995): Developmental pathways to schizophrenia: behavioral subtypes. *J Abnorm Psychol* 104: 558-566.
- Newcomer JW, Faustman WO, Zipursky RB, Csernansky JG (1992): Zucopride in schizophrenia: a single-blind serotonin type 3 antagonist trial. *Arch Gen Psychiatry* 49: 751-752.
- Newman-Tancredi A, Chaput C, Verrielle L, Millan MJ (1996): Clozapine is a partial agonist at cloned, human serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Neuropharmacology* 35: 119-121.
- Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L et al (1998): Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT<sub>1A</sub> receptors: a [<sup>35</sup>S]GTPgammaS binding study. *Eur J Pharmacol* 355: 245-256.
- Nocjar C, Roth BL, Pehek EA (2002): Localization of 5-HT<sub>2A</sub> receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience* 111: 163-176.
- Noordsy DL, Drake RE, Teague GB, Osher FC, Hurlbut SC, Beaudett MS et al (1991): Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 179: 410-414.
- Noordsy DL, Drake RE, Biesanz JC, McHugo GJ (1994): Family history of alcoholism in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 182: 651-655.
- Noordsy DL, O'Keefe C (1999): Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 19: 47-51.
- Noordsy DL, O'Keefe C, Mueser KT, Xie H (2001): Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatr Serv* 52: 501-507.
- Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C et al (1993): Central D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 33: 227-235.
- Nowakowska E, Kus K, Krzyzanski W, Czubak A (2006): Influence of haloperidol and clozapine on some behavioral effects in rats. *Arzneimittelforschung* 56: 807-813.
- Nowycky MC, Walters JR, Roth RH (1978): Dopaminergic neurons: effect of acute and chronic morphine administration on single cell activity and transmitter metabolism. *J Neural Transm* 42: 99-116.
- Nyberg S, Nakashima Y, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L (1996): Positron emission tomography of in-vivo binding characteristics of atypical antipsychotic drugs. Review of D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy studies and clinical response. *Br J Psychiatry Suppl* : 40-44.
- O'Donnell P, Grace AA (1998): Phencyclidine interferes with the hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo. *Neuroscience* 87: 823-830.
- Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O et al (1997): Decreased prefrontal dopamine D<sub>1</sub> receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385: 634-636.
- Olds J, Milner P (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47: 419-427.
- Olds J (1956a): Neurophysiology of drive. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 30: 15-20.

- Olds J (1956b): A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 49: 281-285.
- Olds J, Travis RP, Schwing RC (1960): Topographic organization of hypothalamic self-stimulation functions. *J Comp Physiol Psychol* 53: 23-32.
- Olds ME, Olds J (1963): Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. *J Comp Neurol* 120: 259-295.
- Olney JW, Farber NB (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 998-1007.
- Palacios JM, Waeber C, Bruinvels AT, Hoyer D (1992): Direct visualization of serotonin<sub>1D</sub> receptors in the human brain using a new iodinated radioligand. *Brain Res Mol Brain Res* 13: 175-178.
- Parent A, Descarries L, Beaudet A (1981): Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [<sup>3</sup>H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience* 6: 115-138.
- Parsons LH, Justice JB, Jr. (1993): Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 606: 195-199.
- Parsons LH, Weiss F, Koob GF (1998): Serotonin<sub>1B</sub> receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J Neurosci* 18: 10078-10089.
- Parsons LH, Koob GF, Weiss F (1999): RU 24969, a 5-HT<sub>1B/1A</sub> receptor agonist, potentiates cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse* 32: 132-135.
- Pasqualetti M, Ori M, Castagna M, Marazziti D, Cassano GB, Nardi I (1999): Distribution and cellular localization of the serotonin type 2C receptor messenger RNA in human brain. *Neuroscience* 92: 601-611.
- Paterson NE, Markou A (2007): Animal models and treatments for addiction and depression comorbidity. *Neurotox Res* 11: 1-32.
- Pazos A, Palacios JM (1985): Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 346: 205-230.
- Pazos A, Cortes R, Palacios JM (1985): Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res* 346: 231-249.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM (1987a): Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 21: 123-139.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM (1987b): Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience* 21: 97-122.
- Pearce BD (2001): Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol Psychiatry* 6: 634-646.
- Pehek EA, McFarlane HG, Maguschak K, Price B, Pluto CP (2001): M100,907, a selective 5-HT<sub>2A</sub> antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Res* 888: 51-59.

