

**Université de Montréal**

Effets des neuroleptiques sur les récepteurs à dopamine et NMDA :

Influence d'une dénervation dopaminergique

Par

Yamina Senouci

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade

de Maître ès sciences (M.Sc)

Août 1999

**Yamina Senouci, 1999**



2011 2132.2

W  
4  
U58  
1999  
V.136

Un variété de W...

Elles des tests...  
Influence...

Y...

Programme de...  
Faculté de...

Même...  
de...

1991

Y...



Université de Montréal  
Faculté des Etudes Supérieures

Ce mémoire intitulé :

*Effets des neuroleptiques sur les récepteurs à dopamine et NMDA :  
Influence d'une dénervation dopaminergique*

Présenté par:

Yamina Senouci

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Docteur Pierre Paul Rompré*

*Docteur Karen Dewar*

*Docteur Tomas Reader*

Mémoire accepté le: .....99-09-21.....

# TABLES DES MATIÈRES

---

<b>Introduction</b> .....	18
1 Dopamine.....	18
1.1 Descriptions anatomiques.....	18
1.2 Récepteurs dopaminergiques.....	20
1.2.1 Récepteurs D <sub>1</sub> .....	21
1.2.1.1 Structures et fonctions.....	21
1.2.1.2 Agonistes.....	22
1.2.1.3 Antagonistes.....	24
1.2.1.4 Distribution.....	24
1.2.1.5 Récepteurs D <sub>5</sub> .....	25
1.2.2 Récepteurs D <sub>2</sub> .....	25
1.2.2.1 Structures et fonctions.....	25
1.2.2.2 Agonistes.....	26
1.2.2.3 Antagonistes.....	26
1.2.2.4 Distribution.....	27
1.2.2.5 Récepteurs D <sub>3</sub> et D <sub>4</sub> .....	28
1.2.3 Mécanismes de transduction .....	29
1.2.3.1 Récepteurs D <sub>1</sub> .....	29

1.2.3.2 Récepteurs D <sub>2</sub> .....	30
2 Glutamate.....	32
2.1 Récepteurs glutamatergiques.....	33
2.1.1 Récepteurs NMDA.....	33
2.1.1.1 Structure et fonction.....	33
2.1.1.2 Agonistes.....	38
2.1.1.3 Antagonistes.....	39
2.1.1.4 Distribution.....	40
3 Schizophrénie.....	42
3.1 Aspect biologiques.....	42
3.1.1 Rôle de la dopamine.....	42
3.1.2 Rôle du glutamate.....	43
4 Les neuroleptiques.....	45
4.1 Halopéridol.....	45
4.1.1 Effets sur le système dopaminergique.....	45
4.1.2 Effets sur le système glutamatergique.....	46
4.2 Clozapine.....	47
4.2.1 Effets sur le système dopaminergique.....	47
4.2.2 Effets sur le système glutamatergique.....	49

5 Caractéristiques du traitement 6-OHDA.....	51
<b>Hypothèse.....</b>	<b>56</b>
<b>Méthodologie.....</b>	<b>58</b>
1 Matériaux et méthodes.....	58
1.1 Animaux.....	58
1.1.1 Traitement avec la 6-OHDA.....	58
1.1.2 Traitements avec l'halopéridol et la clozapine.....	59
1.2 Préparation des tranches de cerveaux.....	59
1.3 Radioautographie des récepteurs.....	60
1.3.1 Récepteur D <sub>1</sub> .....	60
1.3.2 Récepteur D <sub>2</sub> .....	61
1.3.3 Récepteur NMDA.....	62
1.4 Lavages et exposition des films.....	62
1.5 Quantification des récepteurs par radioautographie.....	63
1.6 Zones cérébrales étudiées.....	65
1.7 Les produits chimiques de l'étude.....	69

1.7.1 Les ligands radioactifs.....	69
1.7.2 Les drogues utilisées dans l'étude.....	69
1.8 Analyse statistique.....	71
<b>Résultats</b> .....	<b>72</b>
1. Radioliation des ligands au RCPU.....	72
1.1 Radioliation du [ <sup>3</sup> H]SCH23390.....	72
1.2 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]YM-09151-2.....	73
1.3 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]MK801.....	73
2 Radioliation des ligands au CCPU.....	73
2.1 Radioliation du [ <sup>3</sup> H]SCH23390.....	73
2.2 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]YM-09151-2.....	74
2.3 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]MK801.....	75
3 Radioliation des ligands au NAC.....	75
3.1 Radioliation du [ <sup>3</sup> H]SCH23390.....	75
3.2 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]YM-09151-2.....	76
3.3 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]MK801.....	77
4 Radioliation des ligands à la SN.....	77
4.1 Radioliation du [ <sup>3</sup> H]SCH23390.....	77

4.2 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]YM-09151-2.....	78
4.3 Radioliation de [ <sup>3</sup> H]MK801.....	78
<b>Discussion.....</b>	<b>90</b>
1 Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans le néostriatum.....	90
1.1 Rats témoins.....	90
1.1.1 Traitement halopéridol.....	90
1.1.2 Traitement clozapine.....	95
1.1.3 Traitements halopéridol et clozapine.....	98
1.2 Rats traités avec la 6-OHDA.....	98
1.2.1 Traitement 6-OHDA.....	98
1.2.2 Traitement halopéridol.....	101
1.2.3 Traitement clozapine.....	103
1.2.4 Traitements halopéridol et clozapine.....	104
2 Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans le noyau accumbens.....	104
2.1 Rats témoins.....	104
2.1.1 Traitement halopéridol.....	104
2.1.2 Traitement clozapine.....	106
2.1.3 Traitements halopéridol et clozapine.....	108
2.2 Rats traités avec la 6-OHDA.....	108

2.2.1 Traitement 6-OHDA.....	108
2.2.2 Traitement halopéridol.....	110
2.2.3 Traitement clozapine.....	110
2.2.4 Traitement halopéridol et clozapine.....	111
3 Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans la substance noire.....	112
3.1 Rats témoins.....	112
3.1.1 Traitement halopéridol.....	112
3.1.2 Traitement clozapine.....	113
3.1.3 Traitements halopéridol et clozapine.....	114
3.2 Rats traités avec la 6-OHDA.....	115
3.2.1 Traitement 6-OHDA.....	115
3.2.2 Traitement halopéridol.....	115
3.2.3 Traitement clozapine.....	115
3.2.4 Traitements halopéridol et clozapine.....	116
<b>Conclusion.....</b>	<b>117</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>119</b>

## **Liste des sigles et abréviations**

A.A. : acides aminés

APV ou D-AP5 : l'acide 2-amino-5- phosphonovalérique

ARNm : acide ribonucleique messenger

ATP : adénosine triphosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ADN ; acide désoxyribonucleique

AMPA : acide  $\alpha$ -methyl-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionique

Bmax : liaison maximale

CPP : 3-[(+)-2-carboxypiperazin-4-yl]-propyl-1-phosphonate

CCPU : caudé-putamen caudal

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

Ci : curie

DARPP-32 : une phosphoprotéine de poids moléculaire de 32 kda, régulé par la dopamine et l'AMPc

DAG : diacyl glycérol

D- AP7 : l'acide 2-amino-7- phosphonoheptanoïque

EDTA : acide éthylène diamin-tétra acétique

F : coefficient de Fischer

GLUR : recepteurs glutamatergiques

Gln : glutamine

GTP : guanosine triphosphate

GMPc : Guanine monophosphate cyclique

HCl : acide chlorhydrique

IP3 : Inositol triphosphates

KA : kainate

Kd : constante de liaison

Kg : kilogramme

K<sup>+</sup> : potassium

L-AP4 : L-2-amino-4-phosphonobutyrate

Mg<sup>2+</sup> : magnesium

MK801 : dizolcipine

mM : millimolaire

ml : millilitre

Na<sup>+</sup> : sodium

NAC : noyau accumbens

nCi : nanocurie

nM : nanomolaire

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NMDAR : récepteur N-méthyl-D-aspartate

NO : oxyde nitrique

PCP : phencyclidine

PKA : protéine kinase A

PNMT : phényléthanolamine N-méthyltransférase

q : coefficient de Student-Newman-Keuls

RCPU : caudé-putamen rostral

s.c. : sous cutané

SCH 23390 : 3 methyl-1-phenyl 2, 3, 4, 5 tétrahydro-7- chloro-8 hidroxy-(1H)-3-benzazepine

SKF 38393 : 1 phenyl-2, 3, 4, 5-tétrahydro-7, 8- dihydroxy (1H)-3- Benzazépine

SN : substance noire

Zn<sup>+</sup> : zinc

YM-09151-2 : cis-N-(1-benzyl-2-methyl-pyrrolidin-3-yl) 5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide

μmol : micromol

μM : micromolaire

°C : degre Celcius

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

[<sup>3</sup>H] : tritium

## Sommaire

Les drogues antipsychotiques modulent principalement le système à dopamine et à glutamate, en agissant sur les récepteurs dopaminergiques et NMDA. La dysfonction de l'interaction des neurotransmetteurs de ces systèmes peut contribuer à des anomalies neurologiques et psychiatriques comme la maladie de Parkinson et la schizophrénie. Les neuroleptiques typiques (comme l'halopéridol) et atypiques (comme la clozapine) ont la possibilité de réguler les récepteurs à dopamine et à glutamate.

Le but de ce mémoire est d'étudier les effets de l'halopéridol et de la clozapine sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, et les récepteurs NMDA dans le néostriatum, le noyau accumbens et la substance noire du cerveau de rat adulte. De plus, nous avons voulu savoir, si les effets de l'halopéridol et de la clozapine sur les récepteurs à dopamine et NMDA sont les mêmes chez les rats sains et les rats adultes dénervés néonatalement avec la 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Les rats sains (témoins) et les rats adultes traités à l'âge de 3 jours avec une injection intraventriculaire de 6-OHDA, ont reçu un traitement chronique de 21 jours soit avec l'halopéridol (1 mg/kg s.c.), soit avec la clozapine (15 mg/kg, s.c.) ou avec la saline (0,9%). La quantification de la densité de la radiolisation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub>, de [<sup>3</sup>H]YM09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> et de [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA se fait par la méthode de radioautographie.

Il en résulte que l'halopéridol et la clozapine ont des profils différents chez les rats sains et les rats adultes dénervés néonatalement avec la 6-OHDA. Ils réduisent

significativement la radioliation des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum chez les rats dénervés mais pas chez les rats témoins. En plus, l'halopéridol augmente la radioliation des récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens chez les rats témoins mais pas chez les rats dénervés. Dans la substance noire, la clozapine augmente les récepteurs NMDA chez les rats témoins; par contre, chez les rats dénervés, elle les diminue.

Ces résultats suggèrent que l'interaction des récepteurs à dopamine et NMDA soit hautement contrôlé, car l'action des neuroleptiques dépend de l'état de l'innervation dopaminergique. Le traitement 6-OHDA a largement influencé les effets des différents traitements aux neuroleptiques. Ainsi, le système à dopamine nigrostriatale et mésolimbique joue un rôle important dans la régulation des récepteurs à dopamine et NMDA.

## **Listes des tableaux**

Tableau I: Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans le caudé-putamen rostral.....	80
Tableau II: Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans le caudé-putamen caudal.....	80
Tableau III: Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans le noyau accumbens.....	81
Tableau IV: Récepteurs D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> et NMDA dans la substance noire.....	81

## **Listes des figures**

Figure 1: Représentation schématique du récepteur D <sub>1A</sub> chez le rat.....	23
Figure 2 : Représentation schématique du récepteur NMDA.....	35
Figure 3 : Représentation schématique du néostriatum rostral et le noyau accumbens dans une coupe coronale du cerveau de rat.....	66
Figure 4 : Représentation schématique du néostriatum caudal dans une coupe coronale du cerveau de rat.....	67
Figure 5 : Représentation schématique de la substance noire dans une coupe coronale du mésencéphal du rat.....	68
Figure 6: Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques dans le RCPU.....	83
Figure 7: Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques dans le CCPU.....	85
Figure 8: Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques dans le NAC.....	87
Figure 9: Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques et NMDA dans la SN.....	89

## Remerciements

---

*Je remercie sincèrement mon directeur de recherche, le Docteur, Madame Karen Dewar qui m'a aidé dans mes travaux de laboratoires et qui m'a soutenue durant la rédaction de mon mémoire.*

*Je la remercie aussi pour son accueil chaleureux.*

# **Introduction**

## **1. Dopamine**

### **1.1 Description anatomique**

La dopamine constitue 80% des catécholamines du cerveau. La répartition topographique des cellules à dopamine dépend de la localisation des systèmes et de leurs projections. Les systèmes à dopamine mésostriatales, mésolimbiques et mésodiencephaliques ont l'origine à partir des neurones de la substance noire et de l'aire tegmentaire ventrale. Le système mésostriatale prend son origine des cellules qui se trouvent dans la substance noire (A9), dans l'aire tegmentaire ventrale (A10) et dans le noyau rétro-rubrale (A8). Ces cellules projettent vers le noyau caudé-putamen, le globus pallidus et le noyau accumbens (Björklund et Lindvall, 1984; Fuxe et coll., 1985). Ainsi 80% de la dopamine est trouvé dans le corps du striatum. Dans la maladie de Parkinson, les tractus nigrostriatales dégénèrent et entraînent une forte diminution de la dopamine dans le striatum (Bernheimer et coll., 1973; Hornykiewicz 1979, 1982).

Le système mésolimbique corticale prend son origine des cellules qui se trouvent dans l'aire tegmentaire ventrale. En plus, il existe une petite contribution des cellules de la substance noire et du noyau rouge. Ces cellules projettent vers le septum, l'amygdale, l'hippocampe, le noyau olfactif antérieur, les aires corticales limbiques et le noyau accumbens (Fuxe et coll., 1985).

Le système mésodiencephalique prend son origine des cellules qui se trouvent dans la substance noire et l'aire tegmentaire ventrale. Ces cellules projettent vers le noyau

subthalamique et l'habénula latérale.

Le système mésopontique prend son origine des cellules qui se trouvent dans la substance noire et l'aire tegmentaire ventrale. Ces cellules projettent vers le noyau locus coeruleus (Lindvall et Björklund, 1983).

Le système incertohypothalamique prend son origine des cellules de la zona incerta et du septum periventriculaire de l'hypothalamus. Ces cellules projettent vers la zona incerta, la partie médiale et antérieure préoptique et la partie periventriculaire de l'hypothalamus (Lindvall et Björklund, 1983).

Le système tubérohypophysaire prend son origine des cellules à dopamine qui sont dans le noyau arqué et le noyau périvericulaire de l'hypothalamus. Ces cellules projettent des axones qui vont innover la zone intermédiaire et postérieure du lobe de la glande pituitaire et l'éminence médiane (Lindvall et Björklund, 1983). Ces neurones à dopamine peuvent jouer un rôle dans la régulation de la relâche des hormones pituitaires en particulier la prolactine (Moore et Demarest, 1984).

Les cellules à dopamine périglomérulaire du bulbe olfactif sont impliquées dans l'olfaction glomérulaire (Dahlström et Fuxe, 1965). La dopamine est présente aussi dans les cellules amacrines de la rétine ou dans les cellules interplexiformes, et exerce ces nombreuses effets dans la fonction de la rétine (Djamgoz et Wagner, 1992).

## **1.2 Récepteurs dopaminergiques**

Les connaissances pharmacologiques et biomoléculaires des récepteurs à dopamine se résument à une superfamille de récepteurs couplés à une protéine G. Il y a 5 sous types caractérisés de D<sub>1</sub> à D<sub>5</sub> et on parle de famille des récepteurs D<sub>1</sub> et de famille des récepteurs D<sub>2</sub>. Les sous types de la famille des récepteurs D<sub>1</sub> sont couplée positivement à une adénylate cyclase (Creese et coll., 1983; Di Chiara et coll., 1994; Kebabian et Calne, 1979). Cette famille de récepteurs dopaminergiques est majoritairement postsynaptique et comprend les sous types D<sub>1A</sub> et D<sub>1B</sub> usuellement appelés récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub> (Jaber et coll., 1996). La famille des récepteurs D<sub>2</sub> inclue les sous types D<sub>2A</sub>, D<sub>2B</sub> et D<sub>2C</sub> respectivement connus comme récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>. La famille des récepteurs D<sub>2</sub>, est lié, contrairement à la famille de D<sub>1</sub>, à l'inhibition ou ne stimule pas l'adénylate cyclase (Kebabian et coll., 1984).

La majorité des récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> se trouvent dans le striatum. L'hybridation in situ des ARN<sub>s</sub>m démontre que les récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> sont exprimés dans les neurones GABAergiques épineux et de tailles moyennes (medium spiny neurons) (Gerfen et coll., 1990). Il apparaît que ces récepteurs sont localisés dans différentes populations de neurones GABAergiques. L'ARNm du récepteur D<sub>1</sub> est co-localisés avec la substance P tandis que l'ARN<sub>s</sub>m du récepteur D<sub>2</sub> est trouvé dans les neurones contenant de l'enképhaline. Ces neurones épineux du striatum ont deux projections différentes: Les neurones qui contiennent les récepteurs D<sub>1</sub> et la substance P projettent vers la substance noire pars réticulata et vers le noyau endopédonculaire. Les neurones qui contiennent les récepteurs D<sub>2</sub> et enképhalines projettent vers le globus pallidus externe (Gerfen, 1992).

Les agonistes et les antagonistes des sous types des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> ont été utilisés afin de clarifier leurs rôles fonctionnels dans le comportement chez le rat. Une dose systémique appropriée de 20 mg/kg de l'agoniste SKF38393 du récepteur D<sub>1</sub> utilisée chez le rat, cause une forte stimulation du comportement de toilettage (Molloy et Waddington, 1984 ; Wachtel et coll., 1992). L'activation des récepteurs D<sub>2</sub> par un agoniste comme le quinpirole ou le RU 24213 produit une augmentation de la locomotion et du reniflement (Eilam et coll., 1992 ; Molloy et coll., 1986 ; Walters et coll., 1987). L'administration de l'apomorphine cause ces mêmes effets (augmentation de la locomotion et du reniflement) chez le rat mais de moindre importance car elle est agoniste des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. L'expression de ces réponses comportementales requière l'activation conjointe des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> ce qui indique qu'ils fonctionnent en synergie (Daly et Waddington, 1992; Eilam et coll., 1992). Les antagonistes des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> (comme le neuroleptique la chlorpromazine) produisent la cataplexie (Wanibuchi et Usada, 1990).

### **1.2.1 Récepteurs D<sub>1</sub>**

#### **1.2.1.1 Structures et fonctions**

Les récepteurs D<sub>1</sub> sont abondants dans le néostriatum. On pense qu'ils participent à la mémoire opérationnelle et jouent un rôle dans le filtre des informations sensori-motrices (Guise et coll., 1997). Ils jouent aussi un rôle important dans les comportements locomoteurs.

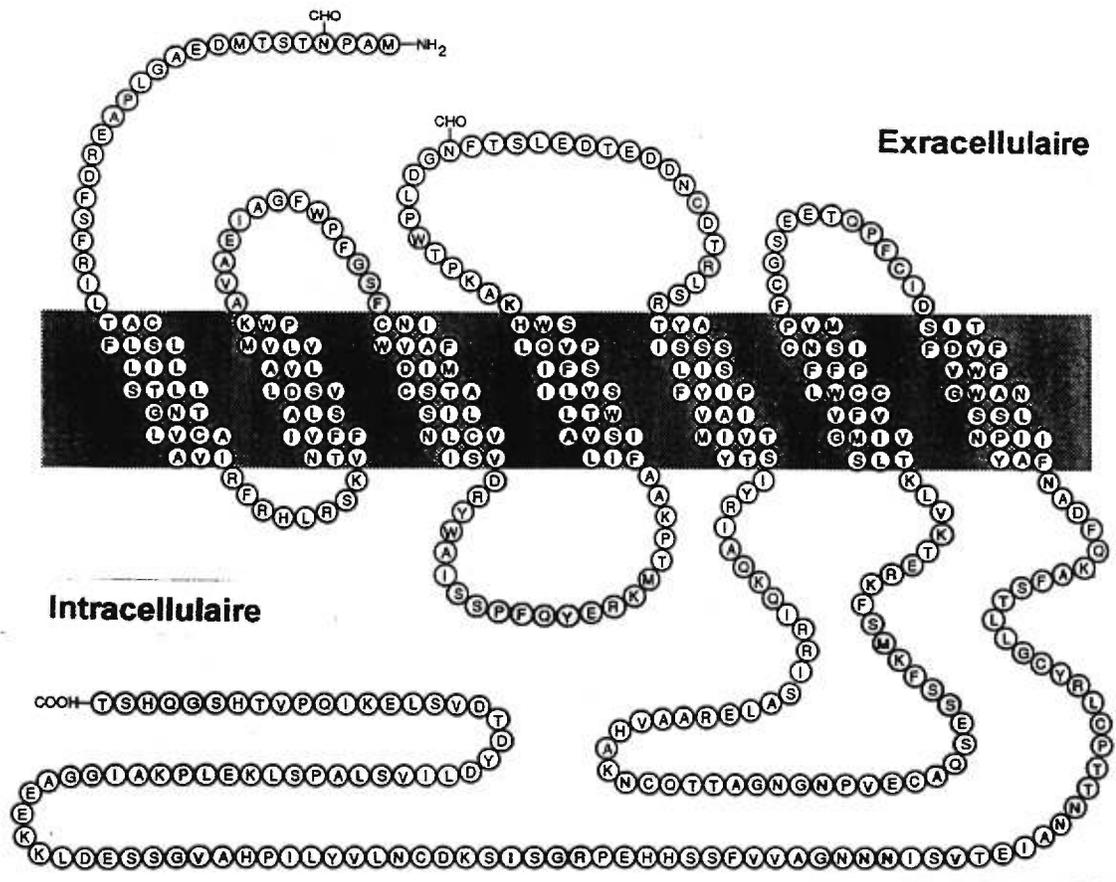
Les récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> sont couplés à une protéine G stimulatrice (Gs). Le récepteur D<sub>1</sub> se distingue du récepteur D<sub>2</sub> par son habilité de stimuler l'activité de

l'adénylate cyclase. Le gène qui code pour le récepteur D<sub>1</sub> a été cloné par différents laboratoires et il a montré qu'il encode une protéine de 446 acides aminés (Zhou et coll., 1990). Les gènes qui codent pour la famille D<sub>1</sub> ne contiennent pas d'introns dans la partie codante du récepteur D<sub>1A</sub> et D<sub>1B</sub> (Sokoloff et coll., 1990). Le récepteur D<sub>1</sub> a la structure générale des récepteurs couplés aux protéines G: sept segments transmembranaires, trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires ( dont la plus grande est située entre les segments V et VI), une longue extrémité C-terminal intracellulaire et un segment N-terminal extracellulaire (voir figure 1).

### **1.2.1.2 Agonistes**

Les agonistes ont permis d'identifier deux états d'affinité de récepteurs (faible ou forte affinité). L'affinité est liée au couplage ou non à la protéine G. Pour un agoniste, un récepteur a une plus forte affinité quand il est lié à la protéine G (Birnbaumer, 1990). Dans les études de radioliation, l'ajout du GTP non hydrolysable comme le 5'-guanylylimidodiphosphate (Gpp(NH)p) induit une conversion de la forte affinité vers une faible affinité, en augmentant de la vitesse de la dissociation de la protéine G (Andersen, 1989).

L'agoniste sélectif du récepteur D<sub>1</sub> le plus utilisé est un membre de la famille de 1-phenyl-tetrahydrobenzazepines incluant le composé prototype SKF38393 (1-phenyl-2, 3, 4, 5-tétrahydro-7, 8-dihydroxy (1H)-3-benzazépine). Il existe d'autres variétés de congénères qui sont le SKF 81297, le SKF 82958 et le SKF 82526 (ou phénoldopam) (Anderson et Jansen, 1990; Pfeiffer et coll., 1982). Un autre groupe d'agonistes démontre une sélectivité modérée pour les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Dans ce groupe on



**Figure 1:** Représentation schématique du récepteur D<sub>1A</sub> chez le rat

(selon Sibley et coll., 1993 - figure modifiée)

retrouve la dihydroxidine (Brewster et coll., 1990), le CY 208-243 (Markstein et coll., 1988), le pergolide (Andersen et Jansen, 1990) et l'apomorphine (Seeman, 1980). Les composés benzazepines comme le SKF 38393 et SKF 82526 sont partiellement agonistes du récepteur D<sub>1</sub> et la stimulation de ce récepteur active une adénylate cyclase (Andersen et Jansen, 1990).

### **1.2.1.3 Antagonistes**

Les antagonistes prototypiques des récepteurs D<sub>1</sub> sont des benzazépines substitués: Le SCH 23390 (3-méthyl-1-phenyl-2,3,4,5-tétrahydro-7-chloro-8-hydroxy-(1H)-3-benzazépine) et son analogue brominé le SKF 83566 sont antagonistes des récepteurs D<sub>1</sub> (Hyttel, 1983). Récemment on a introduit des dérivés de benzazépine (Anderson et coll., 1992) et qui sont le NNC-112 (appelé aussi NO112) [3-méthyl-1-(7-benzofuranyl)-2,3,4,5-tétrahydro-8-chloro-7-hydroxy-1(H)-3-benzazépine] et le NNC756 (NO756). Il y a aussi le composé Benzonaphthazépine SCH 39166 (Chipkin et coll., 1988). L'antagoniste SCH23390 du récepteur D<sub>1</sub>, lie aussi les récepteurs 5HT<sub>2</sub> dans les essais de radiolisations (Bischoff et coll., 1986).