- Pehek EA, Nocjar C, Roth BL, Byrd TA, Mabrouk OS (2006): Evidence for the preferential involvement of 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 31: 265-277.
- Pettit HO, Justice JB, Jr. (1989): Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol Biochem Behav* 34: 899-904.
- Phillips AG, Carter DA, Fibiger HC (1976): Dopaminergic substrates of intracranial self-stimulation in the caudate-putamen. *Brain Res* 104: 221-232.
- Phillips AG, Blaha CD, Fibiger HC (1989): Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 13: 99-104.
- Pickens R, Thompson T (1968): Cocaine-reinforced behavior in rats: effects of reinforcement magnitude and fixed-ratio size. *J Pharmacol Exp Ther* 161: 122-129.
- Pira L, Mongeau R, Pani L (2004): The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 504: 61-64.
- Plantje JF, Daus FJ, Hansen HA, Stoof JC (1984a): SCH 23390 blocks D-1 and D-2 dopamine receptors in rat neostriatum in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 327: 180-182.
- Plantje JF, Hansen HA, Daus FJ, Stoof JC (1984b): The effects of SCH 23390, YM 09151-2, (+)- and (-)-3-PPP and some classical neuroleptics on D-1 and D-2 receptors in rat neostriatum in vitro. *Eur J Pharmacol* 105: 73-83.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1992): Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT<sub>1A</sub> receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci* 12: 440-453.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1994): Distribution of the serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor family mRNAs: comparison between 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 23: 163-178.
- Pope HG (1979): Drug abuse and psychopathology. *N Engl J Med* 301: 1341-1342.
- Porrás G, Di M, V, Fracasso C, Lucas G, De DP, Caccia S et al (2002): 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* 26: 311-324.
- Poschel BP, Ninteman FW, McLean JR, Potoczak D (1974): Intracranial reward after 5,6-dihydroxytryptamine: further evidence for serotonin's inhibitory role. *Life Sci* 15: 1515-1522.
- Potvin S, Stip E, Roy JY (2003): Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 121-132.
- Potvin S, Stip E, Roy JY (2004): The effect of quetiapine on cannabis use in 8 psychosis patients with drug dependency. *Can J Psychiatry* 49: 711.
- Potvin S, Briand C, Prouteau A, Bouchard RH, Lipp O, Lalonde P et al (2005): CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn* 59: 38-42.
- Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marie A, Demers MF et al (2006): Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin* 22: 1277-1285.

- Pozzi L, Acconcia S, Ceglia I, Invernizzi RW, Samanin R (2002): Stimulation of 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>2C</sub>) receptors in the ventro tegmental area inhibits stress-induced but not basal dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurochem* 82: 93-100.
- Prado-Alcala R, Streather A, Wise RA (1984): Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projections. *Brain Res* 301: 209-219.
- Prado-Alcala R, Wise RA (1984): Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala. *Brain Res* 297: 265-273.
- Prus AJ, Philibin SD, Pehrson AL, Porter JH (2005): Generalization to atypical antipsychotic drugs depends on training dose in rats trained to discriminate 1.25 mg/kg clozapine versus 5.0 mg/kg clozapine versus vehicle in a three-choice drug discrimination task. *Behav Pharmacol* 16: 511-520.
- Pulver AE, Wolyniec PS, Wagner MG, Moorman CC, McGrath JA (1989): An epidemiologic investigation of alcohol-dependent schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 79: 603-612.
- Purdon SE (2000): Measuring neuropsychological change in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *J Psychiatry Neurosci* 25: 108-116.
- Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W (2001): Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 26: 137-149.
- Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ (1980): Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 286: 74-76.
- Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B, Schwartz JE (1998): Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 28: 1411-1419.
- Ramana SV, Desiraju T (1989): Investigation of influence of diazepam, valproate, cyproheptadine and cortisol on the rewarding ventral tegmental self-stimulation behaviour. *Indian J Physiol Pharmacol* 33: 179-185.
- Ranaldi R, Beninger RJ (1994): The effects of systemic and intracerebral injections of D1 and D2 agonists on brain stimulation reward. *Brain Res* 651: 283-292.
- Rantakallio P, Jones P, Moring J, Von WL (1997): Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *Int J Epidemiol* 26: 837-843.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR (2005): The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10: 434-449.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL et al (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264: 2511-2518.
- Rehn AE, Rees SM (2005): Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32: 687-696.
- Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F et al (1994): Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 11651-11654.

- Remington G, Kapur S, Zipursky R (1998): The relationship between risperidone plasma levels and dopamine D2 occupancy: a positron emission tomographic study. *J Clin Psychopharmacol* 18: 82-83.
- Richard ML, Liskow BI, Perry PJ (1985): Recent psychostimulant use in hospitalized schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 46: 79-83.
- Richelson E (1984): Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. *J Clin Psychiatry* 45: 331-336.
- Richelson E, Souder T (2000): Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 68: 29-39.
- Rimmer J, Jacobsen B (1977): Alcoholism in schizophrenics and their relatives. *J Stud Alcohol* 38: 1781-1784.
- Risner ME, Jones BE (1980): Intravenous self-administration of cocaine and norcocaine by dogs. *Psychopharmacology (Berl)* 71: 83-89.
- Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ (1987): Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 237: 1219-1223.
- Roberts DC, Koob GF (1982): Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 17: 901-904.
- Roberts DC, Vickers G (1984): Atypical neuroleptics increase self-administration of cocaine: an evaluation of a behavioural screen for antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 82: 135-139.
- Roberts DC, Vickers G (1987): The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. *Psychopharmacology (Berl)* 93: 526-528.
- Robins LN (1990): Psychiatric epidemiology--a historic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 25: 16-26.
- Robins LN, Price RK (1991): Adult disorders predicted by childhood conduct problems: results from the NIMH Epidemiologic Catchment Area project. *Psychiatry* 54: 116-132.
- Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse JS, Zorn SH (2000): 5-HT(1A) receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 48: 229-237.
- Romppe PP, Miliareisis E (1985): Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation. *Brain Res* 359: 246-259.
- Romppe PP, Boye S (1989): Localization of reward-relevant neurons in the pontine tegmentum: a moveable electrode mapping study. *Brain Res* 496: 295-302.
- Romppe PP, Wise RA (1989): Opioid-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation. *Brain Res* 477: 144-151.
- Routtenberg A, Malsbury C (1969): Brainstem pathways of reward. *J Comp Physiol Psychol* 68: 22-30.

- Routtenberg A, Sloan M (1972): Self-stimulation in the frontal cortex of *Rattus norvegicus*. *Behav Biol* 7: 567-572.
- Ruch W, Asper H, Burki HR (1976): Effect of clozapine on the metabolism of serotonin in rat brain. *Psychopharmacologia* 46: 103-109.
- Rutter M (1984): Psychopathology and development: I. Childhood antecedents of adult psychiatric disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 18: 225-234.
- Sacks S, Sacks J, De LG, Bernhardt AI, Staines GL (1997): Modified therapeutic community for mentally ill chemical "abusers": background; influences; program description; preliminary findings. *Subst Use Misuse* 32: 1217-1259.
- Safer DJ (1987): Substance abuse by young adult chronic patients. *Hosp Community Psychiatry* 38: 511-514.
- Salamone JD (1994): The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res* 61: 117-133.
- Saller CF, Salama AI (1993): Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 112: 285-292.
- Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, Mengod G, Artigas F (2004): Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 14: 1100-1109.
- Sari Y, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Ruiz G, Doucet E, Hamon M et al (1999): Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine1B receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. *Neuroscience* 88: 899-915.
- Sattar SP, Bhatia SC, Petty F (2004): Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 29: 452-457.
- Schaefer GJ, Michael RP (1980): Acute effects of neuroleptics on brain self-stimulation thresholds in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 67: 9-15.
- Scheller-Gilkey G, Woolwine BJ, Cooper I, Gay O, Moynes KA, Miller AH (2003): Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics. *Am J Drug Alcohol Abuse* 29: 553-566.
- Schmidt CJ, Black CK (1989): The putative 5-HT<sub>3</sub> agonist phenylbiguanide induces carrier-mediated release of [<sup>3</sup>H]dopamine. *Eur J Pharmacol* 167: 309-310.
- Schneier FR, Siris SG (1987): A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 175: 641-652.
- Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O et al (1997): Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 83-97.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van GP, Lesage AS et al (1996): Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 57-73.
- Schultz W (1998): Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80: 1-27.