### **1.2.1.4 Distribution**

La distribution des récepteurs D<sub>1</sub> a été étudiée chez le rat par radioautographie en utilisant des ligands agonistes et antagonistes (Boyson et coll., 1986, Wamsley et coll., 1992). La plus grande densité des récepteurs D<sub>1</sub> a été trouvée dans les aires de projections du système nigrostriatal (Caudé-Putamen, noyau accumbens et les tubercules olfactifs) et dans la substance noire. La densité de la distribution est moyenne au niveau du pallidum ventral, du noyau entopédonculaire et du noyau

amygdalien. La densité des récepteurs D<sub>1</sub> est faible dans le néocortex, le thalamus, le cervelet, l'hippocampe, le septum et dans presque tous les noyaux de l'hypothalamus. Les études comparatives chez l'homme ont montré que le système mésostriatal contient la plus grande densité de récepteur D<sub>1</sub> (Camps et coll., 1990).

#### **1.2.1.5 Récepteurs D<sub>5</sub>**

Les récepteurs D<sub>5</sub> sont groupés avec la sous famille des récepteurs D<sub>1</sub> parce qu'ils ont une forte homologie avec les séquences d'acides aminées, des profils pharmacologiques similaires et les deux stimulent la formation de l'AMPc (Sunahara et coll., 1991). Les récepteurs D<sub>5</sub> sont présents en faible densité dans le cerveau. L'hybridation *in situ*, a montré que l'ARNm de D<sub>5</sub> se trouve dans l'hippocampe, l'hypothalamus et le noyau parafasciculaire du thalamus (Meador-Woodruff et coll., 1992).

### **1.2.2 Récepteurs D<sub>2</sub>**

#### **1.2.2.1 Structure et fonction**

Les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> ont été les premiers à être identifiés car les antipsychotiques ont montré une grande affinité pour ces récepteurs. Ils inhibent l'adénylate cyclase ou ils n'ont aucun effet sur son activité (Kebabian et Calne, 1979). Le récepteur D<sub>2</sub> a été le premier à être cloné chez le rat (Bunzow et coll., 1988); et il a montré des homologies de séquences avec le récepteur humain à 96% (Dal Toso et coll., 1989). Ce récepteur existe en deux formes, la forme longue et la forme courte qui sont désignées respectivement par D<sub>2L</sub> et D<sub>2S</sub> (Giros et coll., 1989). Des études ont montré que les deux isoformes existent chez le rat (Giros et coll., 1989) et chez l'homme

(Dal Toso et coll., 1989). Ils sont issus d'un même gène par l'épissage alternatif de l'ARNm et sont différents de 29 acides aminés dans la troisième boucle cytoplasmique (Giros et coll., 1989). Il n'y a aucune différence pharmacologique entre D<sub>2L</sub> et D<sub>2S</sub>. Les deux isoformes interagissent différemment avec la protéine G par l'intermédiaire de la troisième boucle cytoplasmique (Dal Toso et coll., 1989). Ils peuvent inhiber aussi la production de l'AMPc (Dal Toso et coll., 1989).

### **1.2.2.2 Agonistes**

La structure moléculaire des agonistes des récepteurs D<sub>2</sub> est très peu différente de celle des agonistes des récepteurs D<sub>1</sub>. Les agonistes sont: la bromocriptine qui est un dérivée ergot (Seeman, 1980); Le lisuride (Andersen et Jansen, 1990); le PHNO ((+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine), qui est un agoniste très puissant du récepteur D<sub>2</sub> (Martin et coll., 1984), le Quinpirole (LY-17 1555; trans-4,4a,5,7,8,8a,9-octahydro-5-propyl-1H-pyrazolo(3,4-g) quinoline) (Tsuruta et coll., 1981); et le RU 24213 (N-n-propyl-N-phényléthyl-p- (3-hydroxyphényl) éthylamine (Euvrard et coll., 1980). D'autres drogues sont peu sélectives des récepteurs D<sub>2</sub> ou D<sub>1</sub> comme le 10, 11, dihydroxy-N-propyl-norapomophine ou 2,10,11 trihydroxy-N-propyl- norapomophine et ont été décrites par Anderson et Jansen en 1990. Le pergolide (Anderson et Jansen 1990), l'apomorphine (Seeman, 1980) et le quinpirole (Eilam et coll., 1992) démontrent une sélectivité modérée pour les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.

### **1.2.2.3 Antagonistes**

Les antipsychotiques classiques sont antagonistes des récepteurs à dopamine et ils ont une sélectivité différente en vers les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>1</sub>. Les butyrophénones incluent

plusieurs molécules antipsychotiques. La molécule la plus utilisée de cette classe est l'halopéridol (Haldol<sup>TM</sup>). Ce neuroleptique est un puissant antipsychotique et est plus sélectif pour les récepteurs D<sub>2</sub> que D<sub>1</sub> (Schwartz et coll., 1993). Les autres molécules de cette classe sont: le spipéridol (Spipéron<sup>TM</sup>) et le benzpéridol (Haase et coll., 1964), le trifuopéridol HCl, le pimozide (Janssen et coll., 1968), le lempéron (AHR2277) HCl, le pipampéron (Floropipamide<sup>TM</sup>) diHCl (Fouks et coll., 1966) et le mopéron (Methylperidol<sup>TM</sup>) HCl. Le dompéridone est aussi un médicament de cette classe mais il agit seulement sur les récepteurs D<sub>2</sub> périphériques car il ne passe pas la barrière némato-encéphalique (Laduron et Leysen, 1979).

Les antipsychotiques atypiques représentent une autre classe pharmacologique par leurs structures et leurs effets pharmacologiques. On y retrouve les benzamides comme le sulpiride et le raclopride (Meltzer et coll., 1989; Schwartz et coll., 1993). D'autres drogues antagonistes divers sont le loxapine (Loxitane<sup>TM</sup>), le molindone (Moban<sup>TM</sup>), le pimozide (Orap<sup>TM</sup>), la clozapine (Clozaril<sup>TM</sup>) et le l'YM-09151-2 [cis-N-(1-benzyl-2-methyl-pyrrolidin-3-yl) 5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide] (Meltzer et coll., 1989; Schwartz et coll., 1993) .

#### **1.2.2.4 Distribution**

La méthode de radioautographie, a permis de détecter une grande densité de liaison des récepteurs D<sub>2</sub> au niveau des noyaux caudé et putamen, dans le noyau accumbens, les tubercules olfactifs, la substance noire et la couche glomérulaire du bulbe olfactif (Boyson et coll., 1986). La distribution des récepteurs est plus modérée dans le noyau central amygdalien, le septum latéral, le colliculus supérieur, dans les couches

moléculaires de l'hippocampe et dans le cortex entorhinal. Il est intéressant de constater que la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans ces différentes aires est inférieure à la densité des récepteurs D<sub>1</sub> (Boyson et coll., 1986; Dewar et coll., 1989; Reader et coll., 1992).

#### **1.2.2.5 Récepteurs D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>**

Le récepteur D<sub>3</sub> a été découvert par Sokoloff et ses collaborateurs en 1990. Du point de vue pharmacologique, le récepteur D<sub>3</sub> a des similarités avec le récepteur D<sub>2</sub>. Il faut noter que les agonistes du récepteur D<sub>2</sub>, le quinpirole et le pergolide ont une grande affinité pour le récepteur de type D<sub>3</sub>. L'étude de radioliation du composé 7-OH-DPAT (7-hydroxy- N- N- di- n- propyl- 2- aminotétralin) a montré plus de sélectivité pour ce récepteur (Lévesque et coll., 1992). Ces drogues ont été utilisées dans les études de motricité et de physiologie, liées à l'activation du récepteur D<sub>3</sub>. Les antagonistes halopéridol et spipérone et domperidone sont 10 à 20 fois plus sélectives pour les récepteurs D<sub>2</sub> que les récepteurs D<sub>3</sub> (Sokoloff et coll., 1990). Plus récemment, l'étude du composé naphthofurane, (+)- S14297 ((+)- [7- N, N- dipropylamino)- 5,6,7,8-tetrahydronaphtho (2, 3b) dihydro, 2,3- furane]) a montré qu'il est le premier ligand sélectif et qui a une affinité 200 fois plus grande pour le récepteur D<sub>3</sub> que pour le D<sub>2</sub> (Millan, 1990).

Une grande densité de l'ARNm du récepteur D<sub>3</sub> a été découverte dans la partie antérieure du noyau accumbens, les tubercules olfactifs, la partie terminale du striatum et les couches moléculaires des lobules 9 et 10 du cervelet (Lévesque et coll., 1992).

Comme pour le récepteur D<sub>2</sub>, le gène du récepteur D<sub>4</sub> a été cloné chez l'homme et le rat (O'Malley et coll., 1992, Van Tol et coll., 1991). La distribution de l'ARNm du récepteur D<sub>4</sub> est différente de celle des récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>. Les récepteurs D<sub>4</sub> sont localisés dans le striatum; et ils sont très nombreux dans la région limbique (cortex frontal, hippocampe et amygdales), (Mansour et coll., 1991; Meador-Woodruff et coll., 1991). En plus, le récepteur D<sub>4</sub> a été identifié dans la rétine et le cœur du rat (O'Malley et coll., 1992; Cohen et coll., 1992). L'analyse des formes mutantes du gène du récepteur D<sub>4</sub> chez l'humain et le rat a montré des caractéristiques moléculaires polymorphes (Asghari et coll., 1994). Ces variations de forme sont liées au troisième domaine cytoplasmique qui encode un nombre variable et répété de 16 acides aminés. Le gène du récepteur D<sub>4</sub> du rat est similaire à celui de l'homme; par contre, la séquence ALU est identifiée dans le premier intron du gène humain du récepteur D<sub>4</sub> et non celui du rat (Asghari et coll., 1994). La structure du récepteur D<sub>4</sub> ressemble à celui du récepteur D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> et a le même profil pharmacologique que le récepteur D<sub>2</sub> (Van Tol et coll., 1991). Une augmentation des récepteurs D<sub>4</sub> a été observée dans les tissus de cerveaux des malades schizophrènes après leurs décès (Seeman et coll., 1993).

### **1.2.3 Mécanismes de transduction**

#### **1.2.3.1 Récepteurs D<sub>1</sub>**

Le récepteur D<sub>1</sub> couplé à la protéine stimulatrice G<sub>s</sub> va entraîner l'activité de l'adénylate cyclase et augmente la production de l'AMPc (Stoof et Kebabian 1981; Zhou et coll., 1990). L'AMPc est un second messenger qui va déclencher d'autres cascades enzymatiques. Dans le cas du récepteur D<sub>1</sub>, l'AMPc synthétisé va activer la protéine kinase A (PKA) qui est une enzyme de phosphorylation. Une fois activée, la PKA va

stimuler la phosphorylation de la protéine DARP-32 (la dopamine et l'AMPc régulent une phosphoprotéine de poids moléculaire de 32 kda, appelée DARPP-32) (Hemmings et coll., 1987). La protéine DARPP-32 est trouvée dans les cellules qui contiennent des récepteurs D<sub>1</sub>. Cette protéine est un puissant inhibiteur de l'enzyme phosphatase-1, qui a pour effet la dé-phosphorylation des protéines phosphorylées par la protéine kinase A. Cette cascade est impliquée dans le mécanisme de désensibilisation et a comme fonction de régulariser la réponse physiologique. En conséquence, la phosphorylation de la protéine DARPP-32, médiée par la stimulation des récepteurs D<sub>1</sub> par la dopamine, agit comme un mécanisme de rétroaction positif (Hemmings et coll., 1987). Cette voie de régulation de la protéine DARP-32 facilite les effets de la dopamine qui sont médiés par les récepteurs D<sub>1</sub> et l'activation de la PKA.

Le récepteur D<sub>1</sub> est couplé aux systèmes de second messenger des phosphoinositides (Mahan et coll., 1990 ; Undie et Friedman, 1990). L'AMPc produite par la stimulation des récepteurs D<sub>1</sub>, va amplifier l'ouverture des canaux calciques qui sont dépendants du voltage, en activant la phospholipase C $\beta$ . L'enzyme phosphoinositidase va hydrolyser le phosphatidyl-inositol (4,5)diphosphate en de l'inositol triphosphate et du diacylglycérol. L'inositol triphosphate est un second messenger qui est impliqué dans la libération du calcium du stockage intracellulaire. La stimulation des récepteurs D<sub>1</sub> va entraîner une augmentation de la concentration du calcium cytosolique.

### **1.2.3.2 Récepteurs D<sub>2</sub>**

Les récepteurs D<sub>2</sub> sont couplés à une protéine inhibitrice Gi. Cette protéine G inhibe

l'adenylate cyclase et la formation de l'AMPc (Stoof et Keabian, 1981). L'effet peut être facilement démontré par la stimulation de l'adénylate cyclase par un autre système de récepteurs. Le récepteur D<sub>2</sub> influence la relâche de l'acide arachidonique (AA) des phospholipides. L'AA est un acide gras insaturé et il est présent dans de nombreux phospholipides, il est libéré par l'action de la phospholipase A<sub>2</sub>, et sert dans de nombreuses fonctions cellulaires. Les agonistes du récepteur D<sub>2</sub> potentialisent Ca<sup>2+</sup> par la libération de AA dans les neurones striatales en culture (Schinelli et coll., 1994). Certaines études ont rapporté que le récepteur D<sub>2</sub> striatale inhibe l'hydrolyse du phosphoinositide (Pizzi et coll., 1988).

Le récepteur D<sub>2</sub> active le canal K<sup>+</sup> dans les cellules lactotrophes (Vallar et Meldolesi, 1989), dans la substance noire (Lacey et coll., 1987) et dans les neurones striatales (Freedman et Weight, 1988). L'hyperpolarisation de la membrane augmente l'ouverture du canal K<sup>+</sup> et entraîne la diminution de l'excitabilité cellulaire. Ces effets sont dépendants de la protéine G.

La signalisation intracellulaire liée à l'activation du récepteur D<sub>3</sub> ou D<sub>4</sub>, a commencé à être étudiée que récemment. Les premières investigations du clonage du récepteur D<sub>3</sub>, n'ont montré aucun nucléotide guanine qui a une affinité de liaison à un agoniste. Ce qui veut dire que le récepteur D<sub>3</sub> par rapport aux autres récepteurs dopaminergiques, ne semble pas se coupler à une protéine G (Sokoloff et coll., 1990). Par contre, récemment, certaines études ont démontré que le récepteur D<sub>3</sub> peut être couplé à la protéine G, il montre une affinité de la liaison d'un agoniste et il inhibe l'activité de l'adenylate cyclase (Chio et coll., 1994). Le récepteur D<sub>4</sub>, lui aussi inhibe l'activité de

l'adénylate cyclase (Cohen et coll., 1992).

Récemment, il a été rapporté que le récepteur humain D<sub>3</sub> transfecté aux cellules NG 108-15, est impliqué dans la génèse de la mitose cellulaire (Griffon et coll., 1997). Ils ont démontré que l'activation de ce récepteur entraîne une forte inhibition de la formation de l'AMPc et stimule la mitose cellulaire. Par contre, d'autres auteurs ont plutôt rapporté, une inhibition faible (20-40%) de l'AMPc (Chio et coll., 1994; McAllister et coll., 1995). Ces études suggèrent que les réponses du récepteur D<sub>3</sub> et de l'AMPc soient impliquées dans la signalisation intracellulaire d'une manière distincte et conjointe. Ceci veut dire que la production de l'AMPc est dépendante de la stimulation du récepteur D<sub>3</sub> qui médie la mitose cellulaire; et l'activation de l'enzyme PKA est dépendante de la stimulation de la production du second messenger l'AMPc.

## **2 Glutamate**

Le glutamate sert de neurotransmetteur dans la majorité des synapses excitatrices du système nerveux central. Le glutamate a été décrit pour la première fois comme excitateur chez les vertébrés par Hayashi en 1954. Le système glutamatergique est impliqué dans la plasticité synaptique (Meshul et coll., 1994), dans la mémoire et l'apprentissage (Morris et coll., 1986). Plusieurs études ont montré aussi que le système glutamatergique est impliqué dans les problèmes d'ischémie cérébrale, d'hypoxie et d'épilepsie ainsi que dans certaines maladies psychiatriques et neurodégénératives comme la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique (Meldrum, 1994; Nakanishi, 1992; Olney et coll., 1971; Olney et Farber, 1995).

## **2.1 Récepteurs glutamatergiques**

Les récepteurs glutamatergiques se divisent en deux groupes les récepteurs ionotropes et métabotropes (Nakanishi, 1992). Les récepteurs ionotropes se sont les NMDA (l'acide N-méthyl-D-aspartique), les AMPA (l'acide  $\alpha$  amono-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazol de propionique) et les kainates. Les récepteurs AMPA sont des canaux perméables sélectivement aux cations potassiques et sodiques (Nakanishi, 1992). Les gènes qui codent pour le récepteur AMPA sont Glu R1 et Glu R4 (Bettler et Mulle, 1995). Les récepteurs Kainate sont des canaux perméables aux cations potassique et sodique. Les gènes qui codent pour ces récepteurs sont Glu R5, GluR6, Glu R7, KA1 et KA2 (Seeburg, 1993; Bettler et Mulle, 1995). Les récepteurs NMDA sont des canaux perméables aux cations potassiques, sodiques et calciques (Nakanishi, 1992). Les gènes qui codent pour ce type de récepteurs sont NR1, NR2A, NR2B, NR2C et NR2D (Seeburg, 1993; McBain et Mayer, 1994). Les récepteurs métabotropes sont couplés aux protéines G et aux seconds messagers IP3 (Inositol triphosphates), au DAG (diacylglycérol) et à l'AMP cyclique. Les gènes qui codent pour les récepteurs métabotropes, sont de mGlu R1 à mGlu R7.

### **2.1.1 Récepteurs NMDA**

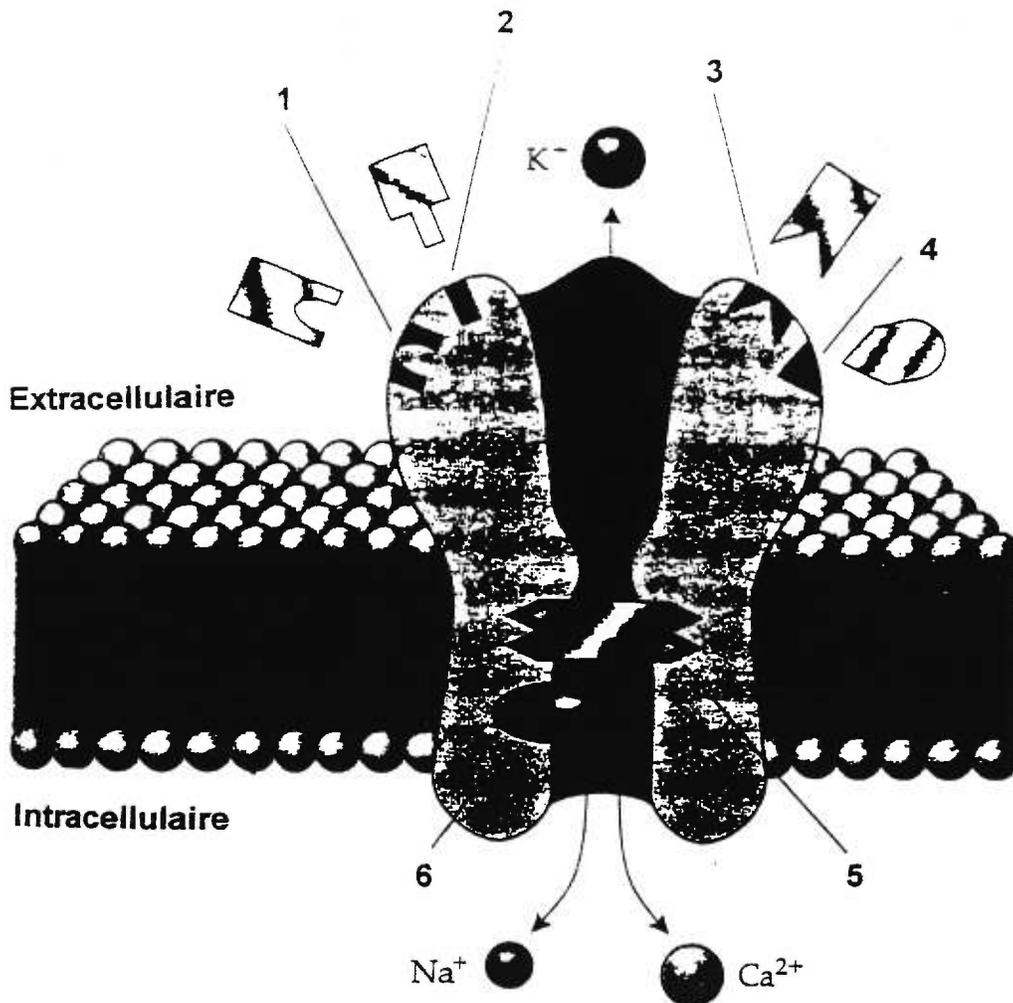
#### **2.1.1.1 Structure et fonction**

Les canaux des récepteurs sous types NMDA expriment une petite cinétique et sont plus perméables aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  par rapport aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  en comparaison avec les récepteurs AMPA et Kainate (Scatton, 1993; McBain et Mayer, 1994). Le récepteur NMDA a cinq sites de liaisons pour les ligands endogènes qui augmentent la probabilité

de l'ouverture de son canal. Deux sites spécifiques pour le glutamate et la glycine, et un site régulateur pour les polyamines qui activent le récepteur NMDA. Les deux autres sites sont pour le  $Mg^{2+}$  et le  $Zn^{2+}$  qui inhibent le passage des ions lors du couplage du récepteur ionotrope avec l'agoniste (Nakanishi, 1992). Un sixième site pour la phencyclidine (PCP) et se situe à l'intérieur du canal (Scatton, 1993) (voir figure 2).

Le récepteur NMDA nécessite la liaison simultanée du glutamate et de la glycine pour qu'il soit activé (Johnson et Ascher, 1987; Kleckner et Dingledine, 1988). L'acide aminé glycine ou glutamate, pris séparément ne peuvent pas activer l'ouverture du canal, se sont donc des co-agonistes du récepteur NMDA (Johnson et Ascher, 1987).

D'autres régulateurs du récepteur NMDA sont les anesthésiques comme la phencyclidine (PCP) et la kétamine. Ces deux drogues antagonisent sélectivement les récepteurs NMDA (Anis et coll., 1983, Lodge et Anis, 1982). La recherche a démontré que le MK801 (Dizocilpine) est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. De plus, l'affinité de la dizocilpine aux sites de la PCP et de la kétamine est en hausse en présence d'un agoniste du récepteur NMDA ou de la glycine (Wood et coll., 1990). L'inhibition des récepteurs NMDA par les anesthésiants dissociatifs ressemble à l'inhibition par  $Mg^{2+}$ . Ces effets sont dépendants du voltage. La liaison de PCP aux sites NMDA est différente de celui de  $Mg^{2+}$  qui lui est localisée en dehors du canal. Les molécules PCP et Kétamine entrent dans les canaux ioniques des récepteurs NMDA et interagissent avec les sites de liaisons.



**Figure 2:** Représentation schématique du récepteur NMDA

Le récepteur NMDA est un complexe qui possède cinq sites de liaisons: 1 - site du glutamate, auquel les agonistes et les antagonistes compétitifs se lient ; 2 - site des polyamines, tel que la spermine et la spermidine ; 3 - site du zinc ; 4 - site de la glycine ; 5 - site du magnésium ; et le 6 - site de la phencyclidine (PCP). L'ouverture du canal permet l'influx des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{Na}^+$  et la fuite des ions  $\text{K}^+$ . (selon Scatton dans « *Fundamentals in Clinical Pharmacology* » 1993 - figure modifiée).

Le  $Zn^{2+}$  est aussi un bloqueur du récepteur NMDA. Il agit sur un site modulateur et à l'encontre du  $Mg^{2+}$ , il induit un blocage qui est indépendant du voltage (Mayer et coll., 1989). Pour qu'il y ait transmission du signal glutamatergique au niveau du récepteur NMDA, il faut que la membrane soit suffisamment dépolarisée pour pouvoir expulser le  $Mg^{2+}$  qui bloque le canal et en même temps le glutamate et la glycine se lient à leurs sites de liaison (Ascher et Nowak, 1987).

Le récepteur NMDA contient aussi le site des polyamines qui lie la spermine et la spermidine. Le site des polyamines a une action de facilitation et de transmission au niveau du récepteur NMDA. L'activation de ce site par les polyamines n'est pas essentielle à l'ouverture du canal. A des doses micromolaires, les polyamines vont faciliter la tâche du glutamate et de la glycine pour ouvrir le canal (Williams et coll., 1991). Cette facilitation est accomplie par l'augmentation de la probabilité d'ouverture du canal, en augmentant l'affinité du récepteur NMDA pour la glycine (Ransom et Deschenes, 1990). A des doses élevées de polyamines, il se produit au niveau du canal un blocage qui est dépendant du potentiel membranaire (Rock et McDonald, 1991).