- Schultz W (2007): Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* .
- Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K (1975): Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72: 4376-4380.
- Seeman P, Lee T (1975): Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188: 1217-1219.
- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K (1976): Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 261: 717-719.
- Seeman P (1980): Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 32: 229-313.
- Seeman P (1981): Dopamine receptors in post-mortem schizophrenic brains. *Lancet* 1: 1103.
- Seeman P (1987): Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1: 133-152.
- Seeman P (1992): Cloned dopamine receptors: targets in therapy of drug abuse. *NIDA Res Monogr* 126: 34-47.
- Seeman P, Van Tol HH (1993): Dopamine receptor pharmacology. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6: 602-608.
- Seeman P, Tallerico T (1998): Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 3: 123-134.
- Seeman P, Tallerico T (1999): Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 156: 876-884.
- Seeman P (2002): Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47: 27-38.
- Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS (1993): Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 181: 31-37.
- Semenova S, Markou A (2003): Clozapine treatment attenuated somatic and affective signs of nicotine and amphetamine withdrawal in subsets of rats exhibiting hyposensitivity to the initial effects of clozapine. *Biol Psychiatry* 54: 1249-1264.
- Serper MR, Alpert M, Richardson NA, Dickson S, Allen MH, Werner A (1995): Clinical effects of recent cocaine use on patients with acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 1464-1469.
- Serper MR, Bergman A, Copersino ML, Chou JC, Richarme D, Cancro R (2000): Learning and memory impairment in cocaine-dependent and comorbid schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 93: 21-32.
- Sevy S, Kay SR, Opler LA, van Praag HM (1990): Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 178: 642-648.
- Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR et al (2003): Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 28: 1400-1411.

- Sharma T (1999): Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* : 44-51.
- Shizgal P, Bielajew C, Corbett D, Skelton R, Yeomans J (1980): Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. *J Comp Physiol Psychol* 94: 227-237.
- Singh MM (1976): Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance. *Dis Nerv Syst* 37: 191-196.
- Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, Casey E (1988): Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 145: 1532-1537.
- Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA (1991): Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: a minireview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15: 1-13.
- Siris SG (2000): Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 157: 1379-1389.
- Sorensen SM, Humphreys TM, Palfreyman MG (1989): Effect of acute and chronic MDL 73,147EF, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, on A9 and A10 dopamine neurons. *Eur J Pharmacol* 163: 115-118.
- Steinbusch HW (1981): Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience* 6: 557-618.
- Stellar JR, Kelley AE, Corbett D (1983): Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacol Biochem Behav* 18: 433-442.
- Stellar JR, Corbett D (1989): Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Res* 477: 126-143.
- Stoof JC, Keabian JW (1981): Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature* 294: 366-368.
- Stoof JC, Keabian JW (1982): Independent in vitro regulation by the D-2 dopamine receptor of dopamine-stimulated efflux of cyclic AMP and K<sup>+</sup>-stimulated release of acetylcholine from rat neostriatum. *Brain Res* 250: 263-270.
- Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR (1990): Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322: 789-794.
- Sunahara RK, Niznik HB, Weiner DM, Stormann TM, Brann MR, Kennedy JL et al (1990): Human dopamine D1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* 347: 80-83.
- Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G et al (1991): Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 350: 614-619.
- Svensson TH (2003): Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1145-1158.
- Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB (1996): Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 20: 145-151.

- Szewczak MR, Corbett R, Rush DK, Wilmot CA, Conway PG, Strupczewski JT et al (1995): The pharmacological profile of iloperidone, a novel atypical antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 1404-1413.
- Szumilinski KK, Frys KA, Kalivas PW (2004): Dissociable roles for the dorsal and median raphe in the facilitatory effect of 5-HT<sub>1A</sub> receptor stimulation upon cocaine-induced locomotion and sensitization. *Neuropsychopharmacology* 29: 1675-1687.
- Tada M, Shirakawa K, Matsuoka N, Mutoh S (2004): Combined treatment of quetiapine with haloperidol in animal models of antipsychotic effect and extrapyramidal side effects: comparison with risperidone and chlorpromazine. *Psychopharmacology (Berl)* 176: 94-100.
- Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN et al (1992): Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 49: 522-530.
- Tamminga CA, Holcomb HH, Gao XM, Lahti AC (1995): Glutamate pharmacology and the treatment of schizophrenia: current status and future directions. *Int Clin Psychopharmacol* 10 Suppl 3: 29-37.
- Tandon R (2002): Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? *Psychiatr Q* 73: 297-311.
- Test MA, Wallisch LS, Allness DJ, Ripp K (1989): Substance use in young adults with schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 15: 465-476.
- Treffert DA (1978): Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard. *Am J Psychiatry* 135: 1213-1215.
- Tsibulsky VL, Grocki S, Dashevsky BA, Kehne JH, Schmidt CJ, Sorensen SM et al (1998): Mixed D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> antagonism of cocaine-induced facilitation of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 275-280.
- Tsuang JW, Eckman TE, Shaner A, Marder SR (1999): Clozapine for substance-abusing schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156: 1119-1120.
- Tsuang MT, Simpson JC, Kronfol Z (1982): Subtypes of drug abuse with psychosis. Demographic characteristics, clinical features, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 39: 141-147.
- Ufer M, Dadmarz M, Vogel WH (1999): Voluntary consumption of amphetamine, cocaine, ethanol and morphine by rats as influenced by a preceding period of forced drug intake and clozapine. *Pharmacology* 58: 285-291.
- Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT (1997): Temperament and substance abuse in schizophrenia: is there a relationship? *J Nerv Ment Dis* 185: 283-288.
- van der Kooy D, Phillips AG (1979): Involvement of the trigeminal motor system in brain stem self-stimulation and stimulation-induced behavior. *Brain Behav Evol* 16: 293-314.
- van Kammen DP, Docherty JP, Bunney WE, Jr. (1982): Prediction of early relapse after pimozide discontinuation by response to d-amphetamine during pimozide treatment. *Biol Psychiatry* 17: 233-242.

van Kammen DP, Hommer DW, Malas KL (1987): Effect of pimozide on positive and negative symptoms in schizophrenic patients: are negative symptoms state dependent? *Neuropsychobiology* 18: 113-117.

van Rossum JM (1967): [The effect of psychostimulants on the central and autonomic nervous system]. *Schweiz Z Sportmed* 15: 26-40.

Van Putten T, May PR (1978): Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 35: 477-480.

Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittmann LA (1981): Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 38: 187-190.

van Wolfswinkel L, van Ree JM (1985): Site of rewarding action of morphine in the mesolimbic system determined by intracranial electrical self-stimulation. *Brain Res* 358: 349-353.

Vanover KE, Piercey MF, Woolverton WL (1993): Evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in combination with (+)-AJ76 or clozapine. *J Pharmacol Exp Ther* 266: 780-789.

Vardy MM, Kay SR (1983): LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry* 40: 877-883.

Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R et al (2002): Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 53: 239-248.

Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D, Ritch JL, Maples N, Miller AL (2003): The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 64: 524-531.

Venton BJ, Seipel AT, Phillips PE, Wetsel WC, Gitler D, Greengard P et al (2006): Cocaine increases dopamine release by mobilization of a synapsin-dependent reserve pool. *J Neurosci* 26: 3206-3209.

Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM et al (1997): Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 154: 1220-1227.

Verhoeff NP, Christensen BK, Hussey D, Lee M, Papatheodorou G, Kopala L et al (2003): Effects of catecholamine depletion on D2 receptor binding, mood, and attentiveness in humans: a replication study. *Pharmacol Biochem Behav* 74: 425-432.

Vollenweider FX (1998): Advances and pathophysiological models of hallucinogenic drug actions in humans: a preamble to schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2: 92-103.

Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A (2000): Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 43: 135-145.

Voruganti L, Slomka P, Zabel P, Costa G, So A, Mattar A et al (2001): Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D(2) binding ratios on SPECT imaging. *Neuropsychopharmacology* 25: 642-650.

Voruganti L, Awad AG (2004): Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)* 171: 121-132.

Voruganti LN, Heslegrave RJ, Awad AG (1997): Neuroleptic dysphoria may be the missing link between schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 185: 463-465.

Voruganti LN, Awad AG (2006): Subjective and behavioural consequences of striatal dopamine depletion in schizophrenia--findings from an in vivo SPECT study. *Schizophr Res* 88: 179-186.

Wachtel H, Turski L (1990): Glutamate: a new target in schizophrenia? *Trends Pharmacol Sci* 11: 219-220.

Wadenberg ML, Hertel P, Fernholm R, Hygge BK, Ahlenius S, Svensson TH (2000): Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the alpha1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D2 receptor antagonist raclopride in rats. *J Neural Transm* 107: 1229-1238.

Wadenberg ML, Wiker C, Svensson TH (2007): Enhanced efficacy of both typical and atypical antipsychotic drugs by adjunctive alpha2 adrenoceptor blockade: experimental evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 191-202.

Warner R, Taylor D, Wright J, Sloat A, Springett G, Arnold S et al (1994): Substance use among the mentally ill: prevalence, reasons for use, and effects on illness. *Am J Orthopsychiatry* 64: 30-39.

Watt NF (1978): Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 35: 160-165.

Weinberger DR (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660-669.

Weinberger DR, Berman KF, Chase TN (1988): Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann N Y Acad Sci* 537: 330-338.