Une autre caractéristique fonctionnelle du récepteur NMDA est que l'influx des ions de calcium qui pénètrent dans la cellule lors de son activation, va entraîner l'activation de plusieurs cascades enzymatiques qui sont dépendantes du calcium. La stimulation de  $Ca^{2+}$ /calmoduline est dépendante de la protéine kinase II. La stimulation du phosphoinositol second messenger et la protéine kinase C entraîne la libération de l'acide arachidonique par l'activation de la phospholipase A2. Il se produit une augmentation de la production de polyamines par l'enzyme ornithine décarboxylase. Tous ces effets sont

impliqués dans le fonctionnement du récepteur NMDA du point de vue physiologique ou pathologique. Des études suggèrent que l'activation du récepteur NMDA et l'entrée des ions calciques dans les neurones entraîne la formation d'acide arachidonique, qui par une boucle de rétroaction positive, augmente l'activité du récepteur NMDA (Chan et coll., 1983, Rhoads et coll., 1983).

L'influx des ions calciques stimule la production de l'oxyde nitrique (ON) par l'activation de l'enzyme oxyde nitrique synthétase. Le gaz ON diffuse dans les membranes cellulaires et augmente la synthèse de la GMPc (Guanine monophosphate cyclique) à proximité des cellules ciblées. Ce qui explique que l'activation des récepteurs NMDA augmente la synthèse de GMPc au niveau du cortex cérébral (Garthwaite, 1991).

Le récepteur NMDA est formé d'un complexe hétéro-oligomérique comprenant deux classes de sous unités. Le premier gène qui a été cloné est NMDAR1 (= NR1, la forme courte). La classe NR1 renferme huit différents isoformes créés par l'épissage alternatif de l'ARNm (Petralia et coll., 1994). La classe NMDAR2 (= NR2) est constituée de quatre sous unités NR2A, NR2B, NR2C et NR2D (Monyer et coll., 1992). Les quatre sous types ont une structure similaire avec NR1 par contre ils exhibent qu'une petite homologie de séquence. Le récepteur NMDA est un complexe formé par la sous unité NR1 et une ou plusieurs sous unités NR2 qui sont essentielles au fonctionnement du canal (Petralia et coll., 1994). En effet lorsque la sous unité NR1 est exprimée seule en absence des sous-unités NR2 le canal est non fonctionnel (Monyer et coll., 1992, Ishii et coll., 1993). La sous unité NR1 est essentielle pour la sélectivité des agonistes et des antagonistes, pour la modulation de la glycine, l'activation des polyamines, le blocage par  $Mg^{2+}$

dépendant du voltage, pour la perméabilité du calcium et l'inhibition par le Zinc (Nakanishi, 1992). Les sous unités NR2 toutes seules, ne donnent pas de réponse électrophysiologique appréciable; par contre, lorsqu'elles sont combinées avec la sous unité NR1, les réponses du récepteur NMDA sont actualisées (Nakanishi, 1992). En résumé, la formation du complexe hétéro-oligomérique du NR1 avec les différents sous unités NR2 forment des récepteurs avec des propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques différentes. Ces propriétés vont différer selon la composition du complexe, l'affinité pour les agonistes, l'efficacité des antagonistes, la cinétique, la sensibilité au blocage par le  $Mg^{2+}$  et l'effet stimulant de la glycine (Nakanishi, 1992).

#### **2.1.1.2 Agonistes**

Pour chaque liaison de site sur les récepteurs NMDA, il existe des agonistes bien définis. Les agonistes des récepteurs NMDA sont spécifiques pour chaque site régulateur du récepteur. Les agonistes du site glutamate sont définis par ordre d'affinité décroissante (glutamate > le l-homocystéate > l'aspartate > la cystéine sulfinat > le quinilinate et le N-méthyl-D-aspartate) (Patneau et Mayer, 1990).

Le site de la glycine est activé par la glycine et la D-sérine qui se lient avec la même affinité à ce site (Wood, 1995). De plus, la concentration cérébrale de la D-sérine est suffisamment élevée pour qu'on la considère comme co-agoniste avec le glutamate (Wood, 1995). Les autres agonistes du site de la glycine sont les composés hydroxyéthylvinyl glycine et le 1-amino-1-carboxy-1-cyclopropane (Kemp et Leeson, 1993).

Les agonistes spermine et spermidine du site des polyamines ont un rôle important dans le développement et la croissance tissulaire. Ils ont une action facilitatrice en augmentant l'affinité du récepteur pour la glycine (Ransom et Deschenes, 1990).

### **2.1.1.3 Antagonistes**

Comme le récepteur NMDA est régulé par plusieurs sites, alors plusieurs antagonistes ont été définis. La synthèse de l'antagoniste pour le site de la glycine, (RS)-3-amino-hydroxypyrrolidin-2-one (HA 966), est basée sur le changement de la conformation de cette drogue (Fletcher et Lodge, 1988). L'énantiomère R est l'antagoniste du site de glycine alors que l'énantiomère S est un puissant sédatif par des mécanismes inconnus. Il existe aussi les dérivés de l'acide kynurénique et de l'acide indole-acétique. Parmi ces dérivés, on cite le 5,7- dichlorokynurénate (Kemp et coll., 1993), le L689, 560, le MDL 100, 748, le MDL 29, 951, l'acide indole-2-carboxylique, le 4,6-dichloroindole-2-carboxylique et l'acide 4,6-dichlo-carboxyindol-5-propionique (MDL 29,951) (Scatton, 1993).

Les antagonistes non compétitifs bloquent le canal du récepteur NMDA en se liant au site PCP (phencyclidine) qui se trouve à l'intérieur du canal. Les autres antagonistes, à part les anesthésiques comme la PCP et la kétamine, sont la dizolcipine (MK801), le PCP, la mémantine et le dextrorphan (Rowley et coll., 1992). Les sites de liaisons de ces composés se trouvent à l'intérieur du canal et la liaison dépend de l'ouverture de celui-ci.

Les plus importants des antagonistes compétitifs du site glutamate sont le 3-(2-carboxypipérazim-4-yl) propyl-1-1- acide phosphorique, ou CPP (Davies et coll., 1986), et son dérivé non saturé D-CPP. D'autres antagonistes sont le CGS 19755 (Watkins et coll., 1991), le dérivatif R-DL-(E)-2-amino-4-méthyl-5-phosphono-3-pentanoate (CGP 37849), le NPC 12626 et le LY 233053 (Watkins et coll., 1991). Il faut aussi citer l'acide 2-amino-5-phosphonovalérique (D-AP5, ou APV) et l'acide 2-amino-7-phosphonoheptanoïque (D-AP7) et se sont des antagonistes compétitifs du site glutamate.

Les antagonistes du site polyamines comme ifenprodil et éliprodyl (SL82.0715), sont les dérivés des phényléthanolamines (Carter et coll., 1990).

#### **2.1.1.4 Distribution**

La distribution des récepteurs NMDA dans le cerveau de rat a été étudiée par la méthode de radioautographie et plus récemment par de l'immunohistochimie des sous unités spécifiques et par l'hybridation *in situ* des ARN<sub>s</sub>m des sous unités. Dans le cerveau de rat, la plus grande densité des récepteurs NMDA se trouve dans les couches I et III du cortex, dans les ganglions basales et le septum latéral (Monaghan et coll., 1989). Les corps mamillaires et les couches profondes du cortex sont moins riche en récepteurs NMDA. Par contre, dans l'hippocampe la densité des sites de liaison des récepteurs NMDA est plus élevée (Monaghan et coll., 1989).

Plusieurs chercheurs ont suggéré un contrôle spatial et temporel de l'expression des sous unités NR1 et NR2 (Standaert et coll., 1994, Portera-Cailliau et coll., 1996). Les

sous unités NR1 sont exprimées partout dans le cerveau. Les sous unités NR2 ont une expression topographique différente. Le NR2B est abondant dans le striatum et le NR2A y est faiblement concentré. Le NR2C est exprimé dans la substance noire pars compacta. Le NR2D est exprimé dans le globulus pallidus, dans le noyau sous thalamique, dans le pallidum ventral et dans la substance noire pars compacta (Standaert et coll., 1994)

### **3 Schizophrénie**

La schizophrénie est une psychose délirante chronique très difficile à définir. Elle se caractérise par un ensemble de troubles où dominant la discordance, l'incohérence idéo-verbale, l'ambivalence, l'autisme, les idées délirantes, les hallucinations mal systématisées et de profondes perturbations affectives dans le sens du détachement et de l'étrangeté des sentiments, troubles qui ont tendance à évoluer vers un déficit et une dissociation de la personnalité (Tamminga, 1997).

#### **3.1 Aspect biologique**

##### **3.1.1 Rôle de la dopamine**

La dopamine est impliquée dans la pathophysiologie de la schizophrénie. En effet, il a été rapporté qu'il existe une corrélation étroite entre l'efficacité clinique et l'affinité des différents agents neuroleptiques pour les récepteurs D<sub>2</sub> (Seeman et coll., 1976), ce qui suggèrent que les antipsychotiques exercent leurs effets thérapeutiques par le blocage des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (Egan et Weiberger, 1997). En plus, il a été trouvé que la densité des récepteurs D<sub>2</sub> est nettement élevée dans le tissu cérébral après le décès des malades schizophrènes (Seeman, 1990). Cependant, il semble que cette élévation des récepteurs D<sub>2</sub> est liée aux neuroleptiques que les schizophrènes avaient pris avant leurs décès (Mackay, 1980). En effet, les auteurs Seeman et ses collaborateurs (Seeman et coll., 1989b) ont démontré que les récepteurs D<sub>2</sub> ne sont pas élevés dans les tissus des patients qui n'ont pas pris de neuroleptiques avant leurs décès. Et l'administration à long terme des neuroleptiques augmente de 25% la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans le tissu nerveux après le décès du malade (Muller et Seeman, 1977). Du point de vue génétique, aucune séquence d'acide aminé anormale n'a été

trouvée pour les récepteurs D<sub>1</sub> ou D<sub>2</sub> chez le schizophrène et aucun lien entre le gène du récepteur D<sub>2</sub> et la schizophrénie (Moises et coll., 1991).

### **3.1.2 Rôle du glutamate**

Le rôle des récepteurs à glutamate dans la schizophrénie n'est pas très clair et encore mal documenté. Le glutamate joue un rôle critique dans la régulation conditionnelle et émotionnelle de la fonction motrice dans le système nerveux centrale des mammifères (Carlsson et Carlsson, 1990). Une dysfonction de l'interaction du glutamate et de la dopamine contribue à la symptomatologie neuropsychiatrique incluant l'hyperkinésie et l'hypokinésie des mouvements anormaux et la schizophrénie (Krystal et coll., 1994). De plus, il a été rapporté que la libération du glutamate est diminuée dans le cortex préfrontale et temporale des patients schizophrènes (Scherman et coll., 1991). L'hypothèse actuelle prédit que ceci serait dû à l'hypofonction de la neurotransmission du glutamate, en particulier l'hypofonction du récepteur NMDA (Carlsson et Carlsson, 1990 ; Deutsch et coll., 1989 ; Kim et coll., 1980 ; Moghaddam, 1994 ; Olney et Farber, 1995 ; Wachtel et Truski, 1990). En effet, chez le sujet humain normal, le blocage des canaux des récepteurs NMDA par la kétamine ou la phencyclidine peut produire des symptômes psychotiques incluant les symptômes cognitifs comme ceux observés chez les patients schizophrènes (Grotta, 1994 ; Herring, 1994 ; Kristensen et coll., 1992). Il a été démontré aussi que les antagonistes des récepteurs NMDA, produisent une exacerbation des symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes (Lahti et coll., 1995).

D'autres chercheurs se sont intéressés à la quantification des récepteurs NMDA, AMPA et kainate dans le tissu cérébral après le décès des malades schizophrènes. Plusieurs études n'ont pas trouvé une augmentation des liaisons des récepteurs NMDA dans le tissu cérébral homogénéisé des schizophrènes (Kornhuber et coll., 1989 et Simpson et coll., 1992). Par contre, une augmentation des récepteurs AMPA a été observée chez un groupe de patients schizophrènes qui se sont suicidés (Noga et coll., 1997). A date, il a été démontré que l'augmentation des récepteurs AMPA dans le noyau caudé du patient schizophrène n'est pas liée aux traitements par les neuroleptiques. Dans leurs études, Noga et ses collaborateurs suggèrent que l'augmentation de la liaison des récepteurs AMPA dans le noyau caudé reflète la diminution de l'innervation glutamatergique corticale. L'implication des récepteurs AMPA, NMDA et Kainate dans le suicide n'est pas claire (Noga et coll., 1997). Ainsi, il a été rapporté qu'il n'y a aucune différence de la radioliasion avec [<sup>3</sup>H]MK801 ou [<sup>3</sup>H]KA des récepteurs NMDA ou kainate dans le striatum du schizophrène relativement aux témoins ou aux suicidés (Nishikawa et coll., 1983), et dans le striatum de quatre groupes de sujets examinés après le décès (6 schizophrènes, 8 contrôles normaux, 8 contrôles traités aux neuroleptiques, 8 victimes du suicide) (Noga et coll., 1997).

## **4 Les neuroleptiques**

### **4.1 Halopéridol**

#### **4.1.1 Effets sur le système dopaminergique**

L'halopéridol, une butyrophénone, est un neuroleptique typique, utilisé fréquemment dans le traitement de la schizophrénie. Des études ont montré qu'il est efficace contre les symptômes positifs de la schizophrénie (Baldessarini et Tarsy, 1980; Klein et Davis, 1969) par le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> (Seeman 1980, Seeman et coll., 1989a). L'halopéridol a une faible affinité pour les récepteurs D<sub>1</sub> (Seeman et coll., 1976). De plus, plusieurs études récentes ont démontré que le traitement chronique avec l'halopéridol ne change pas la densité de la liaison des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum et le noyau accumbens du rat (Huang et coll., 1997; Tarazi et coll., 1997).

Plusieurs études ont montré que le traitement chronique avec de l'halopéridol induit des altérations de la morphologie synaptique, augmente la densité des récepteurs à dopamine type D<sub>2</sub> dans le striatum et est associé à une grande incidence des effets extrapyramidaux et de la dyskinésie tardive (Burt et coll., 1977; Meshul et coll., 1992a, b). Il a été observé que les altérations de la morphologie synaptique sont liées à une augmentation de la densité des synapses perforées après 14 jours de traitement avec l'halopéridol (Greenough et coll., 1978). Cette augmentation des synapses perforées peut être aussi liée à la catalepsie (See et coll., 1992). En effet, Farde et ses collaborateurs (Farde et coll., 1988, 1989, 1992) ont démontré que les doses conventionnelles de neuroleptiques ciblent les récepteurs D<sub>2</sub> et les occupent à 65% et 39% sauf la clozapine qui est un atypique. Ainsi, les sujets qui ont présenté des effets secondaires extrapyramidaux (EPS), ont les récepteurs D<sub>2</sub> bloqués à 82% ± 4%, en

comparaison avec un blocage de  $74\% \pm 4\%$  chez les patients sans les EPS. Les données suggèrent que ce seuil de blocage des récepteurs  $D_2$  soit corrélé avec le risque d'une augmentation considérable des EPS.

Des études ont montré qu'un traitement chronique avec l'halopéridol augmente la libération de la dopamine basale (Zhang et coll., 1989) et diminue les métabolites, l'acide dihydroxyphenyl-acétique (DOPAC) et l'acide homovanillique (HVA) dans le striatum (Hernandez et Hoebel, 1989). D'autres auteurs suggèrent aussi la contribution de l'hypersensibilité des autorécepteurs dopaminergiques aux effets de l'halopéridol, par la régulation de la relâche de la dopamine ou sa synthèse dans les neurones (Nowak et coll., 1983).

#### **4.1.2 Effets sur le système glutamatergique**

Le néostriatum reçoit une projection glutamatergique massive provenant du cortex cérébral ainsi qu'une projection dopaminergique de la substance noire pars compacta. Ces deux projections convergent vers les mêmes neurones épineux et de taille moyenne (spiny medium neurons) qui utilisent comme neurotransmetteur l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Il existe une interaction entre la dopamine et le glutamate car il a été rapporté que l'activation des récepteurs à dopamine  $D_2$  réduit la libération du glutamate dans le striatum (Mitchell et Doggett, 1980). L'halopéridol modifie la morphologie des synapses dans le striatum par l'augmentation de la densité des synapses perforées (Meshul et coll., 1994). Ces perforations s'observent au niveau des synapses asymétriques qui sont excitatrices glutamatergiques (Meshul et Casey, 1989;

Greenough et coll., 1978). Toutefois, le striatum contient une quantité modérée des récepteurs glutamatergiques de type NMDA. L'administration systémique ou intrastriatale de MK801, qui est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA, bloque l'effet de l'halopéridol sur l'augmentation de la densité des synapses perforées (Meshul et coll., 1994). Donc, les synapses à glutamate pourraient jouer un rôle dans la fréquence des EPS observés chez les patients traités avec les neuroleptiques.

## **4.2 Clozapine**

### **4.2.1 Effets sur le système dopaminergique**

Des études ont montré que la clozapine, une dibenzodiazépine, est un neuroleptique atypique, qui diminue les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (Kane et coll., 1988). L'augmentation de l'activité de la dopamine dans le système limbique peut être la cause des symptômes positifs de la schizophrénie, la clozapine contribue à bloquer les récepteurs D<sub>2</sub> dans cette région (Farde et coll., 1989).

Chez les patients schizophrènes, la clozapine ne produit que très peu ou pas d'effets secondaires extrapyramidaux (EPS) ou de la dyskinésie tardive (TD) (Meltzer et Gudelsky, 1992). Ces symptômes d'EPS et de TD sont probablement liés à la grande occupation des récepteurs D<sub>2</sub> dans le néostriatum (Farde et coll., 1989). Il a été trouvé que la clozapine occupe 40 à 60 % des récepteurs D<sub>2</sub> du striatum comparé avec 70 à 90 % des drogues typiques (Farde et coll., 1989) ce qui peut expliquer que la clozapine n'entraîne pas ou peu d'EPS et de TD. Plus tard, plusieurs études ont démontré que le

traitement chronique avec la clozapine altère aussi la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum (See et coll., 1990; Huang et coll., 1997) et dans différentes régions du cerveau comme les tubercules olfactifs, le cortex limbique et le néocortex (Fuxe et coll., 1989).

Certains auteurs ont proposé l'hypothèse que la clozapine exerce ces effets cliniques par l'intermédiaire des récepteurs D<sub>4</sub> et elle a plus d'affinité pour ces récepteurs par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> (Van Tol et coll., 1991 ; Seeman, 1992). Cependant, Durcan et ses collaborateurs (Durcan et coll., 1995) rapportent qu'ils n'ont pas trouvé d'indice que la clozapine soit plus sélective pour les récepteurs D<sub>4</sub> que pour les récepteurs D<sub>2</sub> sur des cellules transfectées en culture. De plus, le rapport d'affinité de la clozapine pour les récepteurs D<sub>4</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub> est seulement de 2 à 5, toutefois la densité des récepteurs D<sub>2</sub> est plus élevée dans le cerveau. Bien que populaire initialement, aujourd'hui on considère que cette hypothèse est de moins en moins probable.

Les études de microdialyse ont démontré que la clozapine n'a pas d'effets sur la libération de la dopamine basale et ses métabolites dans le striatum et le noyau accumbens (Ichikawa et Meltzer, 1990, 1991). Le maintien normal de la libération de la dopamine dans ces régions durant le traitement chronique avec la clozapine, semble contribuer à la petite fréquence des effets secondaires extrapyramidaux (Meltzer et coll., 1989).

La clozapine a aussi d'autres sites de liaisons (sérotoninergiques sous type 5HT<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -adrénergique, H<sub>1</sub> histaminique et cholinergique muscarinique) dont l'halopéridol a très peu ou pas d'affinité.

#### **4.2.2 Effets sur le système glutamatergique**

Les travaux de McCoy et Richfield (McCoy et Richfield, 1996), nous suggèrent que l'administration aigue des antipsychotiques typiques et atypiques, augmente la concentration de la glycine qui entraîne une hausse de la fonction des récepteurs NMDA ; par contre, le traitement chronique entraîne une désensibilisation de la modulation par la glycine. Le complexe récepteur NMDA peut être modulé ou activé à travers un nombre distinct de sites sur le complexe, incluant le site strychnine insensible à la glycine (Reynolds, 1994). En effet, il a été rapporté que la clozapine est partiellement agoniste au récepteur NMDA parce qu'elle interagit avec le site strychnine insensible à la glycine associé au récepteur NMDA (Banerjee et coll., 1995, Fletcher et McDonald, 1993). En plus, il a été rapporté que le traitement avec 25 mg/kg de clozapine augmente, quelques heures après l'injection sous cutanée, la concentration extraneuronale de glutamate et d'aspartate dans le cortex préfrontal et non dans le striatum (Daly et Moghaddam, 1993). L'activation du récepteur NMDA par de la clozapine dans le cortex préfrontale, suggère que les effets cliniques de cette drogue soient liés à son action dans les différents systèmes neuronaux de cette région.

D'autres part, des études récentes ont démontré que la clozapine a très peu ou pas d'effet sur les récepteurs NMDA (Giardino et coll., 1997) ainsi que sur les sous unités NMDAR1 (Fitzgerald et coll., 1995) dans le néostriatum. Il faut citer aussi qu'une diminution de la radiolisation de [<sup>3</sup>H]MK801 a été observé dans le caudé-putamen suite à un traitement chronique avec de la clozapine (Tarazi et coll., 1996). En plus la clozapine diminue l'ARNm de NMDAR-2C dans le cortex frontal (Riva et coll., 1997).

## **5 Caractéristiques du traitement 6-OHDA**

L'utilisation de la neurotoxine 6-hydroxydopamine (3, 4, 6- trihydroxyphenylethylamine) a aidé à comprendre les différents mécanismes des catécholamines. La 6-OHDA est rapidement captée par les terminaisons nerveuses des neurones catécholaminergiques; son action est due à sa distribution sélective, à sa concentration et à sa susceptibilité extrême d'oxydation. L'administration de 6-OHDA par voie intracérébrale, cause une destruction sélective des neurones catécholaminergiques. Il se produit alors une diminution extensive de la dopamine, de la norépinephrine ainsi qu'une altération de l'activité de l'enzyme de synthèse des catécholamines, la tyrosine hydroxylase (Andén et coll., 1964; Breese et Traylor, 1971; Ungerstedt, 1971b). La 6-OHDA est captée à l'intérieur des cellules par le transporteur de la dopamine et elle est transformée en un dérivatif quinoline cytotoxique qui finalement va détruire les neurones à dopamine (Jonsson, 1983). Il a été rapporté que les effets de la cytotoxicité de la 6-OHDA est dû à la formation de produits oxydants (Saner and Thoenen, 1971) ou des radicaux libres qui vont se fixer sur l'oxygène (Cohen, 1987). En effet, il a été démontré que les antioxydants peuvent bloquer la cytotoxicité (Cohen et coll., 1976) et que le prétraitement protège contre (Cadet et coll., 1989).

Les lésions nigrostriatales avec la 6-OHDA entraînent une réduction sévère de la concentration de la dopamine et ses métabolites (Hefti et coll., 1980; Ernoff et Snodgrass, 1986; Altar et Marien, 1987) qui sont la 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPAC), l'acide homovanillique (HVA) et la 3-methoxytyramine (3-MT). Il a été rapporté aussi une altération de l'activité de la tyrosine hydroxylase (Onn et coll., 1986) dans le striatum lésé. Par contre, il a été trouvé des changements moins sévères des

métabolites de la dopamine et de la tyrosine hydroxylase en comparaison avec la concentration de la dopamine. Ceci suggère qu'il se produise une augmentation de la synthèse et de la libération de la dopamine des terminaisons nerveuses et dans les neurones à dopamines qui ont été épargnés lors de la lésion avec la 6-OHDA (Hefti et coll., 1980; Onn et coll., 1986).

La relation entre l'importance de la neurotransmission dopaminergique et l'automutilation a été découverte chez le rat dénervé à l'âge de 3 jours avec la 6-OHDA et traités avec des agonistes aux récepteurs dopaminergiques (Breese et coll., 1984, 1990). Ces observations ont ramené les chercheurs à utiliser ce modèle animal pour des études comportementales et pharmacologiques. On a découvert que les personnes atteintes du syndrome de Lesch Nyhan (SLN) présentent des épisodes d'agressions, d'automutilation et parfois un retard mental est associé (Nyhan, 1994). De plus, le signe clinique automutilation a été souvent observée chez les patients schizophrènes (Green, 1967; Maisto et coll., 1978; Winchel et Stanley, 1991). Lloyd et ses collaborateurs (Lloyd et coll., 1981) ont trouvé que la dopamine et ses métabolites sont sévèrement diminués dans le striatum des patients décédés qui ont souffert durant leurs vies du syndrome SLN. Breese et ses collaborateurs (Breese et coll., 1987) ont observé qu'une dénervation dopaminergique à l'âge néonatal, produit une hypersensibilité des récepteurs D<sub>2</sub> et des changements locomoteurs à l'âge adulte. Il a été trouvé aussi que les récepteurs D<sub>1</sub> jouent un rôle important dans l'induction ou la cessation de l'automutilation (Breese et coll., 1985). Cependant, la radiolisation des récepteurs D<sub>1</sub> liée à l'activité de l'adénylate cyclase n'est pas altérée chez le rat néonatalement dénervé (Breese et coll., 1987; Dewar et coll., 1990; Duncan et coll., 1993; Simson et coll.,

1992). Par contre Luthman et ses collaborateurs (Luthman et coll., 1990) ont trouvé plutôt une augmentation de l'AMPc striatale.

Le traitement 6-OHDA chez le rat adulte, a fait l'objet de nombreuses études expérimentales pour élucider la pathophysiologie de la maladie de Parkinson (Ungerstedt, 1971b). Il a été observé que dans cette maladie, il y a une perte progressive des neurones dopaminergiques du système nigrostrié et une perte massive de la dopamine striatale (Albin et coll., 1989; Ehringer et Hornykiewicz, 1960; Groves, 1983). Il a été rapporté que l'administration bilatérale et intraventriculaire de la 6-OHDA au rat, entraîne une perte de plus de 95% des neurones dopaminergiques du mésencéphale localisés principalement dans la substance noire (Dahlström et Fuxe, 1964; Onn et coll., 1986). Par conséquent, le rat adulte va présenter des symptômes du type Parkinsonien notamment des déficits sensori-moteurs, de l'aphagie, de l'adipsie, de la dysfonction cognitive, des anomalies posturales et il peut même mourir (Breese et Traylor, 1971; Marshall et coll., 1974; Zigmond et Stricker, 1972). Bien que ce traitement mette en danger la vie de l'animal, ce dernier va essayer de récupérer le fonctionnement de son système par une adaptation de ces neurones dopaminergiques restantes. Il se produit alors une altération de la synthèse et du métabolisme de la dopamine ainsi qu'une altération des récepteurs dopaminergiques post synaptiques (Zigmond et coll., 1984).

Le rat adulte et le rat néonatal ne réagissent pas de la même manière aux traitements avec la 6-OHDA (Kostrzewa et coll., 1998; Reader et Dewar, 1999). L'injection intracrânienne de cette neurotoxine à un rat adulte ou néonatal provoque une perte

sévère et irréversible de la dopamine (Oke et coll., 1978; Zigmond et coll., 1992). En plus, il a été observé chez le rat adulte cérébrolésé, une augmentation de la densité et de l'ARNm des récepteurs D<sub>2</sub> qui sont probablement induits par la perte de la dopamine.

Les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA ne présentent pas ces symptômes, et récupèrent de leurs déficits par la réorganisation de leurs circuits neuraux, notamment par une hyperinnervation sérotoninergique (Breese et coll., 1984; Descarries et coll., 1992; Luthman et coll., 1987; Stachowiak et coll., 1984; Towle et coll., 1989). Des travaux ont montré aussi que la dénervation néonatale avec la 6-OHDA entraîne une augmentation des récepteurs D<sub>2</sub> (Dewar et coll., 1990; Radja et coll., 1993). Dewar et ses collaborateurs (Dewar et coll., 1990) ont trouvé une augmentation du B<sub>max</sub> avec le [<sup>3</sup>H]raclopride et non du K<sub>d</sub> au niveau du striatum rostral. Ceci peut vouloir dire qu'il y a une diminution de l'internalisation ou de la séquestration du récepteur ou, mais pas nécessairement, une augmentation du taux de la synthèse du récepteur (Reader et coll., 1995; Dewar et coll., 1997). En plus Radja et ses collaborateurs (radja et coll., 1993) n'ont pas trouvé une augmentation de l'ARNm des récepteurs D<sub>2</sub> chez le rat néonatalement dénervé. Ils suggèrent que l'expression des récepteurs D<sub>2</sub> soit indépendante de l'innervation dopaminergique. Ces travaux nous suggèrent que l'augmentation de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> ne traduit pas nécessairement une augmentation des récepteurs fonctionnels et qui sont adéquatement couplés aux mécanismes de la signalisation intracellulaire (Reader et coll., 1995).

Chez le rat traité néonatalement avec la 6-OHDA, des résultats contradictoires ont été rapportés pour les récepteurs D<sub>1</sub>, soit une diminution des récepteurs D<sub>1</sub> (Dewar et coll.,

1990; 1997; Joyce et coll., 1991; Qin et coll., 1994; Radja et coll., 1993) soit une augmentation des récepteurs D<sub>1</sub> (Broaddus et Bennett, 1990). Ces différentes observations sont probablement liées au degré de la dénervation et à l'âge des animaux au moment du traitement avec la 6-OHDA (Reader et Dewar, 1999).

Plusieurs études ont montré que le glutamate, un neurotransmetteur exciteur, est le médiateur de plusieurs voies qui prennent leur origine des noyaux gris centraux et que ces dernières deviennent hyperactives suite à un déficit dopaminergique (Albin et coll., 1989; Bergman et coll., 1990; Miller et DeLong, 1987; Mitchell et coll., 1989). Donc, nous pouvons suggérer que le rat dénervé néonatalement avec la 6-OHDA va présenter un déficit important de l'innervation dopaminergique et par conséquent il va y avoir une hyperactivité glutamatergique.

## Hypothèse

Le traitement chronique avec les antipsychotiques typiques (halopéridol) et atypiques (clozapine) montrent différents changements au niveau des récepteurs à dopamine et à glutamate. L'halopéridol et la clozapine ont des actions différentes sur la densité des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> ; l'halopéridol est plus sélective pour les récepteurs D<sub>2</sub> tandis que la clozapine lie les deux sites mais avec une plus forte affinité pour les récepteurs D<sub>1</sub> comparé à D<sub>2</sub>.

Du point de vue anatomique et fonctionnel, Il existe une relation étroite entre le système à dopamine et à glutamate dans le néostriatum du rat. De ce fait, on suggère que l'activation et /ou l'inhibition des récepteurs à dopamine influence l'activité neuronale glutamatergique et par conséquent une altération de la liaison des récepteurs NMDA. Les agonistes des récepteurs NMDA modulent certains comportements. Par exemple, tourner la tête du côté contro-latéral est associé à l'activation des récepteurs NMDA par l'halopéridol (Ossowska 1995). Il nous a été suggéré aussi que le traitement chronique avec l'halopéridol entraîne une diminution de la sensibilité des récepteurs NMDA dans le striatum (Ossowska, 1995).

Notre hypothèse est qu'un traitement chronique de 21 jours avec l'halopéridol (1 mg/kg/j, s.c.) ou avec la clozapine (15 mg/kg/j, s.c.) va altérer la densité de la liaison des récepteurs NMDA et dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> et que ces deux drogues vont affecter ces sites de manière différente. Il a été observé, chez le rats traité avec la 6-OHDA, une altération de la synthèse et de la relâche de la dopamine (Hefti et coll., 1980; Erinoff et Snodgrass,

1986; Altar et coll., 1987) et par conséquent, une altération de la liaison des récepteurs; Donc, nous voulons savoir aussi, si l'halopéridol et la clozapine vont altérer de manière différente la densité de la liaison des récepteurs à dopamine et NMDA chez les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA par rapports aux témoins. Nous avons utilisé ce modèle de rats traités à l'âge de 3 avec la 6-OHDA car l'animal a plus de chance de survivre à cette lésion par rapport à l'animal lésé à l'âge adulte (Reader et Karen, 1999).

## **Méthodologie**

### **1 Matériaux et méthodes**

#### **1.1 Animaux**

Les rats Sprague-Dawley ont été achetés à Charles Rivers Saint-Constant (Québec) et ont été utilisés pour cette étude. Les protocoles d'utilisation des animaux sont approuvés par le comité institutionnel de protection des animaux au centre de recherche Fernand-Seguin. Les normes suivies sont ceux du conseil canadien de la protection des animaux.

Les rates gestantes sont élevées individuellement dans un cycle lumière (12 heures) et d'obscurité (12 heures) fixe. Elles ont aussi un libre accès à la nourriture et à l'eau. Après l'accouchement, nous avons récupéré les ratons de 3 jours pour les traiter avec la 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Ils ont été ensuite retournés à leurs mères où ils sont restés jusqu'à l'âge de 19 à 20 jours.

##### **1.1.1 Traitement avec la 6-OHDA**

Tout d'abord les ratons sont anesthésiés avec la glace (ils sont enterrés dans la glace concassée pendant 2 à 5 minutes). Chaque raton a reçu une injection cérébroventriculaire bilatérale de 10 µl de 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) hydrochloride, (Sigma) 100 µg de base dans 10 µl avec 0,9% de NaCl contenant 0,1% d'acide ascorbique (selon la méthode décrite par Stachowiak et ses collaborateurs, 1984). Ces ratons ont reçu préalablement une injection sous cutané de desmethylimipramine (Sigma, 25 mg/kg), 45 minutes plutôt afin de bloquer les sites de recapture de la

noradrénaline.

### **1.1.2 Traitements avec l'halopéridol et la clozapine**

Trente-huit rats adultes mâles et femelles de poids 250g à 300g âgés entre 3 à 5 mois ont été utilisés pour l'expérimentation. Dix-sept de ces rats ont déjà été traités néonatalement avec la 6-OHDA. Nous avons utilisé 21 rats sains pour le contrôle. Chaque groupe ( $n \cong 5$ ) a reçu des injections sous cutané, une fois par jour pendant 21 jours, soit avec l'halopéridol (1 mg/kg), soit avec la clozapine (15 mg/kg) ou avec la saline à 0,9%. Les doses d'halopéridol et de clozapine sont basées sur des doses qui ont été utilisé dans les traitements de la schizophrénie et qui ont donné une réponse clinique (Titeler et Seeman, 1980). L'halopéridol (Research biochemicals international "RBI") de même que la clozapine (RBI) furent dissous dans un volume minimal d'acide acétique, neutralisé avec du NaOH et ensuite dilué dans un tampon de sodium phosphate pH 7,4. Comme le pH de l'halopéridol et de la clozapine demeure acide (pH 5,5), pour chaque injection un volume égale de saline 0,9% fut ajouté dans la seringue afin de diminuer le plus possible l'irritation qui sera causée par l'injection. Vingt-quatre heures après la dernière injection, les rats ont été décapités. Les cerveaux ont été prélevés et congelés dans le N-méthyle butane refroidit à  $-30^{\circ}\text{C}$  dans l'azote liquide. Ces cerveaux ont été conservés dans le congélateur à  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### **1.2 Préparation des tranches de cerveaux:**

A l'aide d'un microtome (Cryocut 1800, Reichert-Jung), les cerveaux sont coupés à  $-15^{\circ}\text{C}$ . Des coupes coronales de 20  $\mu\text{m}$  d'épaisseur sont obtenues au niveau du

neostriatum rostral et caudal ainsi que la substance noire. Les tranches de cerveau ont été adhérentes sur les lames gélatinées et ont été ensuite conservées à - 20°C jusqu'à leurs utilisations pour la radioautographie. Pour chaque cerveau de rat, six lames ont été préparées à la fois (deux pour le récepteur D<sub>1</sub>, deux pour le récepteur D<sub>2</sub> et deux pour le récepteur NMDA). Pour chaque type de récepteur, une série de coupes a été utilisée pour la liaison totale et l'autre série sous adjacente pour la liaison non spécifique.

### **1.3 Radioautographie des récepteurs**

#### **1.3.1 Récepteurs D<sub>1</sub>**

Deux séries de lames ont été utilisées, une série pour la liaison totale et l'autre, sous adjacente pour la liaison non spécifique. Les lames ont été dégelées à la température ambiante du laboratoire pendant 5 minutes, ensuite elles ont été incubées pendant 30 minutes dans une solution tampon préparée à partir de 50 mM de Tris avec 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub> et 1 mM de MgCl<sub>2</sub>. Le pH du tampon fut ajusté à 7,4 en utilisant du HCl.

Les lames utilisées pour la radioliasion totale, ont été incubées pendant 60 minutes à la température du laboratoire ( $\cong$  22°C) dans le tampon contenant 1  $\mu$ M de Miansérine qui est un antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2</sub>, et 1 nM de [<sup>3</sup>H]SCH23390. Les lames utilisées pour la radioliasion non spécifique, ont aussi été incubées pendant 60 minutes dans le tampon contenant 1  $\mu$ M de Miansérine, 1 nM de [<sup>3</sup>H]SCH23390, et 30  $\mu$ M de l'agoniste du récepteur D<sub>1</sub>, SKF38393 (Brière et coll., 1987; Reader et coll., 1988; Reader et Strazielle, 1999; Radja et coll., 1993).

### 1.3.2 Récepteurs D<sub>2</sub>

Deux séries de lames ont été utilisées, une série pour la liaison totale et l'autre, sous adjacente pour la liaison non spécifique. Les lames ont été dégelées à la température ambiante pendant 5 minutes. Elles ont été ensuite incubées pendant 30 minutes dans le tampon fait à partir de 50 mM de Tris avec 120 mM de NaCl, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,5 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1 nM de EDTA (l'acide éthylène diamin-tétra acétique) (Yokoyama et coll., 1994). 10 µM de pargyline fut ajouté (selon la méthode décrite par Cox et Waszczak, 1991) pour inhiber l'enzyme MAO-B (la monoamine oxydase) responsable de la dégradation de la dopamine (Holzbauer et coll., 1984). 0,1% d'acide ascorbique fut ajouté (selon la méthode de travail de Cox et Waszczak, 1991) pour empêcher l'oxydation des tranches de cerveau et éviter la dégradation de la dopamine. Cependant, il a été rapporté que l'acide ascorbique change l'affinité des récepteurs à dopamine (Kimura et Sidhu, 1994; Tolbert et coll., 1992); mais comme nous l'avons utilisé dans la solution tampon, ce changement est pour toutes les tranches de cerveau. Donc, la comparaison entre les différentes densités de la radioliation aux récepteurs, ne sera pas affectée. Enfin, le pH du tampon fut ajusté à 7,4 en utilisant du HCl.

Pour la radioliation, l'incubation des lames est de 60 minutes et elle se fait dans une chambre noire car l'YM-09151-2 est sensible à la lumière. Les lames utilisées pour la radioliation totale, ont été incubées dans le tampon contenant 1nM de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2, un antagoniste du récepteur D<sub>2</sub>. Les lames utilisées pour la radioliation non spécifique, ont aussi été incubées dans le tampon contenant 1 nM de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 avec 300 µM de sulpiride.

### **1.3.3 Récepteurs NMDA**

Deux séries de lames sous adjacentes ont été utilisées, une série pour la liaison totale et l'autre pour la liaison non spécifique. Les lames ont été dégelées à la température ambiante pendant 5 minutes. Elles ont été ensuite incubées pendant 30 minutes dans le tampon contenant 50 mM de Tris. Le PH fut ajusté à 7,4 en utilisant l'acide acétique.

Les lames utilisées pour la radioliasion totale, ont été incubées pendant 120 minutes dans le tampon contenant 4 nM de [<sup>3</sup>H]MK801 et des agonistes du récepteur NMDA (10 μM) glycine et (30 μM) glutamate (Sakurai et coll., 1991). Il faut noter qu'il a été rapporté que la glycine et le glutamate stimulent l'ouverture du canal du complexe récepteur NMDA (Johnson et Ascher, 1987; Kleckner et Dingledine, 1988). Et par conséquent le ligand [<sup>3</sup>H]MK801 se fixe à l'intérieur du canal (Wood et coll., 1990).

Les lames utilisées pour la radioliasion non spécifique, ont aussi été incubées pendant 120 minutes dans le tampon contenant 4 nM de [<sup>3</sup>H]MK801, 10 μM de glycine, 30 μM de glutamate avec 1 μM de Kétamine qui est un antagoniste sélective du récepteur NMDA.

### **1.4 Lavages et exposition des films:**

A la fin de l'incubation, pour chaque ligand, les lames ont été lavées trois fois dans le tampon refroidi à 4°C. La durée du lavage est de 5 minutes pour le [<sup>3</sup>H]SCH23390 et [<sup>3</sup>H]YM-09151-2, et de 10 minutes pour le [<sup>3</sup>H]MK801. Les lames ont été ensuite rincées pendant 15 secondes avec de l'eau distillée refroidie à 4°C. Les lames ont été exposées à un courant d'air froid pour les faire sécher.

Un étalon (standard) tritié ( $[^3\text{H}]$ Microscales<sup>TM</sup>, Amersham) a été monté sur une lame gélatinisée. Ensuite, il a été co-exposés avec toutes les autres lames. Il faut s'assurer que la lame du standard soit gélatinisée car elle doit être dans les mêmes conditions que les autres lames pour ne pas modifier le fond du film et par conséquent la lecture du standard. Dans une chambre noire, les lames et le standard ont été juxtaposés sur un film très sensible au tritium ( $[^3\text{H}]$ Hyperfilm<sup>TM</sup>, Amersham), dans une cassette (Hypercassette<sup>TM</sup> RPN 1643, 24 x 30 cm, Amersham). Le temps d'exposition de ces films a été basé sur l'activité spécifique du radioligand utilisé et sur la densité relative des récepteurs dans la région à étudier. Cette durée est de 3 à 6 semaines pour les ligands  $[^3\text{H}]$ SCH23390 et  $[^3\text{H}]$ MK801, et 6 à 8 semaines pour le ligand  $[^3\text{H}]$ YM-09151-2.

### **1.5 Quantification des récepteurs par radioautographie**

A la fin de la période d'exposition, les films ont été développés dans une chambre noire à l'aide d'un révélateur pendant 4 minutes (KodaK D-19), d'un stabilisateur qui est l'acide acétique (0,2%) pendant 30 secondes et d'un fixateur (T-Fixer, Polymax, Kodak) pendant 4 minutes. Les films ont été rincés à l'eau froide du robinet et sont ensuite laissé sécher.

La quantification de la densité des récepteurs a été effectuée à l'aide d'un système d'analyse d'image (MCID; Imaging Research, Ontario, Canada). Les images sont digitalisées et visualisées sur un moniteur de haute résolution. Les étalons tritiés co-exposés ont permis d'établir des courbes d'étalonnage pour la conversion des données

en  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ . Par la suite, ces  $\mu\text{Ci}$  ont été convertis en  $\text{fmol}/\text{mg}$  de protéine, en assumant que la quantité des protéines représente trente pour cent du tissu.

La quantité molaire de la liaison du ligand est déterminé par l'équation suivante (Unnerstall et coll., 1982; Niehoff, 1986):

$$\text{mmol} / \text{mg P} = \text{OD}_A \times [(\text{DPM} / \text{mg P}) / (\text{OD})B] \times [\text{mmol} / (\text{Ci})C] \times [(1\text{Ci}) / (2,22 \times 10^{12} \text{DPM})]$$

Le facteur A représente la densité optique (DO) de la région à étudier.

Le facteur B représente la pente de la courbe du standard.

Le facteur C représente l'activité spécifique du ligand.

La valeur de la densité optique peut être transformée en valeurs de liaison molaire et peut être exprimé en  $[(\text{nCi} / \text{mg} \times 10^{-12}) / C]$ .

La concentration du ligand par milligramme de tissus est convertie en  $\text{fmol}$  par milligramme de protéine de la manière suivante:

1 mg de tissu  $\cong$  0,3 mg de protéine

1Ci =  $2.22 \times 10^{12}$  DPM (désintégration par minute); et 1 nCi =  $2.22 \times 10^3$  DPM

$[(\text{valeur nCi} / \text{mg}) \times 1000] / C = \text{fmol} / \text{mg}$

$\text{fmol} / \text{mg}$  protéine correspond à la densité de  $[(\text{Valeur nCi} / \text{mg}) \times 1000] / C / 0,3$

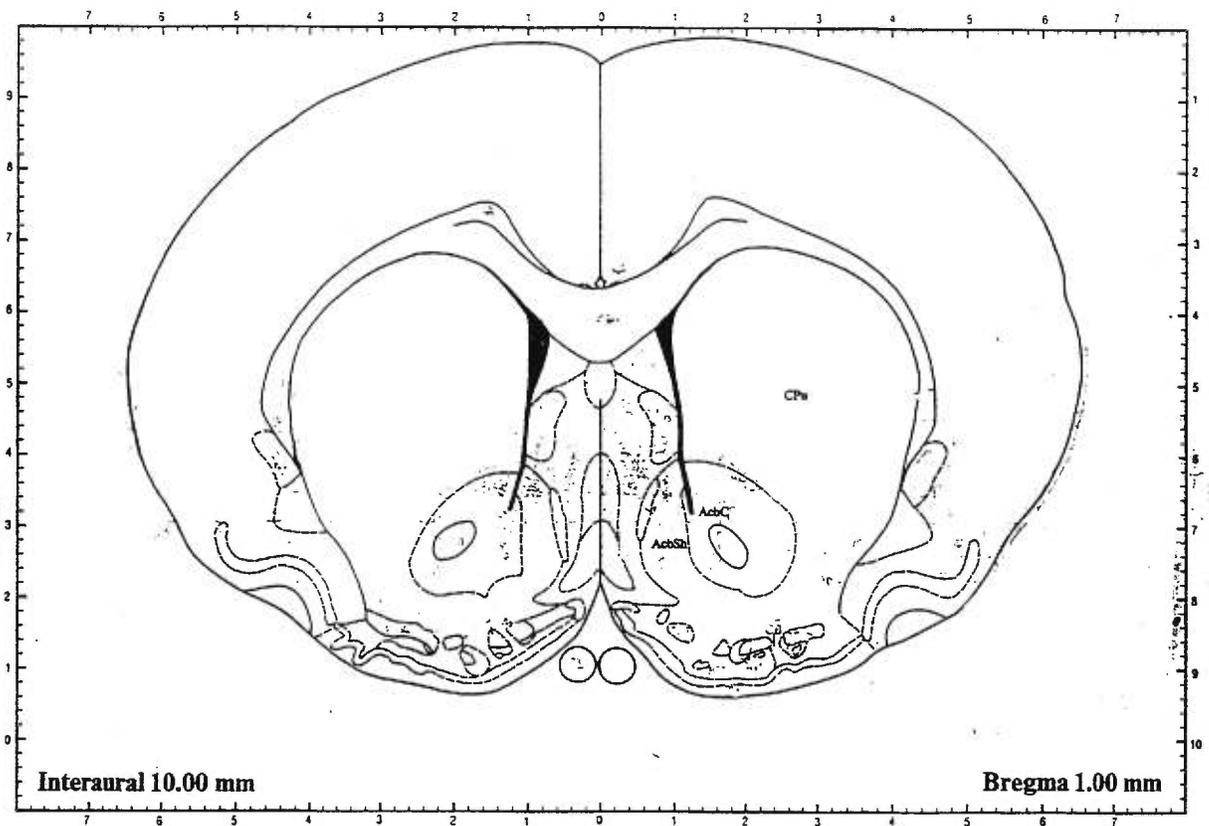
Des multiples lectures ont été faites pour chaque région à étudier (environ 5 à 20 coupes), ce qui a permis de calculer pour chaque récepteur et chaque ligand la densité correspondante. La liaison spécifique a été obtenue en soustrayant la liaison non

spécifique de la liaison totale.

### **1.6 Zones cérébrales étudiées :**

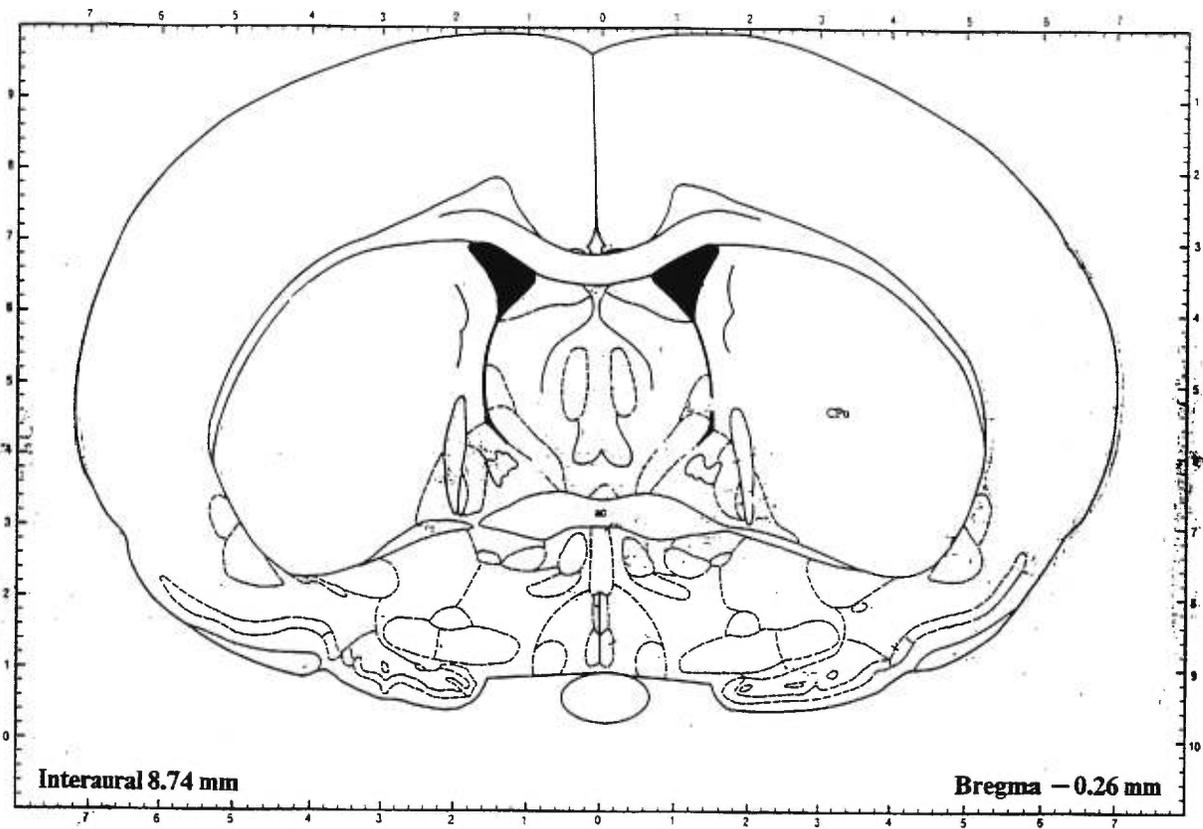
Les zones cérébrales utilisées dans la présente expérience sont représentées dans l'atlas d'anatomie du rat de Paxinos et Watson (1986) et se sont :

- Tout le néostriatum rostral (région comprise entre 11,2 mm interaural, 2,2 mm bregma et 8,74 mm interaural, - 0,26 mm bregma) et tout le néostriatum caudal (région comprise entre 8,74 mm interaural, - 0,26 bregma et 5,4 mm interaural, - 3,6 mm bregma) (voir un exemple de figure 3 et 4). La séparation des deux parties du striatum est définie par la décussation de la commissure antérieure (voir figure 4).
- Tout le noyau accumbens (le noyau et son enveloppe) (région comprise entre 11,7 mm interaural, 2,7 mm bregma et 8,74 mm interaural, - 0,26 mm bregma) (voir un exemple de figure 3).
- Toute la substance noire (pars réticulata et compacta) (région comprise entre 4,48 mm interaural, - 4,52 mm bregma et 2,7 mm interaural, - 6,3 mm bregma) (voir un exemple de figure 5). La méthode de radioautographie ne nous permet pas de distinguer entre la pars compacta et la réticulata.