Weisman RL (2003): Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med* 33: 85-89.

Westerink BH, Van Putten FM (1987): Simultaneous determination of the rates of synthesis and metabolism of dopamine in various areas of the rat brain: application to the effects of (+)-amphetamine. *Eur J Pharmacol* 133: 103-110.

Wightman RM, Robinson DL (2002): Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem* 82: 721-735.

Wiley JL, Porter JH (1990): Differential effects of haloperidol and clozapine on the reinforcing efficacy of food reward in an alleyway reacquisition paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 36: 569-573.

Williams HP, Manderscheid PZ, Schwartz M, Frank RA (1991): Cocaine's effects on rate of intracranial self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 40: 273-277.

Wirtshafter D, Stratford TR, Asin KE (1987): Evidence that serotonergic projections to the substantia nigra in the rat arise in the dorsal, but not the median, raphe nucleus. *Neurosci Lett* 77: 261-266.

Wise RA (1978): Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res* 152: 215-247.

Wise RA, Spindler J, deWit H, Gerberg GJ (1978): Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science* 201: 262-264.

- Wise RA (1981): Intracranial self-stimulation: mapping against the lateral boundaries of the dopaminergic cells of the substantia nigra. *Brain Res* 213: 190-194.
- Wise RA, Rompre PP (1989): Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 40: 191-225.
- Wise RA, Baucu P, Carlezon WA, Jr., Trojnar W (1992): Self-stimulation and drug reward mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 654: 192-198.
- Wise RA, Munn E (1993): Effects of repeated amphetamine injections on lateral hypothalamic brain stimulation reward and subsequent locomotion. *Behav Brain Res* 55: 195-201.
- Wise RA (1994): Cocaine reward and cocaine craving: the role of dopamine in perspective. *NIDA Res Monogr* 145: 191-206.
- Wise RA (1996): Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 6: 243-251.
- Wong DF, Wagner HN, Jr., Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM et al (1986a): Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 234: 1558-1563.
- Wong DF, Gjedde A, Wagner HN, Jr., Dannals RF, Douglass KH, Links JM et al (1986b): Quantification of Neuroreceptors in the living human brain. II. Inhibition studies of receptor density and affinity. *J Cereb Blood Flow Metab* 6: 147-153.
- Woody GE, O'Brien CP, Rickels K (1975): Depression and anxiety in heroin addicts: a placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. *Am J Psychiatry* 132: 447-450.
- Yamamoto BK, Nash JF, Gudelsky GA (1995): Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra. *J Pharmacol Exp Ther* 273: 1063-1070.
- Yan QS, Yan SE (2001a): Activation of 5-HT(1B/1D) receptors in the mesolimbic dopamine system increases dopamine release from the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 418: 55-64.
- Yan QS, Yan SE (2001b): Serotonin-1B receptor-mediated inhibition of [(3)H]GABA release from rat ventral tegmental area slices. *J Neurochem* 79: 914-922.
- Yokel RA, Wise RA (1976): Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 48: 311-318.
- Yolken RH, Karlsson H, Yee F, Johnston-Wilson NL, Torrey EF (2000): Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 193-199.
- Yoshimoto K, McBride WJ (1992): Regulation of nucleus accumbens dopamine release by the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neurochem Res* 17: 401-407.
- Yovell Y, Opler LA (1994): Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *J Nerv Ment Dis* 182: 591-592.
- Zazpe A, Artaiz I, Innerarity A, Del OE, Castro E, Labeaga L et al (2006): In vitro and in vivo characterization of F-97013-GD, a partial 5-HT1A agonist with antipsychotic- and antiparkinsonian-like properties. *Neuropharmacology* 51: 129-140.

Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD et al (2000): Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 23: 250-262.

Ziedonis DM, Kosten TR (1991): Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *J Psychoactive Drugs* 23: 417-425.

Ziedonis DM (2004): Integrated treatment of co-occurring mental illness and addiction: clinical intervention, program, and system perspectives. *CNS Spectr* 9: 892-904, 925.

Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, Batki SL, Green AI, Henry RJ et al (2005): Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *J Psychiatr Pract* 11: 315-339.

Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI (2000): Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol* 20: 94-98.

<http://en.wikipedia.org>

[http://www.chemsoc.org/ExemplarChem/entries/2004/nottingham\\_chong/Bbiological.htm](http://www.chemsoc.org/ExemplarChem/entries/2004/nottingham_chong/Bbiological.htm)

<http://www.drugdevelopment-technology.com>