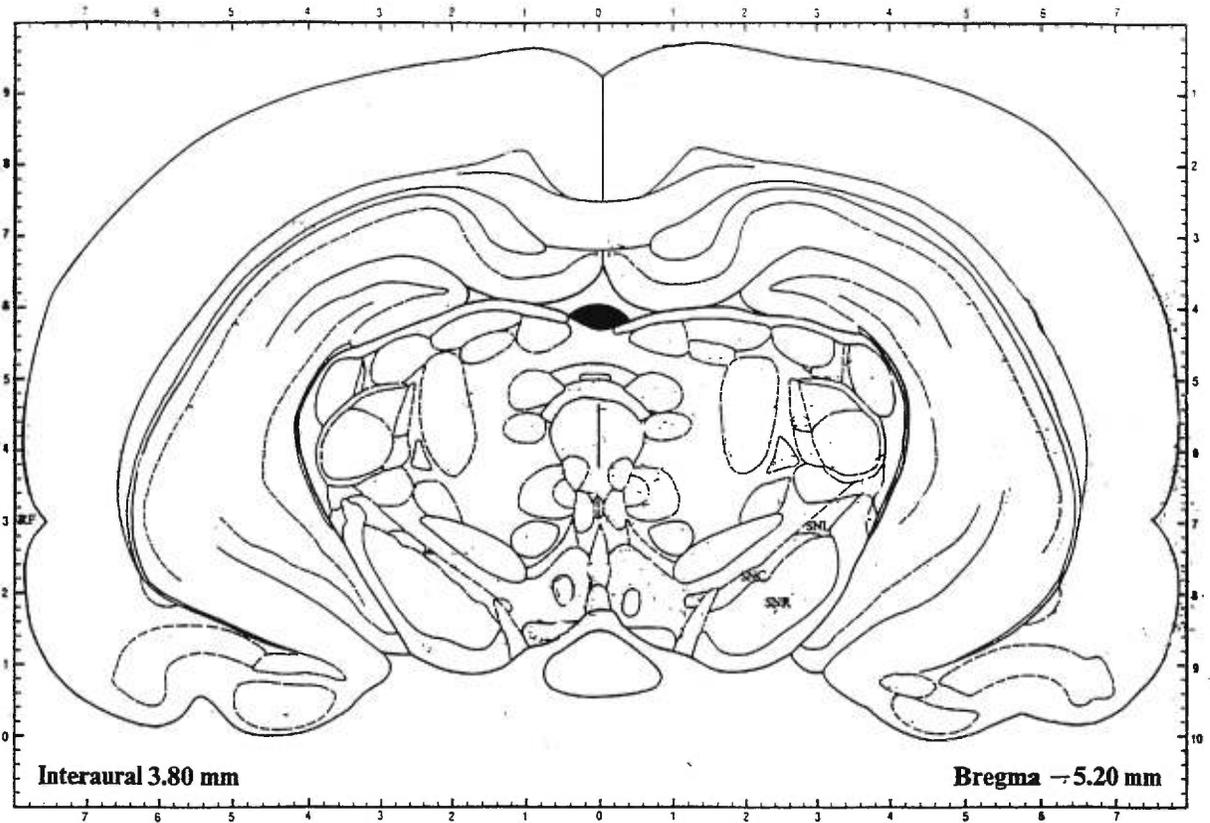
**figure 3:** Représentation schématique du néostriatum rostral et le noyau accumbens dans une coupe coronale du cerveau de rat

**AcbC** - noyau accumbens ; **AcbSh** - la coquille ou l'enveloppe du noyau accumbens ; **CPu** - caudé-putamen.  
 (selon Paxinos et Watson, dans « *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* » 1986 - figure modifiée).



**Figure 4:** Représentation schématique du néostriatum caudal dans une coupe coronale du cerveau de rat

**ac** - commissure antérieure ; **CPu** - caudé-putamen  
 (selon Paxinos et Watson, dans «*The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* » 1986 - figure modifiée)



**figure 5:** Représentation schématique de la substance noire dans une coupe coronale du mésencéphal du rat.

**SNR-** substance noire pars réticulata; **SNC-** substance noire pars compacta; **SNL-** substance noire latérale.  
*(selon Paxinos et Watson, dans « The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates » 1986 - figure modifiée).*

### **1.7 Les produits chimiques de l'étude**

Acide acétique glacial :	p.m	60,05	(Sigma)
Acide ascorbique (0,1%) :	p.m	176,10	(Sigma)
Acide éthylène diamine-tétra acétique (EDTA) :	p.m	372,20	(Sigma)
Acide chlorhydrique (HCl):	p.m	36,46	(BDH)
Chlorure de calcium (CaCl <sub>2</sub> ) :	p.m	111,00	(Sigma)
Chlorure de magnésium (MgCl <sub>2</sub> ) :	p.m	203,30	(Sigma)
Chlorure de potassium (KCl) :	p.m	74,55	(Sigma)
Chlorure de sodium (NaCl) :	p.m	58,44	(Sigma)
Hydroxide de sodium (NaOH) : Solution de 10 N, 30%w/w (Fischer Scientific)			
Pargyline :	p.m	195,70	(Sigma)
Trizma base (Tris) :	p.m	121,1	(Sigma)

### **1.8 Les ligands radioactifs**

[ <sup>3</sup> H] MK801 (Dupont) :	A.S = 22,0 Ci/mmol
[ <sup>3</sup> H] SCH23390 (Dupont) :	A.S = 85,5 Ci/mmol
[ <sup>3</sup> H] YM-09151-2 (Dupont) :	A.S = 85,5 Ci/mmol

### **1.9 Les drogues utilisées dans l'étude**

Clozapine :	p.m = 326 (RBI)
Halopéridol :	p.m = 412 (hydrochloryde)
Glutamate :	p.m = 147,13 (Sigma)
Glycine :	p.m = 97,10 (Sigma)
Kétamine :	p.m = 274,20 (Sigma)

Miansérine : p.m = 300,00 (Research Biochemical Inc.)

SKF : p.m = 291,8 (Research Biochemical Inc.)

Sulpiride : p.m = 341,4 (Sigma)

6-OHDA (2,4,5-trihydroxyphenéthylamine): p.m = 250,1 (Sigma)

## **1.8 Analyse statistique**

L'échantillon de cette étude comporte une série de 38 rats néonataux, soit 21 rats témoins qui ont été traités avec du salin et les 17 autres ont été dénervés avec la 6-OHDA. Tous ces rats ont subi à l'âge adulte un traitement soit avec de l'halopéridol, soit avec de la clozapine ou soit avec du salin selon le schéma (tableau) suivant:

	Halopéridol (1mg/kg/j, s.c.)	Clozapine (15mg/kg/j, s.c.)	Saline (0,9%/j, s.c.)
Rats témoins	n = 8	n = 5	n = 8
Rats traités avec 6-OHDA à 3 jours.	n = 7	n = 5	n = 5

Les résultats de l'analyse des films sont obtenus selon la région (la partie rostrale et caudale du noyau caudé-putamen, le noyau accumbens et la substance noire) et selon le ligand utilisé pour la radiolisation. Les valeurs des moyennes sont exprimées en fmol/mg.protéine.

Pour chaque région, les valeurs des moyennes sont étudiées par l'analyse de variance (ou un test d'ANOVA) à deux facteurs; Le premier facteur représente les différents traitements aux neuroleptiques et le deuxième facteur représente les traitements salins et 6-OHDA. Si au moins une source de variation est significative, soit pour le facteur 1, pour le facteur 2 ou pour le facteur 1 par le facteur 2, l'analyse des résultats est obtenue par la méthode de Student-Newman-Keuls pour les comparaisons multiples entre les différentes moyennes.

## Résultats

### 1 Radioliation des ligands au caudé-putamen rostrale (RCPU)

#### 1.1 Radioliation du [<sup>3</sup>H]SCH23390

Les valeurs des moyennes de la radioliation du [<sup>3</sup>H]SCH23390 au récepteur D<sub>1</sub> sont représentées dans le tableau I. L'analyse de variance démontre une différence significative ( $F_{1,31} = 13,476$ ,  $P < 0,05$ ) entre les animaux témoins et les animaux dénervés. Les rats dénervés montrent globalement une radioliation inférieure à celle des rats témoins ( $q = 25,192$ ). La méthode de Student-Newman-Keuls a démontré que chez les rats traités avec de l'halopéridol ( $q = 24,046$ ) ou la clozapine ( $q = 23,785$ ), la dénervation néonatale avec 6-OHDA entraîne, en comparaison avec les témoins, une perte significative de la radioliation du [<sup>3</sup>H]SCH23390. En plus, chez l'ensemble des rats, une différence significative ( $F_{2,30} = 4,053$  et  $P < 0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine. Par contre, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, aucune différence significative est observée ( $F_{2,30} = 1,452$  et  $P = 0,25$ ) entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

Chez l'ensemble des rats, l'halopéridol a montré une augmentation de la radioliation des récepteurs D<sub>1</sub> en comparaison avec la clozapine ( $q = 34,024$ ) et aucun changement en comparaison avec la saline. Mais dans la série de rats témoins ou dans la série de rats traités par 6-OHDA, il n'y a aucune différence dans la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans les trois traitements.

## **1.2 Radioliation de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> sont représentées dans le tableau I. L'analyse de variance n'a pas montré de différence significative entre les rats témoins et les rats dénervés ( $F_{1,32} = 2,19$ ,  $P = 0,149$ ). Il n'y a pas chez l'ensemble des rats, une différence significative entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine ( $F_{2,31} = 2,19$ ,  $P > 0,05$ ). Par contre, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec 6-OHDA et salin, une différence significative ( $F_{2,32} = 3,437$ ,  $P < 0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine. La méthode de Student-Newman-Keuls a démontré chez les rats traités avec l'halopéridol ( $q = 23,76$ ), la clozapine ou la saline et qui ont reçu une dénervation néonatale avec la 6-OHDA, une diminution significative de la radioliation de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2.

## **1.3 Radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA sont présentées dans le tableau I. L'analyse de variance n'a pas montré de différence entre les animaux témoins et les animaux dénervés ( $F_{1,24} = 1,813$ ,  $P = 0,191$ ). Il n'y a pas, chez l'ensemble des rats une différence significative entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine ( $F_{2,24} = 2,105$ ,  $P = 0,144$ ). En plus, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, aucune différence significative ( $F_{2,24} = 1,26$ ,  $P = 0,30$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

## **2 Radioliation des ligands au caudé-putamen caudale (CCPU)**

### **2.1 Radioliation du [<sup>3</sup>H]SCH23390**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> sont

présentées dans le tableau II. L'analyse de variance démontre une différence significative ( $F_{1,31} = 5,648$ ,  $P < 0,05$ ) entre les animaux témoins et dénervés. Les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA montrent globalement une radioliation des récepteurs  $D_1$  inférieure à celles des rats témoins ( $q = 23,361$ ). La méthode de Student-Newman-Keuls chez les rats traités avec de la clozapine, a démontré que la dénervation néonatale avec la 6-OHDA entraîne, en comparaison avec les témoins, une perte significative de la radioliation de [ $^3H$ ]SCH23390 ( $q = 23,38$ ). En plus, une différence significative ( $F_{2,30} = 5,145$ ,  $P < 0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine. Par contre, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, aucune différence significative ( $F_{2,30} = 1,15$ ,  $P = 0,33$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

Dans la série de rats traités néonatalement avec la 6-OHDA, l'halopéridol augmente la densité des récepteurs  $D_1$  par rapport à la clozapine ( $q = 34,079$ ) et pas de changement par rapport à la saline; Par contre la clozapine diminue les récepteurs  $D_1$  par rapport à la saline ( $q = 23,858$ ).

## **2.2 Radioliation de [ $^3H$ ]YM-09151-2**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [ $^3H$ ]YM-09151-2 aux récepteurs  $D_2$  sont représentées dans le tableau II. L'analyse de variance démontre une différence significative ( $F_{1,31} = 7,796$ ,  $P < 0,05$ ) entre les animaux témoins et dénervés. Les rats dénervés montrent globalement une radioliation inférieure à celle des rats témoins ( $q = 23,949$ ). La méthode de Student-Newman-Keuls a démontré chez les rats traités avec l'halopéridol, le traitement néonatale avec la 6-OHDA a entraîné par rapport aux

témoins, une diminution significative de la radioliation des récepteurs D<sub>2</sub> ( $q = 24,685$ ).

Chez l'ensemble des rats, l'analyse de variance n'a pas montré de changement significatif de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans les différents traitements salin, halopéridol ou clozapine ( $F_{2,32} = 0,6$ ,  $P = 0,55$ ). En plus, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, aucune différence significative ( $F_{2,31} = 2,1$ ,  $P = 0,14$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

### **2.3 Radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA sont présentées au tableau II. L'analyse de variance démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre les animaux témoins et dénervés ( $F_{1,24} = 2,128$ ,  $P = 0,158$ ). En plus, il n'y a pas, chez l'ensemble des rats, une différence significative entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine ( $F_{2,23} = 2,13$ ,  $P = 0,16$ ). Par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et le salin, aucune différence significative ( $F_{2,23} = 1,22$ ,  $P = 0,31$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

## **3 Radioliation des ligands au noyau accumbens (NAC)**

### **3.1 Radioliation du [<sup>3</sup>H]SCH23390**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> sont présentées dans le tableau III. L'analyse de variance démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre les animaux témoins et dénervés ( $F_{1,31} = 2,12$ ,  $P = 0,155$ ). Par contre, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, une différence significative ( $F_{2,30}$ ,  $P < 0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la

clozapine. Il est intéressant de voir que la méthode de Student-Newman-Keuls a démontré que chez les rats traités avec de l'halopéridol, la dénervation néonatale a entraîné, en comparaison avec les témoins, une diminution de la radioliation des récepteurs D<sub>1</sub> (q= 23,673); Et aucun changement est observé chez les rats traités avec la saline ou la clozapine. En plus, une différence significative ( $F_{2,31} = 4,982$ ,  $P < 0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine. Chez l'ensemble des rats la clozapine a montré une perte de la radioliation aux récepteurs D<sub>1</sub> par rapport à la saline (q= 34,457) mais aucun changement par rapport à l'halopéridol.

La série de rats traités avec la 6-OHDA a montré que l'halopéridol (q= 23,68) et la clozapine (q= 34,52) diminuent la densité des récepteurs D<sub>1</sub> par rapport à la saline.

### **3.2 Radioliation de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2**

Les valeurs des moyennes de la radioliation [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> sont présentées dans le tableau III. L'analyse de variance a démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les rats témoins et les rats dénervés ( $F_{1,32} = 0,063$ ,  $P = 0,803$ ). Par contre, par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, une différence significative ( $F_{2,31} = 5,539$ ,  $P < 0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine. La méthode de Student-Newman-Keuls a démontré que chez les rats traités avec l'halopéridol, la dénervation néonatale avec la 6-OHDA, a entraîné par rapport aux témoins une diminution significative de la radioliation des récepteurs D<sub>2</sub> (q= 23,052); Et aucun changement est observé chez les rats traités avec le salin ou la clozapine. En plus, Chez l'ensemble des rats, il n'y a pas une différence significative entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine ( $F_{2,31} = 0,57$ ,  $P = 0,57$ ).

Dans la série de rats témoins, l'halopéridol augmente par rapport à la saline, significativement la densité des récepteurs D<sub>2</sub> ( $q= 33,708$ ). Dans la série de rats traités néonatalement avec la 6-OHDA il n'y a pas de changement significatif de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> observé entre les différents traitements avec le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

### **3.3 Radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA sont présentées dans le tableau III. L'analyse de variance a démontré qu'il n'y a pas de différence entre les animaux témoins et dénervés ( $F_{1,24}= 1,447$ ,  $P= 0,241$ ). En plus, chez l'ensemble des rats, aucune différence significative est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine ( $F_{2,23}= 1,523$ ,  $P= 0,238$ ). Par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et salin, aucune différence significative ( $F_{2,23}= 2,99$ ,  $P= 0,06$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

## **4 Radioliation des ligands à la substance noire (SN)**

### **4.1 Radioliation du [<sup>3</sup>H]SCH23390**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> sont présentées dans le tableau IV. L'analyse de variance a démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les animaux témoins et dénervés ( $F_{1,31}= 0,217$ ,  $P= 0,644$ ). En plus, il n'y a pas de différence significative entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine ( $F_{2,30}= 0,866$ ,  $P= 0,431$ ). Par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et le salin, aucune différence significative ( $F_{2,30}= 0,092$ ,  $P= 0,91$ ) est observée entre le

salin, l'halopéridol ou la clozapine.

#### **4.2 Radioliation de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> sont présentées au tableau IV. L'analyse de variance a démontré qu'il y a une différence significative ( $F_{1,32} = 16,126$ ,  $P < 0,05$ ) entre les animaux témoins et dénervés. Les rats dénervés montrent globalement une radioliation inférieure à celle des rats témoins ( $q = 25,679$ ). Par contre, chez l'ensemble des rats, il n'y a pas de différence significative entre le traitement salin, halopéridol ou clozapine ( $F_{2,31} = 0,517$ ,  $P = 0,601$ ). Par l'intermédiaire des traitements néonataux avec la 6-OHDA et le salin, aucune différence significative ( $F_{2,31} = 0,124$ ,  $P = 0,88$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

La méthode de Student-Newman-Keuls a démontré que chez les rats traités par de la saline ( $q = 23,840$ ), de l'halopéridol ( $q = 22,901$ ) et la clozapine ( $q = 23,148$ ), la dénervation néonatale a entraîné, par rapport aux témoins, une diminution de la radioliation des récepteurs D<sub>2</sub>.

#### **4.3 Radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801**

Les valeurs des moyennes de la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA sont présentées dans le tableau IV. L'analyse de variance a démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les rats témoins et dénervés ( $F_{1,21} = 2,77$ ,  $P = 0,11$ ). Chez l'ensemble des rats, il n'y a pas une différence significative ( $F_{2,20} = 0,73$ ,  $P = 0,49$ ) observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine. Par contre, par l'intermédiaire des

traitements néonataux avec la 6-OHDA et le salin, une différence significative ( $F_{2,20}=4,52$ ,  $P<0,05$ ) est observée entre le salin, l'halopéridol ou la clozapine.

Il est intéressant de voir que la méthode de Student-Newman-Keuls a démontré que chez les rats traités avec de la clozapine, la dénervation néonatale a entraîné par rapport aux témoins, une diminution de la radioliasion des récepteurs NMDA ( $q=22,971$ ).

Dans la série de rats témoins, la clozapine a augmenté la densité des récepteurs NMDA par rapport à l'halopéridol ( $q=0,023$ ); Mais dans la série de rats traités néonatalement avec la 6-OHDA, les différents traitements n'ont montré aucun changement significatif.

**Tableau I : Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le caudé-putamen rostral**

RCPU		Saline	Halopéridol	Clozapine
D1	Témoins	575 ± 43 (n = 8)	691 ± 40,2 (n = 8)	564 ± 50,9 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	525 ± 46,5 (n = 5)	515 ± 46,5 (n = 7)	372 ± 50,9 (n = 5)
D2	Témoins	476 ± 49,2 (n = 8)	617 ± 49,2 (n = 8)	476 ± 62,2 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	554 ± 56,8 (n = 5)	418 ± 56,8 (n = 7)	394 ± 62,2 (n = 5)
NMDA	Témoins	465 ± 59,9 (n = 8)	304 ± 47,9 (n = 8)	436 ± 18,3 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	372 ± 44,7 (n = 5)	339 ± 63,8 (n = 7)	336 ± 38,6 (n = 5)

Les valeurs des moyennes ± erreur type sont exprimées en fmol/mg.protèine et représentent la densité de la radiolisation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub>, [3H]YM09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> et [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA dans le caudé-putamen rostral de n rats témoins et dénervés.

**Tableau II : Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le caudé-putamen caudal**

CCPU		saline	halopéridol	clozapine
D1	Témoins	520 ± 43,2 (n = 8)	570 ± 40,4 (n = 8)	475 ± 51,1 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	491 ± 46,6 (n = 5)	501 ± 46,6 (n = 7)	302 ± 51,1 (n = 5)
D2	Témoins	471 ± 41,4 (n = 8)	578 ± 41,4 (n = 8)	463 ± 52,4 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	442 ± 47,8 (n = 5)	369 ± 47,8 (n = 7)	378 ± 52,4 (n = 5)
NMDA	Témoins	460 ± 70 (n = 8)	330 ± 52,8 (n = 8)	468 ± 56,3 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	432 ± 61,5 (n = 5)	326 ± 44,5 (n = 7)	306 ± 35,2 (n = 5)

Les valeurs des moyennes ± erreur type sont exprimées en fmol/mg.protèine et représentent la densité de la radiolisation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub>, [3H]YM09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> et [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA dans le caudé-putamen caudale de n rats témoins et dénervés.

**Tableau III : Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le noyau accumbens**

NAC		Saline	Halopéridol	Clozapine
D1	Témoins	581 ± 48,5 (n = 8)	642 ± 45,4 (n = 8)	489 ± 57,4 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	656 ± 52,4 (n = 5)	462 ± 52,4 (n = 7)	407 ± 57,4 (n = 5)
D2	Témoins	317,6 ± 36,5 (n = 8)	453,1 ± 36,5 (n = 8)	348 ± 46,2 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	459,8 ± 42,2 (n = 5)	332,7 ± 42,2 (n = 7)	352 ± 46,2 (n = 5)
NMDA	Témoins	455 ± 49,8 (n = 8)	307 ± 43,5 (n = 8)	510 ± 35 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	396 ± 48,6 (n = 5)	386 ± 87,7 (n = 7)	337 ± 18,4 (n = 5)

Les valeurs des moyennes ± erreur type sont exprimées en fmol/mg.protèine et représentent la densité de la radiolisation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub>, [3H]YM09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> et [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA dans le noyau accumbens de n rats témoins et dénervés.

**Tableau IV : Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans la substance noire**

SN		Saline	Halopéridol	Clozapine
D1	Témoins	286 ± 47,7 (n = 8)	367 ± 44,6 (n = 8)	342 ± 56,5 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	331 ± 51,6 (n = 5)	379 ± 51,6 (n = 7)	345 ± 56,5 (n = 5)
D2	Témoins	90,4 ± 9,9 (n = 8)	96 ± 9,9 (n = 8)	97 ± 12,5 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	49,3 ± 11,4 (n = 5)	65 ± 11,4 (n = 7)	57 ± 12,5 (n = 5)
NMDA	Témoins	77 ± 5,2 (n = 8)	66 ± 7,3 (n = 8)	107 ± 11,5 (n = 5)
	Traitement 6-OHDA	76,8 ± 13,5 (n = 5)	73 ± 5,6 (n = 7)	56,8 ± 14,4 (n = 5)

Les valeurs des moyennes ± erreur type sont exprimées en fmol/mg.protèine et représentent la densité de la radiolisation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub>, [3H]YM09151-2 aux récepteurs D<sub>2</sub> et [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA dans la substance noire de n rats témoins et dénervés.



**Figure 6: Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques dans le RCPU.**

**6A: Récepteur D<sub>1</sub>**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Chez l'ensemble de rats, le traitement avec la clozapine a montré, en comparaison avec l'halopéridol, une différence significative ( $\alpha$ :  $P < 0,05$ ).

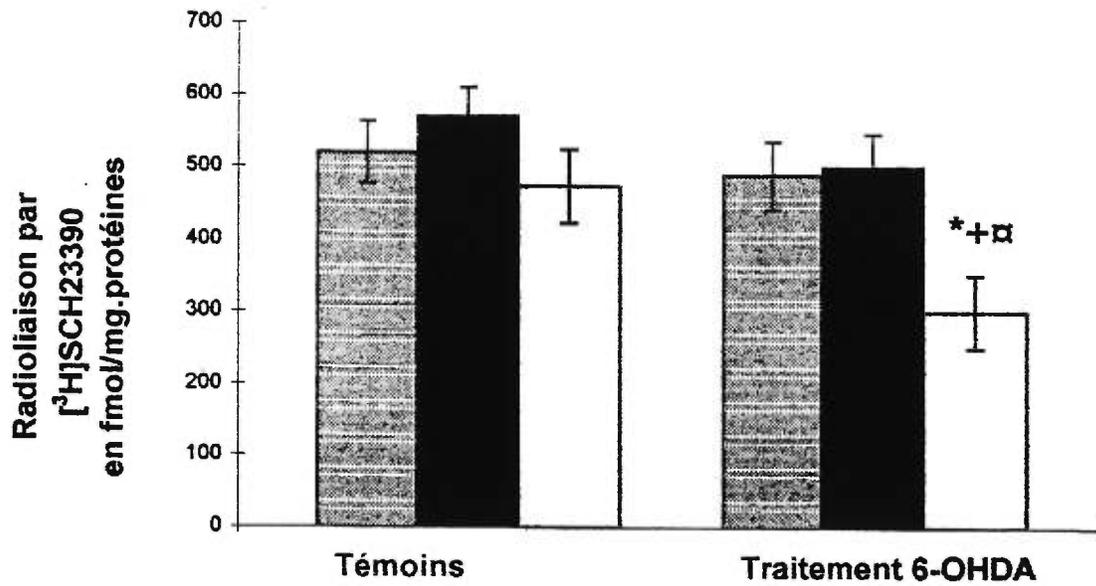
Le traitement 6-OHDA a montré par rapport aux témoins, une différence significative chez les rats traités avec de l'halopéridol ou de la clozapine (\*:  $P < 0,05$ ).

**6B: Récepteur D<sub>2</sub>**

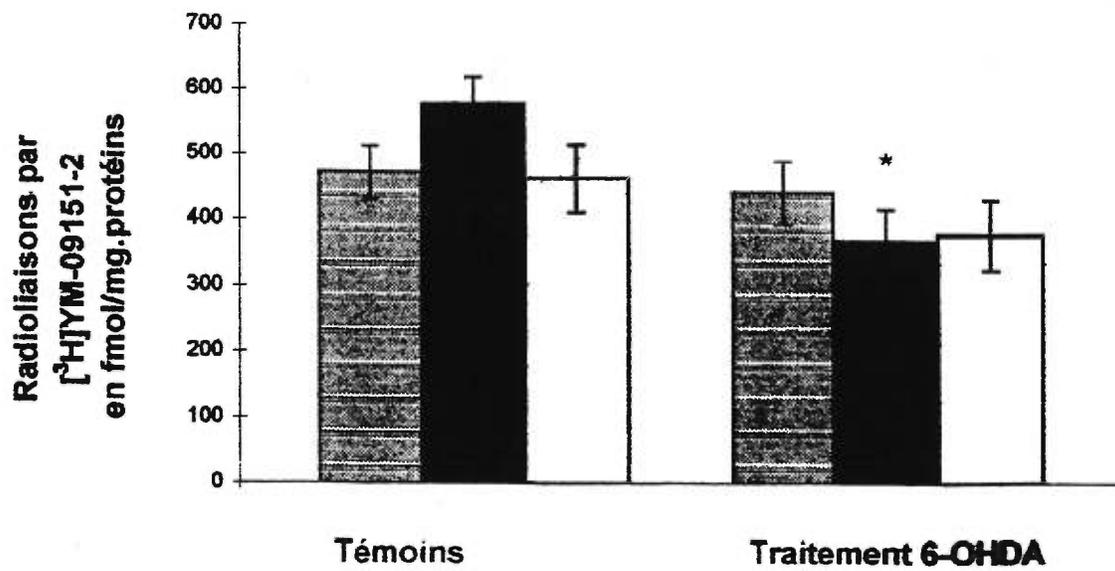
Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Chez les rats traités avec l'halopéridol, la dénervation par 6-OHDA a montré par rapport aux témoins une différence significative (\*:  $P < 0,05$ ).

7A



7B



7A et 7B

■ Saline

■ Halopéridol (1mg/kg, s.c.)

□ Clozapine (15mg/kg, s.c.)

**Figure 7:** Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques dans le CCPU.

**7A: Récepteur D<sub>1</sub>**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

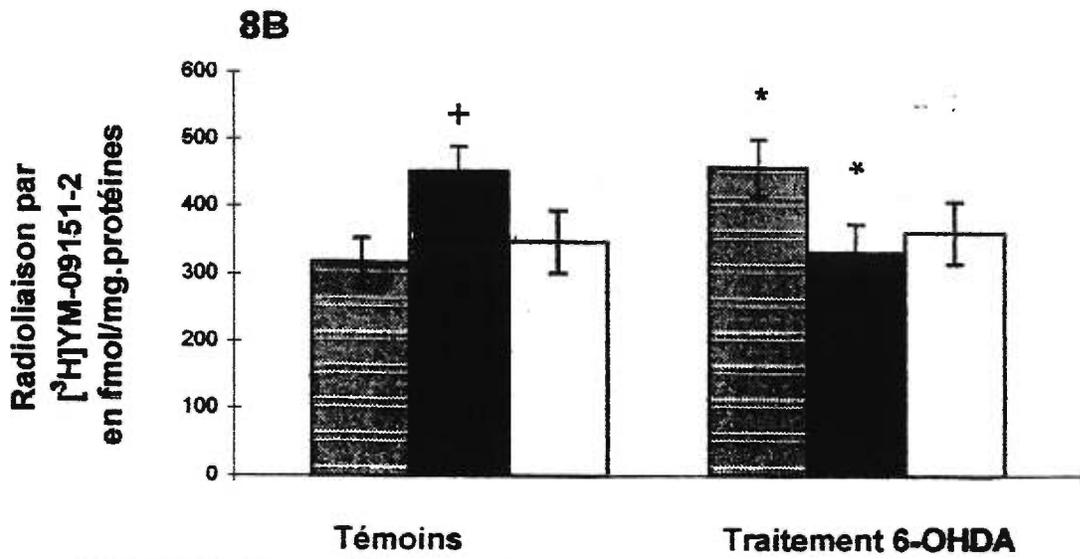
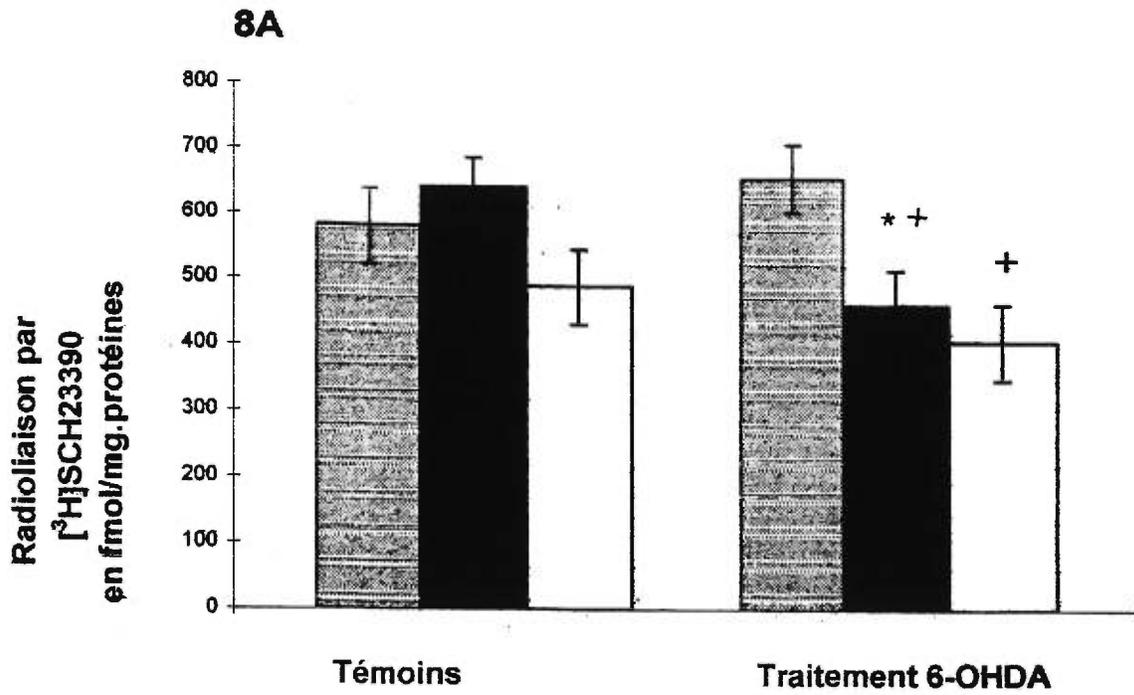
Le traitement avec la 6-OHDA a montré par rapport aux témoins, une différence significative chez les rats traités avec la clozapine (\*:  $P < 0,05$ ).

Chez les rats traités avec la 6-OHDA, la clozapine a montré une différence par rapport à la saline (+:  $P < 0,05$ ); et une différence est observé entre l'halopéridol et la clozapine ( $\alpha$ :  $P < 0,05$ ).

**7B: Récepteurs D<sub>2</sub>**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Le traitement avec la 6-OHDA a montré, par rapport aux témoins, une différence significative chez les rats traités avec de l'halopéridol (\*:  $P < 0,05$ ).



8A et 8B

■ Saline

■ Halopéridol (1mg/kg, s.c.)

□ Clozapine (15mg/kg, s.c.)

**Figure 8:** Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs dopaminergiques dans le NAC.

### **3A: Récepteurs D<sub>1</sub>**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Chez l'ensemble des rats, le traitement avec la clozapine a montré par rapport à la saline une différence significative (+:  $P < 0,05$ ). Chez les rats traités avec l'halopéridol, la dénervation avec la 6-OHDA a montré, par rapport aux témoins, une différence significative (\*:  $P < 0,05$ ).

Chez le groupe de rats traités avec la 6-OHDA, la comparaison entre la clozapine et la saline a montré une différence significative (+:  $P < 0,05$ ) et une différence entre saline et halopéridol (+:  $P < 0,05$ ).

### **3B: Récepteurs D<sub>2</sub>**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Chez les rats traités avec la saline, le traitement avec la 6-OHDA a montré, par rapport aux témoins une différence significative (\*:  $P < 0,05$ ), et a montré une différence chez les rats traités avec de l'halopéridol (\*:  $P < 0,05$ ).

Chez le groupe de rats témoins, l'halopéridol a montré par rapport à la saline une différence significative (+:  $P < 0,05$ ).



**Figure 9:** Effets des neuroleptiques sur la densité des récepteurs D<sub>2</sub> et NMDA dans la substance noire

#### **9A: Récepteurs D<sub>2</sub>**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Le traitement avec la 6-OHDA a montré par rapport aux témoins, une différence significative chez les rats traités soit avec la saline, soit avec l'halopéridol ou soit avec la clozapine (\*:  $P < 0,05$ ).

#### **9B: Récepteur NMDA**

Les moyennes  $\pm$  erreur type en fmol/mg de protéine sont observés après l'analyse de variance à deux facteurs.

Chez les rats traités avec de la clozapine, le traitement avec la 6-OHDA a montré par rapport aux témoins une différence significative (\*:  $P < 0,05$ ).

Chez les rats témoins, la clozapine a montré par rapport à l'halopéridol une différence significative ( $\alpha$ :  $P < 0,05$ ).

## **Discussion**

### **1 Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le néostriatum**

#### **1.1 Rats témoins**

##### **1.1.1 Traitement halopéridol**

Les antipsychotiques sont fréquemment utilisés dans le traitement de la schizophrénie. Il a été rapporté qu'ils sont efficaces sur les symptômes positifs de la schizophrénie (Baldessarini et Tarsy, 1980; Klein et Davis, 1969). L'efficacité clinique est corrélée avec l'affinité des antipsychotiques sur les récepteurs D<sub>2</sub> et non-D<sub>1</sub> (Seeman, 1980, 1989a, 1989b). Cliniquement les neuroleptiques qui bloquent sélectivement les récepteurs D<sub>1</sub> ne sont pas efficaces (Seeman, 1988). Par contre, il a été rapporté qu'il existe une interaction entre les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> et qui potentialisent de manière synergique l'activité des neurones dopaminergiques dans les différentes régions du cerveau (Carlsson, 1987; Hu et Wang, 1988; Weick et Walters, 1987; White, 1986).

Selon notre étude, le traitement chronique avec l'halopéridol n'a pas montré un changement de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum. Des résultats précédents peuvent appuyer la présente étude et ils ont démontré qu'un traitement avec 1 mg, 1,3 mg ou 1,5 mg / kg / jour d'halopéridol, par voie intrapéritonéale, pendant 21 ou 28 jours, n'altère pas la densité de la famille des récepteurs D<sub>1</sub> (Huang et coll., 1997; Marin et Chase, 1993 ; O'Dell et coll., 1990 ; Tarazi et coll., 1997). Des études récentes et contradictoires, ont démontré qu'il y a une perte de la radioliation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> dans le caudé-putamen des rats qui ont reçu un traitement chronique avec de l'halopéridol. Dans cette expérience, les rats ont reçu une injection

intramusculaire toutes les 3 semaines de 30 mg/kg d'halopéridol pendant 21 semaines (7 injections) (Sasaki et coll., 1998). La divergence de ces résultats est probablement liée à la durée du traitement. En effet, il a été rapporté que le traitement à long terme (5 à 8 mois) avec l'halopéridol peut entraîner des effets neurotoxiques et par conséquent une perte des récepteurs  $D_1$  peut être observé (Ablordeppey et Borne, 1993).

La régulation à la hausse des récepteurs  $D_2$  dans le striatum avec l'halopéridol a été trouvée dans plusieurs travaux expérimentaux antérieurs (Huang et coll., 1997; O'Dell et coll., 1990; Savasta et coll., 1988; Wilmot et Szczepanik, 1989). Il a été observé dans le néostriatum rostral et caudal du rat témoin, un gradient de concentration des récepteurs  $D_2$  qui s'étend du médial vers le latéral (Radja et coll., 1993, Savasta et coll., 1987). Des travaux ont montré que le traitement avec l'halopéridol entraîne une augmentation des récepteurs  $D_2$  dans les quadrants ventrolatéral et dorsolatéral du néostriatum rostral du rat (Savasta et coll., 1988; Wilmot et Szczepanik, 1989). En plus, d'autres auteurs ont observés que le traitement chronique avec l'halopéridol entraîne une augmentation de 35 à 49% dans l'ensemble des quadrants du néostriatum rostral (O'Dell et coll., 1990; Huang et coll., 1997). Cette augmentation de 40% est très proche de notre résultat qui a montré une augmentation de 30% des récepteurs  $D_2$  mais statistiquement elle n'est pas significative. L'utilisation d'un test d'ANOVA à deux facteurs a diminué la probabilité de trouver une augmentation significative car nous avons utilisé dans ce test, plusieurs paramètres, ce qui a augmenté la marge d'erreur. D'autres études ont montré qu'un traitement avec 1,4 mg/kg/jour d'halopéridol, par voie parentérale, pendant 12 mois, augmente la densité de la liaison spécifique de [ $^3$ H] spipéronne et accroît les mouvements stéréotypés induits par l'administration de l'apomorphine (Jenner et

Marsden, 1987). Ces résultats suggèrent que les neuroleptiques typiques produisent une hypersensibilité des récepteurs à dopamine et provoquent de la dyskinésie tardive. De plus, il a été rapporté antérieurement, que l'administration chronique d'un antipsychotique classique comme l'halopéridol induit des effets secondaires extrapyramidaux désagréables de type parkinsonien parce qu'il bloque les récepteurs D<sub>2</sub> dans le système dopaminergique nigro-striatale (Baldessarini, 1979; Klawans et coll., 1980).

Le système extrapyramidal joue un rôle dans le contrôle de la synchronisation des mouvements et il est constitué principalement des noyaux gris centraux et du noyau sous thalamique. Le cortex moteur envoie, des efférences glutamatergiques excitatrices au niveau du striatum. Ces efférences innervent les neurones strionigrés GABAergiques de la voie directe et indirecte. La transmission neuronale dans la voie directe est médiée principalement par les récepteurs D<sub>1</sub>, et elle est de nature excitatrice. La transmission neuronale dans la voie indirecte est médiée principalement par l'activation des récepteurs D<sub>2</sub> et elle est de nature inhibitrice (Gerfen et coll., 1990). Pour qu'il y ait une réponse motrice efficace, les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> doivent être simultanément stimulés (Braun et Chase, 1986; Arnt et coll., 1987; Starr, 1987).

En plus, les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> sont chacun co-localisés avec les récepteurs NMDA (Tallaksen-Greene et coll., 1992). Il a été rapporté que le glutamate est impliqué dans la pathophysiologie de la schizophrénie et on peut avoir de la dyskinésie tardive par l'effet excitotoxique du glutamate sur les afférences moteurs du striatum (Gunne et Andren, 1993). A date, il nous a été suggéré qu'in vivo et in vitro, il existe une régulation entre

les deux systèmes à dopamine et à glutamate. En effet, il a été démontré que l'application du glutamate sur les coupes striatales, stimule la libération de la dopamine (Bouyer et coll., 1984; DeBellerocche et Bradford, 1980; Giorguieff et coll., 1977; Jhamandas et Marien, 1987; Lonart et Zigmond, 1991; Mount et coll., 1989). En plus, des expériences *in vivo* utilisant la microdialyse, ont démontré qu'une infusion locale de glutamate dans le striatum stimule la libération de la dopamine (Impérato et coll., 1990; Moghaddam et Bunney, 1990; Youngren et coll., 1993).

Une injection systémique d'un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA chez l'animal, comme la phencyclidine ou le MK801 entraîne une hyperactivité locomotrice et des mouvements stéréotypés qui ressemblent aux effets induits par l'administration des drogues qui augmentent la neurotransmission dopaminergique (Schmidt et coll., 1992). Les effets locomoteurs induits par les antagonistes des récepteurs NMDA peuvent être atténués par les drogues qui bloquent les récepteurs à dopamine (Dall'Ollio et coll., 1992; Ouagazzal et coll., 1993; Gattaz et coll., 1994; Martin et coll., 1994). Selon ces études, les effets des drogues sur le système glutamatergique sont liés à un mécanisme dépendant du système dopaminergique.

L'activation des récepteurs à dopamine D<sub>2</sub> réduit la relâche du glutamate dans le striatum (Mitchel et Doggett, 1980). En plus, l'usage chronique de l'halopéridol bloque les récepteurs D<sub>2</sub>. Cet effet antagoniste entraîne une hypersensibilité de ces récepteurs et une hyposensibilité des récepteurs glutamatergiques du type NMDA et non-NMDA (Ossowska, 1995). Ces changements compensatoires dans le striatum jouent en partie, un rôle dans la dyskinésie tardive.

Dans notre étude, l'halopéridol n'a pas montré un changement de la densité des récepteurs NMDA. Des travaux antérieurs contredisent nos résultats et ils ont trouvé une diminution de la radiolisation [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA dans le néostriatum après un traitement chronique avec l'halopéridol (Hamid et coll., 1998; McCoy et Richfield, 1996). Par contre les effets de l'halopéridol sont différents d'une région à une autre. Il a été démontré qu'un traitement chronique avec 1 mg/kg/jour pendant 21 jours, augmente de 10 à 20% les récepteurs NMDA dans le cortex pariétal et ne provoque aucun changement dans l'hippocampe et le thalamus (Ulas et coll., 1993). L'action de l'halopéridol dépend probablement de la distribution topographique des récepteurs NMDA. Les récepteurs D<sub>2</sub> sont situés sur les neurones GABAergiques de la voie striatopallidale (Gerfen, 1992). En effet, des études ont montré que le blocage prolongé des récepteurs à dopamine par l'halopéridol, entraîne une augmentation, par l'intermédiaire de la boucle striato-pallido-nigro-thalamo-cortico-striatale, de la neurotransmission glutamatergique (Carlsson et Carlsson, 1990). D'autres études suggèrent que l'halopéridol augmente la concentration et la libération du glutamate dans le striatum (Moghaddan et Bunney, 1993; See et Chapman, 1994) et entraîne aussi des changements de la densité glutamatergique postsynaptique (Meshul et coll., 1994). Il est possible que l'action de l'halopéridol dépend de l'interaction entre le système à dopamine et à glutamate.

Le récepteur NMDA est formé par la combinaison des sous-unités NR1 (8 isoformes: NR1a-h) et NR2 (4 isoformes: NR2A-D) (Ishii et coll., 1993; Meguro et coll., 1992; Monyer et coll., 1992; Hollmann et coll., 1993; Sugihara et coll., 1992). L'halopéridol

régule la sous unité NMDAR1 (Albin et coll., 1989); et il a été aussi démontré par la méthode d'hybridation *in situ*, une augmentation des ARN<sub>s</sub>m des sous unités NMDAR1 et NMDAR2 dans le néostriatum (Riva et coll., 1997). Comme il existe plusieurs sous unités du récepteur NMDA, il est possible que l'halopéridol suscite une réorganisation du récepteur NMDA qui n'a pas été mis en évidence par la radiolisation [<sup>3</sup>H]MK801.

En effet l'halopéridol est un agoniste partiel pour le récepteur NMDA car il interagit avec le site strychnine-insensible à la glycine associé au récepteur NMDA (Banerjee et coll., 1995; Fletcher et Donald, 1993); il est de même que l'antagonisme de l'halopéridol aux récepteurs D<sub>2</sub>, induit la régulation de la liaison du récepteur NMDA soit directement par une activation du canal du complexe récepteur NMDA ou indirectement par l'activation du système dopaminergique. Les différents effets de l'halopéridol sur les récepteurs NMDA dépendent de la localisation anatomique et peut être la présence des sous types de récepteurs NMDA et leurs modèles dans l'interaction entre le système à dopamine et à glutamate.

### **1.1.2 Traitement clozapine**

Les neuroleptiques classiques ont un effet opposé sur les mouvements stéréotypés induits par l'administration de l'apomorphine ou l'amphétamine, et ils suppriment le retrait conditionnel de l'animal. Il a été rapporté que le neuroleptique atypique, la clozapine a très peu ou pas d'effet dans ce genre de tests (Blackburn et Philips, 1989; Ljungberg et Ungerstedt, 1978; Robertson et MacDonald, 1984). Par exemple, tant que a clozapine a un effet opposé sur l'augmentatiion du comportement locomoteur induit par l'administration de l'amphétamine à l'animal, il se produit alors une augmentation

des mouvements stéréotypés induits par l'amphétamine (Robertson et MacDonald, 1984). Les expériences ont montré que l'action des neuroleptiques atypiques est spécifique pour certaines régions du cerveau; ils agissent préférentiellement au niveau du système mésostriatale et au niveau des projections dopaminergiques mésolimbiques (White et Wang, 1983; Lane et coll., 1988).

Les études de liaison in vivo suggèrent que les antipsychotiques atypiques comme la clozapine, aient une action critique de bloquer les récepteurs D<sub>1</sub> (Andersen et Braestrup, 1986; Deutch et coll., 1991). Le traitement chronique avec la clozapine entraîne une régulation à la hausse de ces sites dans le caudé-putamen (O'Dell et coll., 1990; Huang et coll., 1997). Cette régulation à la hausse est comparable à celle observé après l'administration chronique d'un antagoniste sélective au récepteur D<sub>1</sub>, le SCH23390 (Hess et coll., 1986; Savasta et coll., 1988; McGonigle et coll., 1989). On suggère que l'antagonisme au récepteur D<sub>1</sub> joue un rôle dans la caractéristique atypique de cette drogue (Altar et coll., 1988; Huang et coll., 1997; Imperato et Angelucci, 1989).

In vivo, la clozapine se lie aux récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> avec presque la même affinité (Andersen, 1988; Farde et coll., 1988). Il est possible que l'occupation d'une proportion des récepteurs D<sub>1</sub> requière la régulation des récepteurs D<sub>2</sub> (Andersen et Braestrup, 1986) car il existe peut être une interaction entre les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Une autre explication est que durant le traitement chronique avec la clozapine, le blocage des récepteurs D<sub>1</sub> est supérieur à D<sub>2</sub>.

Contrairement à nos résultats, le traitement avec 20 ou 30 mg/kg/jour de clozapine, en

intrapéritoniale, pendant 21 jours, augmente la radioliasion des récepteurs D<sub>1</sub> (Huang et coll., 1997; O'Dell, coll., 1990), mais on a trouvé comme certains auteurs que le traitement chronique avec 15 ou 25 mg/kg/jour par voie parentérale, pendant 28 jours ou 8 mois, n'altère pas la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum chez le rat sain (Florijn et coll., 1997; See et coll., 1990; Tarazi et coll., 1997). Il est possible que ces différents résultats sont liés aux dosages de la clozapine, le mode d'administration ainsi que la durée du traitement. Il est possible aussi que nos résultats sont liés à la concentration du ligand [<sup>3</sup>H]SCH23390 qui n'a pas été saturable dans la radioautographie. La dose choisie de ce ligand, est basée sur des études qui ont montré qu'une dose de 0,5 nM entraîne une saturation dans les homogénéates du néostriatum, avec un K<sub>d</sub> de 0,17 (Reader et coll., 1988). Dans la radioautographie, nous avons utilisé une concentration de ligand qui correspond à un K<sub>d</sub> entre 10 et 20 (reader et Strazielle, 1999a).

Plusieurs auteurs nous suggèrent que les symptômes extrapyramidaux liés aux neuroleptiques soient le résultat du blocage des récepteurs D<sub>2</sub> (Seeman et coll., 1976; Meltzer et Fang, 1976). Farde et ses collaborateurs (Farde et coll., 1992) ont rapporté que l'augmentation de la liaison de <sup>11</sup>C-raclopride au site D<sub>2</sub> chez le patient schizophrène, traité avec les neuroleptiques, est corrélée avec les symptômes extrapyramidaux. La clozapine produit peu ou pas d'effet extrapyramidal parce que certains travaux expérimentaux lui ont attribué une faiblesse dans l'occupation d'un nombre suffisant de récepteur D<sub>2</sub> dans le striatum (Farde et coll., 1992; Farde et coll., 1989).

Chez les rats témoins, la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 n'a pas montré de changement au niveau de la densité des récepteurs NMDA suite à un traitement chronique avec la clozapine. Des études récentes ont démontré que la clozapine a très peu ou pas d'effet sur les récepteurs NMDA (Giardino et coll., 1997) et sur les sous unités NMDAR1 (Fitzgerald et coll., 1995) dans le néostriatum. Il faut noter aussi qu'une diminution de la densité de la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 a été observée dans le caudé-putamen suite à un traitement chronique avec de la clozapine (Tarazi et coll., 1996). Il a été rapporté que l'activation des récepteurs NMDA avec les drogues antipsychotiques est dépendante de la dose administrée. Ainsi, l'administration d'une concentration de clozapine similaire à celle trouvée dans le liquide céphalo-rachidien entraîne une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA. Cependant, à de fortes concentrations, cette activité est diminuée (Lidsky et coll., 1993).

### **1.1.3 Traitements halopéridol et clozapine**

La comparaison des effets des deux traitements est statistiquement significative que dans le néostriatum caudal et seulement pour les récepteurs D<sub>1</sub>. Chez l'ensemble des rats, le traitement avec la clozapine a montré, par rapport à l'halopéridol, une perte de 17% de la radioliation [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub>. Ceci peut vouloir dire que la clozapine est plus efficace dans la liaison des récepteurs D<sub>1</sub> que l'halopéridol.

## **1.2 Rats traités avec la 6-OHDA**

### **1.2.1 Traitement 6-OHDA**

Selon notre étude, la dénervation néonatale n'a pas montré par rapport au salin, un changement de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum (voir figure 6A, 7A).

Cette augmentation statistiquement n'est pas significative. Des résultats contradictoires ont été rapportés pour les récepteurs D<sub>1</sub>. Plusieurs travaux ont montré une diminution des récepteurs D<sub>1</sub> (Dewar et coll., 1990; Dewar et coll., 1997; Joyce, 1991; Qin et coll., 1994; Radja et coll., 1993). Les essais de liaison du radioligand [<sup>3</sup>H]SCH23390 dans les membranes homogénéisées du striatum du rat adulte dénervé à la naissance avec la 6-OHDA, a montré une diminution des récepteurs D<sub>1</sub> (Dewar et coll., 1990, 1997, Radja et coll., 1993). Dans ces expériences, les rats adultes ont reçu néonatalement, par voie cérébroventriculaire, une injection bilatérale de 50 µg ou 100 µg de base de la neurotoxine 6-OHDA. Cependant, d'autres études ont montré une augmentation de la liaison de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> dans les tissus homogénéisés du striatum (Broaddus et Bennett, 1990). Dans cette expérience, les rats adultes avaient reçu néonatalement une injection bilatérale, par voie intrastriatal, de 20 µg de base de la 6-OHDA et ont été sacrifiés par décapitation. Il est probable que ces différentes observations soient liées au degré de la dénervation avec le traitement 6-OHDA.

Certaines divergences de résultats, concernant les effets de la dénervation sur la dopamine et l'activation du récepteur D<sub>1</sub> ainsi que la production de l'AMPc dans le néostriatum du rat, ont été également trouvées dans des études biochimiques. Il a été observé suite à une lésion dopaminergique néonatale, une augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase sans aucun changement de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> (Luthman et coll., 1990). En effet, des études ont démontré que le récepteur D<sub>1</sub> se couple à l'adénylate cyclase qui va stimuler la production de l'AMPc. Ce second messenger va activer la PKA qui est responsable de la phosphorylation de la protéine DARP-32. Cette dernière inhibe la phosphatase-1 qui a comme fonction de régulariser la réponse

physiologique en désensibilisant les protéines phosphorylées par la PKA. Donc, la DARP-32 retarde la dé-phosphorylation des protéines phosphorylées par la PKA et l'AMPc, ainsi elle prolonge les effets physiologiques de la dopamine (Hemmings et coll., 1987).

Par ailleurs, l'administration d'un agoniste aux récepteurs D<sub>1</sub> à un rat traité néonatalement avec la 6-OHDA entraîne une hyperactivité locomotrice sans modifier la densité des récepteurs D<sub>1</sub> (Breese et coll., 1987; Criswell et coll., 1989). Ces résultats suggèrent que cette hyperactivité soit liée à une hypersensibilité des récepteurs D<sub>1</sub>. Ceci peut vouloir dire qu'il y a eu une augmentation du couplage des récepteurs avec leurs effecteurs et par conséquent une augmentation de la signalisation intracellulaire qui médie les effets de la dopamine.

Plusieurs travaux ont démontré par la liaison des ligands aux récepteurs D<sub>2</sub> comme le [<sup>3</sup>H]raclopride, une augmentation des récepteurs D<sub>2</sub> dans les membranes striatales homogénéisées du rat adulte dénervé néonatalement avec la 6-OHDA (Dewar et coll., 1990; 1997). Les études de radioautographie quantitative montrent également une augmentation de la liaison de [<sup>3</sup>H]raclopride à travers le néostriatum (Radja et coll., 1993; Reader et coll., 1995). Ces auteurs ont observé que cette augmentation est significative dans trois quadrants du néostriatum rostral (le dorsolatéral, le dorsomédial et le ventrolatéral) et dans la partie médiale et ventrale du néostriatum caudal. Dans notre étude nous avons trouvé une augmentation de 12% de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans le néostriatum rostral mais statistiquement elle n'est pas significative. Comme on a pris la totalité du striatum rostral ou caudal sans les sous diviser, nous n'avons pas

ou un résultat significatif.

En plus, selon nos résultats, le traitement avec la 6-OHDA n'a pas montré un changement de la densité des récepteurs NMDA dans le néostriatum. Ceci est en accord avec d'autres travaux qui ont démontré que le traitement avec la 6-OHDA ne change pas la densité des récepteurs NMDA striatale (Wüllner et coll., 1993).

## **2.2 Traitement halopéridol**

Les rats dénervés avec la 6-OHDA et traités avec les neuroleptiques ont montré par rapport aux témoins, une diminution de la densité de la radioliation [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> dans le RCPU et le CCPU (voir figure 6A et 7A). En plus ils ont montré par rapport aux témoins, une perte de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans le caudé-putamen caudal (voir figure 7B) mais pas dans le rostral (voir figure 6B). L'effet du traitement chronique avec l'halopéridol chez les rats dénervés est différent par rapport aux témoins. Les effets comportementaux et neurochimiques de l'halopéridol (antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub>) ont été examinés par Duncan et ses collaborateurs (Duncan et coll., 1987) chez le rat intact et lésé. Les rats adultes dénervés néonatalement avec la 6-OHDA et traités avec de l'halopéridol, n'ont pas montré, par rapport aux témoins et aux rats dénervés, une augmentation de la liaison de [<sup>3</sup>H]dipiperone. Ils ont aussi démontré que le rat témoin et le rat dénervé à l'âge adulte développent une profonde akinésie suite au traitement chronique avec l'halopéridol. Par contre, le rat adulte traité néonatalement avec la 6-OHDA et testé à l'âge adulte ne montre pas d'akinésie même à des doses élevées (2 mg/kg). Ces résultats suggèrent que la destruction néonatale des neurones à dopamine s'accompagne d'une

réorganisation du circuit neurale; et les rats résistent aux effets aigus ou chroniques du blocage des récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> (Duncan et coll., 1989). En effet, il a été rapporté que l'augmentation des récepteurs D<sub>2</sub> post synaptiques chez les rats adultes dénervés néonatalement avec la 6-OHDA, ne traduit pas nécessairement une augmentation des récepteurs fonctionnels et qui sont adéquatement activé dans la signalisation intracellulaire (Reader et coll., 1995).

En effet, Breese et ses collaborateurs (Breese et coll., 1987) ont démontré qu'une dénervation dopaminergique néonatale entraîne une hypersensibilité des récepteurs D<sub>2</sub> et des changements locomoteurs à l'âge adulte avec aucun changement de la densité des récepteurs D<sub>2</sub>. Par contre, chez le rat adulte, la dénervation dopaminergique entraîne une augmentation de la densité et de l'ARNm des récepteurs D<sub>2</sub> (Angulo et coll., 1991; Gerfen et coll., 1990; Neve et coll., 1991). Ces résultats suggèrent que les rats adultes exercent plus de contrôle sur la synthèse de leurs récepteurs et que l'augmentation de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> est médié par la perte de la dopamine. Ce qui suggère que le traitement avec de l'halopéridol, donne des réponses adaptées à l'âge de la destruction ou pas des neurones à dopamine.

Chez les rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA, le traitement avec l'halopéridol, n'a pas eu d'effet sur la densité des récepteurs NMDA. Nos résultats suggèrent que l'halopéridol n'a pas d'effet sur la densité des récepteurs NMDA dans le néostriatum des rats témoins et dénervés.

### 1.2.3 Traitement clozapine

A date, les études comportementales ont montré que la clozapine a un effet antagoniste au récepteurs D<sub>1</sub>. L'agoniste SKF38393 au récepteur D<sub>1</sub> cause chez le rat sain une augmentation de l'activité locomotrice (Molloy et Waddington, 1984; Wachtel et coll., 1992). L'administration répétée du SKF38390 à un rat dénervé à l'âge néonatal, entraîne une hyperactivité locomotrice sans modifier la densité des récepteurs D<sub>1</sub> (Breese et coll., 1987). Il a été rapporté que la clozapine bloque chez le rat sain et le rat traité avec la 6-OHDA cette hyperactivité locomotrice (Criswell et coll., 1989). Il a été aussi observé que la clozapine par son antagonisme au récepteur D<sub>1</sub> bloque les effets comportementaux produits par les agonistes du récepteur D<sub>1</sub> chez le rat adulte (Murray et Waddington, 1990). La clozapine régule les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> chez les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA et dans notre étude la diminution, est plus marquée pour les récepteurs D<sub>1</sub> que D<sub>2</sub>. On a trouvé chez les rats dénervé et traités aux neuroleptiques, par rapport aux témoins, une diminution des récepteurs D<sub>1</sub> dans le caudé-putamen rostral et caudal par contre, la diminution des récepteurs D<sub>2</sub> a été observée que dans le caudé-putamen caudal.

Chez les rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA, le traitement avec de la clozapine n'a pas montré par rapport aux témoins, un changement de la densité des récepteurs D<sub>2</sub>. A date, ces résultats suggèrent que les effets de la clozapine sur les récepteurs D<sub>1</sub> dépendent de l'état de l'innervation dopaminergique du striatum. Ainsi, la clozapine n'a peu ou pas d'influence sur la densité des récepteurs D<sub>2</sub> chez les rats lésés et contrôles.

Chez les rats traités avec la clozapine, la dénervation néonatale avec la 6-OHDA n'a pas montré un changement de la densité de la radioliation [<sup>3</sup>H]MK801 dans le néostriatum. Il a été rapporté que la destruction nigrostriatale complète et unilatérale avec la 6-OHDA ou le traitement avec 40 à 35 mg/kg/jour de clozapine, par voie parentérale, pendant 7 ou 25 jours, n'ont pas d'effet sur la densité de la sous unité NMDR1 striatale (Fitzgerald et coll., 1995).

#### **1.2.4 Traitements halopéridol et clozapine**

Dans le groupe de rats adultes traités néonatalement avec la 6-OHDA, le traitement avec la clozapine a montré par rapport à l'halopéridol, une diminution de 40% de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> dans le néostriatum caudal. La différence n'est pas significative entre ces deux traitements dans le néostriatum rostral. Cependant, ces deux drogues reflètent des différences dans leurs mécanismes d'actions qui sont plus prononcés chez les rats dénervés.

## **2 Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le noyau Accumbens**

### **2.1 Rats témoins**

#### **2.1.1 Traitement halopéridol**

Le système mésolimbique est impliqué dans les fonctions cognitives, la motivation, l'auto-stimulation et le renforcement de l'abus de substances psychoactives et dans les maladies neuropsychiatriques (Fibiger et Philips, 1986; Le Moal et Simon, 1991; Blackburn et coll., 1992). Meltzer et ses collaborateurs (Meltzer et coll., 1990) nous suggèrent que le site d'action des neuroleptiques, soit le système dopaminergique mésolimbique. Les efférences dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale (A10)

projetent vers le noyau accumbens et forme la majeure partie du système mésolimbique. Le noyau accumbens est riche en dopamine et est en relation avec le striatum.

Dans notre étude, les rats témoins traités avec l'halopéridol n'ont pas montré de changement significatif de la radioliation de [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> dans le noyau accumbens (voir figure 8A). En accord avec notre étude, la liaison avec <sup>3</sup>H]SCH23390 n'est pas affectée suite à un traitement de 21 jours ou plusieurs mois avec l'halopéridol (Hess et coll., 1988 ; Mackenzie et Zigmond, 1985 ; See et coll., 1989). En plus, les études d'hybridation *in situ* ont montré qu'il n'y a pas de changement de l'ARNm du récepteur D<sub>1</sub> dans le noyau accumbens (Fox et coll., 1994).

En accord avec nos résultats (voir figure 8B), Duncan et ses collaborateurs (Duncan et coll., 1987) ont trouvé que le traitement avec 1 mg/kg/jour d'halopéridol, pendant 15 jours, entraîne une augmentation des récepteurs D<sub>2</sub>. Par contre, il a été rapporté que cette régulation à la hausse dans le noyau accumbens du rat est transitoire, et que la densité des récepteurs D<sub>2</sub> n'est pas affectée après 3 à 9 mois de traitement avec 1,4 mg ou 1,6 mg/kg/jour d'halopéridol, par voie parentérale (Rupniak et coll., 1985). En plus, ils ont démontré que l'activité locomotrice spontanée diminue après un traitement de 1 à 3 mois. Après 20 mois de traitement, l'application focal de la dopamine (12,5 à 25 µg) dans le noyau accumbens cause une augmentation de l'activité locomotrice chez les rats contrôles et traités avec de l'halopéridol. Ces auteurs nous suggèrent que le blocage des récepteurs à dopamine par le traitement chronique avec l'halopéridol ne soit pas maintenu dans le système mésolimbique.

D'autres auteurs démontrent des résultats contradictoires à notre étude. Une diminution de la radioliation des récepteurs D<sub>2</sub> a été observée suite à un traitement avec 1 mg/kg/24 h/jour d'halopéridol, en intrapéritoniale, pendant 15 jours (Wilmot et Szczepanik, 1989). D'autres ont trouvé aucun changement chez les rats traités de manière chronique avec 1 mg/kg/jour d'halopéridol en une infusion continue, pendant 28 jours (See et coll., 1989). Cette divergence dans les résultats est liée probablement à la dose et la durée du traitement ainsi qu'à la voie d'administration.

La perte de la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 a été observée dans le noyau accumbens chez les rats traités avec 0,5 mg/kg/jour d'halopéridol en intrapéritoniale pendant 21 jours (McCoy et Richfield, 1996). D'autres ont trouvé des résultats similaires suite à un traitement avec 28,5 mg/kg en une seule injection intramusculaire toutes les 3 semaines pendant 9 semaines (Hamid et coll., 1998). Ces rats ont été sacrifiés pour étude que 6 mois après le retrait du traitement. Il faut noter que pendant la période de retrait du neuroleptique, l'animal peut récupérer le fonctionnement normal de ces récepteurs. Par contre, l'utilisation de très fortes doses d'halopéridol peut entraîner des effets neurotoxiques et par conséquent une diminution des récepteurs NMDA pourrait être observée. Dans notre étude, le traitement chronique avec de l'halopéridol n'a pas entraîné un changement de la densité de la radioliation [<sup>3</sup>H]MK801 du récepteur NMDA. Les différents résultats sont probablement liés à la dose administrée et à la méthode de travail.

### **1.2 Traitement clozapine**

Les rats traités d'une manière chronique avec de la clozapine et en comparaison avec le

salin ont montré une diminution des récepteurs D<sub>1</sub>. En accord avec nos résultats, Fuxe et ses collaborateurs (Fuxe et coll., 1989) ont trouvé qu'un traitement de 40 mg/kg avec de la clozapine, en intrapéritoniale, diminue les récepteurs D<sub>1</sub> dans le noyau accumbens. Ces résultats amplifient encore le rôle de la clozapine dans le blocage des récepteurs D<sub>1</sub>. Le profil atypique cette drogue est associé au blocage des récepteurs D<sub>1</sub>. On suggère qu'il en résulte une atténuation du blocage des récepteurs D<sub>2</sub> et par conséquent une réduction de l'hypersensibilité de ces sites (Saller et Salama, 1986).

Dans notre étude, la radioliation [<sup>3</sup>H]YM09151-2 n'a montré aucun changement de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens des rats traités avec de la clozapine. Nos résultats s'ajoutent à d'autres qui ont démontré que le traitement chronique avec 30 mg/kg/jour de clozapine, en intrapéritoniale, pendant 21 jours, ne change pas le nombre des récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens du rat (O'Dell et coll., 1990). Par contre, un traitement chronique avec 20 mg/kg/jour, par voie sous cutané pendant 14 jours, a montré une petite augmentation de l'ARNm des récepteurs D<sub>2</sub> dans cette région (Damask et coll., 1996). Ces différents résultats peuvent être liés à la dose et la voie d'administration ainsi qu'à la durée du traitement.

Il nous a été suggéré que la phencyclidine (PCP) l'antagoniste non compétitif du récepteur NMDA entraîne des symptômes psychotiques comparables à ceux observés chez le malade schizophrène (Domino, 1981). Le blocage des récepteurs NMDA par la PCP entraîne une activation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale (French et Ceci, 1990); et par voie de conséquence une augmentation de la concentration extracellulaire de la dopamine dans le noyau accumbens et le striatum

(Carboni et coll., 1989). Cette hyperactivité dopaminergique du système mésolimbique pourrait être la cause des symptômes positifs de la schizophrénie (Grace, 1991). Il a été rapporté que la clozapine peut contribuer à la diminution de ces symptômes en bloquant les récepteurs D<sub>2</sub> dans le système mésolimbique (Farde et coll., 1989; Meltzer et coll., 1990).

La clozapine a très peu ou pas d'effet sur les récepteurs NMDA (Giardino et coll., 1997) ou sur les sous unités NMDAR1 (Fitzgerald et coll., 1995) dans le noyau accumbens. Il est intéressant de constater que la clozapine cause une perte de l'ARNm des NMDR-2C dans cette région (Riva et coll., 1997). Ce résultat nous suggère qu'une certaine forme de NMDA puisse être affectée par le traitement avec la clozapine.

### **2.1.3 Traitements halopéridol et clozapine**

Selon notre étude, on n'a pas trouvé une différence significative entre ces deux traitements dans le noyau accumbens malgré que leurs mécanismes d'actions soient différentes.

## **2.2 Rats traités avec la 6-OHDA**

### **2.2.1 Traitement 6-OHDA**

Les cellules dopaminergiques de la substance noire pars compacta manifestent des différences par rapport à l'aire tegmentaire ventrale, dans la topographie, dans la biochimie et dans leurs susceptibilités dans les processus pathologiques. La concentration de la dopamine est régulé, en grande partie par l'enzyme tyrosine hydroxylase (HT) et par le système de recapture de la dopamine appelé DAT (ou

transporteur actif de la dopamine). Blanchard et ses collaborateurs (Blanchard et coll., 1994) ont étudié la distribution topographique de l'ARNm de DAT dans quatre régions arbitraires du mésencéphale par la méthode d'hybridation *in situ* et par l'immunoradioautographie. Ils ont quantifié la densité des grains dans chaque cellule. Ces grains correspondent à la densité de l'ARNm de DAT. Ils ont trouvé que les neurones de la région médiale et centrale de la substance noire expriment une densité de 93% d'ARNm de DAT par cellule; et la région latérale de la substance noire et de l'aire tegmentaire ventrale expriment une densité de 70%. Ces résultats montrent que les neurones à dopamine de la substance noire sont riches en transporteur actif de la dopamine (DAT) par rapport aux neurones de l'aire tegmentaire ventrale (Blanchard et coll., 1994); et ils sont plus susceptibles à la toxicité de 6-OHDA par rapport à ceux des neurones de l'ATV qui sont plus résistants (Blanchard et coll., 1994).

Chez les rats traités avec de la saline, la dénervation néonatale avec la 6-OHDA a entraîné par rapport aux témoins, une augmentation de 45% des récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens (voir figure 8B). La perte de la dopamine au niveau du noyau accumbens chez le rat traité néonatalement avec la 6-OHDA est moins importante que celle du striatum (Hitoshi, 1995). Donc il est possible que la régulation des récepteurs à dopamine n'est pas la même dans ces deux régions. Dans notre étude on n'a pas trouvé de changement significatif de la densité des récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le noyau accumbens chez les rats dénervés avec la 6-OHDA et traités avec les neuroleptiques par rapport aux rats témoins. Il n'est pas de même dans le caudé-putamen; une diminution significative des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> a été observée (voir figure 6A, 6B, 7A et 7B). En accord avec notre étude, cette lésion n'affecte pas les

récepteurs NMDA dans le noyau accumbens (Wüllner et coll., 1993). Plus tard, il n'a pas été observé un changement au niveau de la sous unité NMDAR1 suite à une lésion des projections nigrostriatales avec la 6-OHDA (Fitzgerald et coll., 1995).

### **2.2 Traitement halopéridol**

Chez les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA, l'halopéridol a montré par rapport aux témoins, une diminution de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Il a été suggéré que la diminution des récepteurs D<sub>1</sub> soit liée à une dénervation avec la 6-OHDA (Iwata et coll., 1996). Les rats qui ont subi à l'âge de trois jours une lésion avec la 6-OHDA et plus tard traités avec l'halopéridol, ont moins de capacité à augmenter les sites de liaison des récepteurs D<sub>2</sub>. En effet, il a été démontré que le traitement avec l'halopéridol entraîne une augmentation du B<sub>max</sub> et aucune altération du K<sub>d</sub> de la liaison de [<sup>3</sup>H]spiperone chez les rats contrôles et chez les rats lésés à l'âge adulte (Duncan et coll., 1987). Cependant, chez les rats adultes traités néonatalement avec la 6-OHDA, le traitement chronique avec l'halopéridol n'augmente pas, dans le noyau accumbens, la densité de la liaison [<sup>3</sup>H]spiperone aux récepteurs D<sub>2</sub> (Duncan et coll., 1987).

Comme chez le rat témoin, l'halopéridol n'a pas montré dans la présente étude un changement des récepteurs NMDA chez le rat lésé. Ce qui suggère que l'halopéridol ait très peu ou pas d'effet sur les récepteurs NMDA dans le néostriatum et le noyau accumbens chez les rats sains ou lésés.

### **2.3 Traitement clozapine**

Chez les rats dénervés, la clozapine a montré, par rapport aux témoins, une diminution

de 38% des récepteurs D<sub>1</sub> (voir figure 8A). A date, on suggère que chez les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA, les récepteurs à dopamine type D<sub>1</sub> sont régulés à la baisse suite au traitement chronique avec des neuroleptiques atypiques. Effectivement la clozapine a montré une diminution des récepteurs D<sub>1</sub> dans le noyau accumbens chez les rats témoins et dénervés. Ces résultats suggèrent que le traitement 6-OHDA qui n'a pas montré une diminution significative des récepteurs D<sub>1</sub>, associé à la clozapine, peut causer une dérégulation de ces récepteurs.

Plusieurs auteurs ont rapporté que la clozapine n'a pas d'effets sur les récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens (Wilmot et Szczepanik, 1989; Tarazi et coll., 1997). Chez les rats traités néonatalement avec la 6-OHDA, la clozapine n'a pas eu d'influence sur la densité des récepteurs D<sub>2</sub>.

Chez les rats dénervés, la clozapine n'a pas montré de changement de la radioliasion [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA. Des études récentes rapportent que la clozapine a très peu ou pas d'effets sur les récepteurs NMDA ou sur ces sous unités dans le noyau accumbens du rat témoin (Fitzgerald et coll., 1995; Giardino et coll., 1997). Le même résultat a été trouvé chez le rat dénervé avec la 6-OHDA (Fitzgerald et coll., 1995).

#### **2.4 Traitements halopéridol et clozapine**

Dans le groupe de rats traités néonatalement avec la 6-OHDA, la différence entre ces deux traitements n'est pas significative. Ces résultats suggèrent que l'action pharmacologique de ces deux drogues dans le noyau accumbens du rat témoin et lésé, peut donner les mêmes résultats par des mécanismes d'actions différentes.

### 3 Récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans la substance noire

#### 3.1 Rats témoins

##### 3.1.1 Traitement halopéridol

Des études ont rapporté que 99% de la population des cellules à dopamine de la substance noire est estimée unilatéralement à 7000 corps cellulaires chez le rat adulte (Andén et coll., 1966). La substance noire est subdivisée en pars compacta, réticulata et latéralis. Des études ont montré que les neurones à dopamine sont concentrés dans la pars compacta et leurs ramifications dendritiques s'étendent ventro-latéralement dans toute la pars réticulata (Björklund et Lindvall, 1975). Les axones de ces cellules à dopamine projettent principalement, rostro-médialement dans le corpus du striatum. Des dendrites sont aussi présents dans la pars compacta (Björklund et Lindvall, 1975). A part les neurones qui sont placés médialement, les dendrites des neurones de la pars compacta n'émettent pas des ramifications en dehors de la substance noire (Björklund et Lindvall, 1975). Certaines ramifications des cellules de la pars latéralis s'étendent ventralement dans la pars réticulata (Björklund et Lindvall, 1975).

Les projections dopaminergiques nigro-néostriatales sont impliquées dans les phénomènes neuropsychiatriques et pharmacologiques. Ils sont impliqués dans le comportement des drogues amphétamines et antipsychotiques (Groves et Rebec, 1976) et dans la maladie de parkinson (Hornykiewicz, 1966).

La substance noire pars réticulata a une grande densité des récepteurs D<sub>1</sub> qui sont localisés sur les terminaisons striatonigrales GABAergiques (Altar et Marien, 1987; Larone et coll., 1987; Porceddu et coll., 1986). Ces récepteurs sont activés par la

libération de la dopamine des dendrites neurales qui s'étendent de la pars compacta vers la réticulata (Chéramy et coll., 1981; Gerffen et coll., 1976; Robertson et coll., 1991).

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une altération des récepteurs D<sub>1</sub> ou D<sub>2</sub> par l'halopéridol. En accord avec nos résultats, Huang et ses collaborateurs (Huang et coll., 1997) ont trouvé que l'halopéridol n'a pas montré de changement significatif de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> ou D<sub>2</sub> dans la substance noire chez les rats témoins. Les auteurs Schotte et ses collaborateurs (Schotte et coll., 1993) ont trouvé que l'halopéridol à petite dose (0,13 à 0,42 mg/kg en s.c.) ou grande dose (2,6 mg/kg en s.c.) occupe très peu les récepteurs D<sub>2</sub> dans la substance noire par rapport aux autres aires corticales.

Chez les rats témoins, la radioliation de [<sup>3</sup>H]MK801 n'a pas montré un changement significatif des récepteurs NMDA dans la substance noire suite au traitement chronique avec l'halopéridol. Il a été rapporté qu'il existe une interaction entre le glutamate et la dopamine dans la substance noire chez le rat intact (Rosales et coll., 1997); et qu'il existe une altération de la relâche de la dopamine et du glutamate suite à l'administration d'un agoniste du récepteur D<sub>1</sub>, SKF 38393. Par contre, il n'a pas été rapporté que l'halopéridol a un effet sur les récepteurs NMDA dans la substance noire. Nos résultats suggèrent que l'interaction des récepteurs à dopamine et NMDA n'implique pas les récepteurs D<sub>2</sub>.

### **1.1.2 Traitement clozapine**

Dans notre étude, chez les rats témoins, le traitement chronique avec la clozapine n'a

pas montré un changement significatif de la densité des récepteurs D<sub>1</sub>. Par contre, certains auteurs ont trouvé que le traitement chronique avec 20 mg/kg/jour de clozapine, par voie intrapéritoniale, pendant 21 jours, augmente la densité de la liaison [<sup>3</sup>H]SCH23390 aux récepteurs D<sub>1</sub> dans la substance noire (Huang et coll., 1997).

Chez les rats témoins, la clozapine n'a pas modifié la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans la substance noire. En accord avec nos résultats, les auteurs Schotte et ses collaborateurs (Schotte et coll., 1993) ont trouvé que la clozapine n'occupe pas les récepteurs D<sub>2</sub> dans cette région. Par contre, Huang et ses collaborateurs (Huang et coll., 1997) ont trouvé que le traitement chronique augmente de 33 % la liaison [<sup>3</sup>H]raclopride des récepteurs D<sub>2</sub> dans la substance noire. Ces différents résultats sont probablement liés à la dose administrée de la clozapine.

Chez les rats témoins la clozapine a montré une augmentation de 40% de la radioliasion [<sup>3</sup>H]MK801 aux récepteurs NMDA dans la substance noire. Nous pouvons suggérer que la clozapine bloque les récepteurs D<sub>1</sub> et diminue la libération de la dopamine et il en résulte une augmentation du glutamate et par conséquent une augmentation de la densité des récepteurs NMDA chez l'animal intact. La différence de l'effet de la clozapine sur les récepteurs NMDA dans cette région par rapport au néostriatum est peut être liée à la quantité de ces sites et la dose administrée de cette drogue.

### **1.3 Traitements halopéridol et clozapine**

La différence entre ces deux traitements a été significative que pour les récepteurs NMDA chez le groupe de rats contrôles. La clozapine a montré par rapport à

l'halopéridol une augmentation de 62% des récepteurs NMDA dans la substance noire. Ceci suggère que la clozapine soit plus efficace que l'halopéridol dans l'activation des récepteurs NMDA dans la substance noire par des mécanismes d'actions différentes.

## **3.2 Rats traités avec la 6-OHDA**

### **3.2.1 Traitement 6-OHDA**

La dénervation néonatale avec la 6-OHDA a causé une diminution de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> à 45 %, et aucun changement des récepteurs D<sub>1</sub> et NMDA. Les récepteurs à dopamine D<sub>2</sub> sont localisés dans les corps cellulaires des neurones à dopamine dans la substance noire. Le traitement 6-OHDA a causé une destruction d'au moins 90% des corps cellulaires à dopamine dans cette région. Il en résulte une perte des récepteurs D<sub>2</sub> (Radja et coll., 1993).

### **3.2.2 Traitement halopéridol**

Chez les rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA et traités à l'âge adulte avec de l'halopéridol, ont montré, par rapport aux témoins, une diminution de 33% des récepteurs D<sub>2</sub> et aucun changement de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> et NMDA. Ces résultats sont probablement liés aux changements causés par le traitement 6-OHDA sur les récepteurs à dopamine et NMDA.

### **3.2.3 Traitement clozapine**

Chez les rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA et traités à l'âge adulte avec de la clozapine, ont montré, par rapport aux témoins, une diminution de 40% de la densité des récepteurs D<sub>2</sub>. Par contre aucune modification de la densité des récepteurs D<sub>1</sub> n'a

été observée. Ces résultats sont liés probablement au traitement 6-OHDA et son influence sur les récepteurs à dopamine.

Ces rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA, et traités avec la clozapine, la radiolisation de [<sup>3</sup>H]MK801 a montré une diminution de 47% des récepteurs NMDA. Ces résultats suggèrent que les changements causés par la 6-OHDA sur la dopamine, puissent avoir des conséquences sur le glutamate et par conséquent sur les récepteurs NMDA; et pourraient expliquer l'effet de la clozapine au niveau de la substance noire. La clozapine a moins d'effet sur la relâche du glutamate dans le néostriatum comparé à la substance noire. La différence des effets de la clozapine sur les récepteurs NMDA dans le néostriatum et la substance noire est de nature quantitative. La clozapine par son capacité de bloquer les récepteurs D<sub>1</sub> va entraîner une sous régulation; et par compensation il va y avoir une augmentation des récepteurs NMDA.

#### **1.2.4 Traitements halopéridol et clozapine**

Selon notre étude, la clozapine n'a pas montré chez le groupe de rats lésés, par rapport à l'halopéridol, un changement significatif de la densité de la radiolisation aux récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> ou NMDA. Bien que la clozapine ait montré chez le rat témoins, par rapport à l'halopéridol, une augmentation des récepteurs NMDA dans la substance noire il n'en est pas de même chez le rat dénervé avec la 6-OHDA. Ces résultats sont probablement liés à l'état de l'innervation dopaminergique et son interaction avec le système glutamatergique.

## Conclusion

Le neuroleptique typique l'halopéridol et atypique la clozapine ont montré différents effets sur la densité de la radioliation des récepteurs à dopamine type D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA. Selon notre méthode de travail, ni le traitement avec l'halopéridol, ni la clozapine altère la densité des récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et NMDA dans le néostriatum du rat témoin. Par contre, comme beaucoup de travaux expérimentaux, le traitement chronique avec l'halopéridol augmente de 43% la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens.

Dans notre étude, la clozapine a montré une diminution de 16% de la densité de la radioliation aux récepteurs D<sub>1</sub> dans le noyau accumbens. Ce résultat amplifie encore l'effet de la clozapine sur les récepteurs D<sub>1</sub>. En plus la clozapine a montré une augmentation de 40% des récepteurs NMDA dans la substance noire.

Ces rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA et traités avec les neuroleptiques, ont montré par rapport aux témoins, une diminution des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> dans le caudé-putamen. Cependant, chez les rats traités avec la saline, la dénervation néonatale a entraîné une augmentation de 45% de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens. Par contre, une diminution de 45% des récepteurs D<sub>2</sub> a été observée dans la substance noire.

Ces rats dénervés néonatalement avec la 6-OHDA ne réagissent pas de la même manière que les rats témoins, au traitement avec l'halopéridol ou la clozapine. On a trouvé que l'halopéridol n'augmente pas la densité des récepteurs D<sub>1</sub> ou D<sub>2</sub> dans le

néostriatum du rat dénervé. Par contre, il a montré une diminution de 28% de la densité respective des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> dans le noyau accumbens. On a aussi observé une perte de 33% des récepteurs D<sub>2</sub> dans la substance noire. L'action de l'halopéridol dépend de l'état de l'innervation dopaminergique.

Les rats dénervés et traités avec la clozapine ont montré une diminution de 35% des récepteurs D<sub>1</sub> sans aucun changement des récepteurs D<sub>2</sub> et NMDA dans le néostriatum. Il a été observé aussi une perte de 40% et 47% respectivement des récepteurs D<sub>2</sub> et NMDA dans la substance noire. Ces différents résultats sont liés à la perte de la dopamine suite au traitement avec la 6-OHDA et aussi à l'interaction des récepteurs à dopamine et à glutamate. Il existe aussi probablement une interaction entre les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.

## Bibliographie

---

- Ablordeppey, S.Y., Borne, R.F. (1993) Detection of neurotoxic quaternary pyridinium metabolite in the liver of haloperidol-treated rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **46**: 739-744.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, **12**: 366-375.
- Altar, C.A., Marien, M.R. (1987) Picomolar affinity of <sup>125</sup>I-SCH23982 for D<sub>1</sub> receptors in brain demonstrated with digital autoradiography. *Journal of Neuroscience*, **7**: 213-222.
- Altar, C.A., Boyar, W.C., Wasley, A., Gerhardt, S.C., Liebman, J.M., Wood, P.L. (1988) Dopamine neurochemical profile of atypical antipsychotics resembles that of D<sub>1</sub> antagonists. *Naunym-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, **338**: 162-168.
- Andén, N.-E., Carlsson, A., Dahlström, A., Fuxe, K., Hillarp, N.-A., Larson, K. (1964) Demonstration and mapping of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sciences*, **3**: 523-530.
- Andén, N.E., Fuxe, K., Hamberger, B., Hökfelt, T. (1966) A quantitative study of the nigro-neostriatal dopamine neurons in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, **67**: 306-312.
- Andersen, P.H., Braestrup, C. (1986) Evidence for different states of the dopamine D<sub>1</sub> receptor: Clozapine and Fluperlapine may preferentially label an adenylate cyclase-coupled state of the D<sub>1</sub> receptor. *The Journal of Neurochemistry*, **47**: 1822-1831.
- Andersen, P.H. (1988) Comparison of the pharmacological characteristics of [<sup>3</sup>H]raclopride and [<sup>3</sup>H]SCH 23390 binding to dopamine receptors in vivo in mouse brain. *European Journal of Pharmacology*, **146**: 113-120.

- Andersen, P.H., Gronvald, F.C., Hohlweg, R., Hansen, L.B., Guddal, E., Braestrup, C., Nielsen, E.B. (1992) NNC-112, NNC-687 and NNC-756, new selective and highly potent dopamine D<sub>1</sub> receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, **219**: 45-52.
- Andersen, P.H. (1989) The dopamine uptake inhibitor GBR 12909: Selectivity and molecular mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, **166**: 493-504.
- Andersen, P.H., Jansen, J.A. (1990) Dopamine receptor agonists: Selectivity and dopamine D<sub>1</sub> receptor efficacy. *European Journal of Pharmacology*, **188**: 335-347.
- Angulo, J.A., Coirini, H., Ledoux, M., Schumacher, M. (1991) Regulation of dopaminergic neurotransmission of dopamine D<sub>2</sub> mRNA and receptor levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Molecular Brain Research*, **11**: 161-166.
- Anis, N.A., Berry, S.C., Burton, N.R., Lodge, D., (1983) The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-D-aspartate. *British Journal of Pharmacology*, **79**: 565-575.
- Arnt, J., Hyttel, J., Peregard, J. (1987) Dopamine D<sub>1</sub> receptor agonists combined with the selective D<sub>2</sub> agonist quinpirole facilitate the expression of oral stereotyped behavior in rats. *European Journal of Pharmacology*, **133**: 137-145.
- Ascher, P., Nowak, L. (1987) Electrophysiological studies of NMDA receptors. *Trends in Neurosciences*, **10**: 284-288.
- Asghari, V., Schoots, O., Van Kats, S., Ohara, K., Jovanovic, V., Guan, H.-C., Bunzow, J.R., Petronis, A., Van Tol, H.M. (1994) Dopamine D<sub>4</sub> receptor repeat : analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes. *Molecular Pharmacology*, **46**: 364-373.
- Baldessarini, R.J. (1979) Relationship of the actions of neuroleptic drugs to the pathophysiology of tardive dyskinesia. *International Review of Neurobiology*, **21**: 1-45.

- Baldessarini, R.J., Tarsy, D. (1980) Dopamine and the pathophysiology of dyskinesias induced by antipsychotic drugs. *Annual Review of Neuroscience*, **3**: 23-41.
- Banerjee, S.P., Zuck, L.G., Yablonsky-Alter, E., Lidsky, T.I. (1995) Glutamate agonist activity : Implications for antipsychotic drug action and schizophrenia. *Neuroreport* **6** : 2500-2504.
- Barone, P., Tucci, I., Parashos, S.A., Chase, T.N. (1987) Dopamine receptor changes after striatal quinolinic acid lesion. *European Journal of Pharmacology*, **138**: 141-145.
- Bergman, H., Wichmann, T., deLong, M.R. (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, **249**: 1436-1438.
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., Seitelberger, F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington : Clinical, morphological and neurochemical correlations. *The Journal of Neurological Science*, **20** : 415-455.
- Bettler, B. Mülle, C. (1995) Review: Neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology*, **34**: 123-139.
- Birnbaumer, L. (1990) G proteins in signal transduction, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **30**: 675-705.
- Bischoff, S., Heinrich, M., Sonntag, J.M., Krauss, J., (1986) The D<sub>1</sub> dopamine receptor antagonist SCH 23390 also interacts potently with brain serotonin (5-HT<sub>2</sub>) receptors. *European Journal of Pharmacology*, **129**: 367-370.
- Björklund, A., Lindvall, O. (1975) Dopamine in dendrites of substantia nigra neurons : suggestions for a role in dendritic terminals. *Brain Research*, **83**: 531-537.
- Björklund, A., Lindvall, O. (1984) Dopamine-containing systems in the CNS. (Björklund, A., Hökfelt, T., eds.) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, **2** : Classical Transmitters in the CNS, Part. 1. pp. : 55-122. Amsterdam : Elsevier.
- Blackburn, J.R., Phillips, A.G. (1989) Blockade of acquisition of one-way conditioned avoidance

- responding by halopéridol and metoclopramide but not bythioridazine or clozapine:  
Implications for screening new antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, **98**: 453-459.
- Blackburn, J.R., Pfaus, J.G., Philips, A.G. (1992) Dopamine functions in appetitive and defensive behaviors. *Progress in Neurobiology*, **39**: 247-279.
- Blanchard, V., Raisman-Bozari, R., Vyas, S., Michel, P., Javoy-Agid, Uhl, G., Agid, Y. (1994) Differential expression of tyrosine hydroxylase and membrane dopamine transporter genes in subpopulations of the rat mesencephalon. *Molecular Brain Research*, **22**: 29-40.
- Bouyer, J.J., Park, D.H., Joh, T.H., Pickel, V.M. (1984) Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminal in rat neostriatum. *Brain Research*, **302** : 267-275.
- Boyson, S.J., McGonigle, P., Molinoff, P.B. (1986) Quantitative autoradiographic localization of the D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> subtypes of dopamine receptors in rat brain. *The Journal of Neuroscience*, **6**: 3177-3188.
- Braun, A.R., Chase, T.N. (1986) Obligatory D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> receptor coactivation and the generation of dopamine agonist related behaviors. *European Journal of Pharmacology*, **131**: 301-306.
- Breese, G.R., Traylor, T.D. (1971) Depletion of brain noradrenaline and dopamine by 6-hydroxydopamine. *Britanic Journal of Pharmacology*, **42** : 88 - 99.
- Breese, G.R., Baumeister, A.A., McCown, T.J., Emerick, S.G., Frye, G.D., Crotty, K., Mueller, R.A. (1984) Behavioural differences between neonatal and adult 6-hydroxy-dopamine-treated rats to dopamine agonists : relevance to neurological symptoms in clinical syndromes with reduced brain dopamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **231** : 343-354.
- Breese, G.R., Baumeister, A.A., Napier, T.C., Frye, G.D., Mueller, R.A. (1985) Evidence that D<sub>1</sub> dopamine receptors contribute to the supersensitive behavioral responses induced by

- L-dihydroxydopamine in rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **235** : 287-295.
- Breese, G.R., Duncan, G.R., Napier, T.C., Bondy, S.C., Iorio, L.C., Mueller, R.A. (1987)  
6-Hydroxydopamine treatment enhances behavioral responses to intracerebral microinjection of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine agonists into nucleus accumbens and striatum without changing dopamine antagonist binding. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **240**: 167-176.
- Breese, G.R., Criswell, H.E., Duncan, G.E., Mueller, R.A. (1990) A dopamine deficiency model of Lesch-Nyhan disease – The neonatal-6-OHDA-lesioned rat. *Brain Research Bulletin*, **25**: 477-484.
- Brewster, W.K., Nichols, D.E., Riggs, R.M., Mottola, D.M., Lovenberg, T.W., Lewis, M.H., Mailman, R.B. (1990) Trans-10,11-dihydroxy-5,6,6a,7,8,12b,hexahydro-benzo-[a]phenanthridine: A highly potent selective dopamine D<sub>1</sub> full agonist. *The Journal of Medical Chemistry*, **33**: 1756-1764.
- Brière, R., Diop, L., Gottberg, E., Grondin, L., Reader, T.A. (1987) Stereospecific binding of A new benzazepine, [<sup>3</sup>H]SCH23390, in cortex and neostriatum. *The Canadian Journal Of Physiology and Pharmacology*, **65** : 1507-1511
- Broadbuss, W.C., Bennett, J.P. (1990) Postnatal development of striatal dopamine function.  
II. Effects of neonatal 6-hydroxydopamine treatment on D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors, adenylate cyclase activity and presynaptic dopamine function. *Developmental Brain Research*, **52**: 273-277.
- Buller, A.L., Larson, H.C., Schneider, B.E., Beaton, J.A., Morrisett, R.A., Monaghan, D.T. (1994)  
The molecular basis of NMDA receptor subtypes: Native receptor diversity is predicted by subunit composition. *The Journal of Neuroscience*, **14**: 5471-5484.

- Bunzow, J.R., VanTol H.H.M., Grandy, D.K., Albert, P., Salon, J., Christie, M., Machida, C.A., Neve, K.A., Civelli, O. (1988) Cloning and expression of a rat D<sub>2</sub> dopamine receptors DNA. *Nature*, **336**: 783-787.
- Burt, D.R., Creese, I., Snyder, S.H., (1977) Antischizophrenic drugs: Chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science*, **196**: 326-328.
- Cadet, J.L., Ktz, M., Jackson-Lewis, V., Fahn, S. (1989) Vitamin E attenuates the toxicity of intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA): Behavioural and biochemical evidence. *Brain Research*, **476**: 10-15.
- Camps, M., Kelly, P.H., Palacios, J.M. (1990) Autoradiographic localization of dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in the brain of several mammalian species. *The Journal of Neural Transmission*, **80**: 105-127.
- Carboni, E., Imperato, A., Perezzi, L., Di Chiara, G. (1989) Amphetamine and cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience*, **28**: 653-661.
- Carlsson, A., (1987) Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annual Review of Neuroscience*, **10**: 19-40.
- Carlsson, M., Carlsson, A., (1990) Interactions between glutamatergic and monomnergic Systems within the basal ganglia: Implication for schizophrenia and parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 7-272.
- Carter, C., Lloyd, K.G., Zivkovic, B. (1990) Ifenprodil and SL 82.0715 as cerebral anti-ischaemic agents. III. Evidence for antagonist effects at the polyamine modulatory site within the NMDA receptor complex. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **253**: 475-482.

- Chan, P., Kerlan, R., Fishman, R.A. (1983) Reduction of  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate uptake and ( $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ )-ATPase activity in brain slices and synaptosomes by arachidonic acid. *Journal of Neurochemistry*, **40**: 309-316.
- Chéramy, A., Leviel V., Glowinski, J. (1981) Dendritic release of dopamine in the substantia nigra. *Nature*, **289**: 537-542.
- Chio, C.L., Lajiness, M.E., Huff, R.M. (1994) Activation of heterologously expressed  $\text{D}_3$  dopamine receptors : Comparison with  $\text{D}_2$  dopamine receptors. *Molecular Pharmacology* **45**: 51-60
- Chipkin, R.E., Iorio, L.C., Coffin, V.L., McQuade, R.D., Berger, J.G., Barnett, A. (1988) Pharmacological profile of SCH39166: A dopamine  $\text{D}_1$  selective benzonaphthazepine with potential antipsychotic activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **247**: 1093-1102.
- Clineschmidt, B.V., Martin, G.E., Bunting, P.R., Papp, N.L. (1982) Central sympathomimetic activity of (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d]cyclohepten-5,10-imine (MK 801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic, and apparent anxiolytic properties. *Drug Development Research*, **2**: 135.
- Cohen, G., Heikkila, R.E., Allis, B., Cabbat, D., Bembiec, D., MacNamee, D., Mytlineou, C., Winston, B. (1976) Destruction of sympathetic nerve terminals by 6-hydroxydopamine: Protection by L-phenyl-3-(2-thiazolyl)-2-thiourea, diethyldithiocarbamate, methimazole, cysteamine, ethanol, and n-butanol. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, **199**: 336-352.
- Cohen, A.I., Todd, R.D., Harmon, S., O'Malley, K.L., (1992) Photoreceptors of mouse retinas possess  $\text{D}_4$  receptors coupled to adenylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, **89**: 12093-12097.

- Cohen, G. (1987) Monoamine oxidase, hydrogen peroxide, and parkinson's disease. *Advances of Neurology*, **45**: 119-125.
- Coyle, J.T., Price, D.L., DeLong, M.R., (1983) Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, **219**: 1184-1189.
- Cox, R., Waszczak, L. (1991) Autoradiography of dopamine D<sub>2</sub> receptors using [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 *European Journal of Pharmacology*, **199**: 103-106.
- Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S. (1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, **194**: 481-483.
- Creese, I., Sibley, D.R., Hamblin, M.W., Leff, S.E. (1983) The classification of dopamine receptors: Relationship to radioligand binding. *Annual Review of Neuroscience*, **6**: 43-71.
- Criswell, H.E., Mueller, R.A., Breese, G.A. (1989) Priming of D<sub>1</sub> dopamine receptor responses : long-lasting behavioral supersensitivity to D<sub>1</sub>-dopamine agonist following repeated administration to neonatal 6-OHDA -lesioned rats. *European Journal of Pharmacology*, **186**: 125-133.
- Dahlström, A., Fuxe, K. (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*, **62**: 1-55.
- Dahlström, A., Fuxe, K. (1965) Evidence of existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneural levels of bulbo-spinal neuron system. *Acta Physiologica Scandinavica*, **64** : 7-36.
- Dall'Olio, R., Gandolfi, O., Montarano, N. (1992) Effect of chronic treatment with dizocilpine (MK801) on the behavioral response to dopamine receptor agonist in the rat. *Psychopharmacology*, **107**: 591.
- DalToso, R., Sommer, B., Ewert, M., Herb, A., Pritchett, D.B., Bach, A., Shivers, B.D., Seeburg,

- P.H., (1989) The dopamine D<sub>2</sub> receptor: Two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO Journal*, **8**: 4025-4034.
- Daly, S.A. Waddington, J.L., (1992) New classes of selective D<sub>1</sub> dopamine receptor antagonist provide further evidence for two directions of D<sub>1</sub>:D<sub>2</sub> interaction. *Neurochemistry International*, *20 (Suppl.)*, 135S-139S.
- Daly, A. D., Moghaddam (1993) Actions of clozapine and haloperidol on the extracellular levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex and striatum of conscious rats. *Neurosciences Letters*, **152**: 61-64.
- Damask, S.P., Bovenkerk, K.A., Gary de la Pena, Hoversten, M., Derek, P.B., Audra, V.M., Meador-Woodruff, J.H. (1996) Differential effects of clozapine and haloperidol on dopamine receptor mRNA expression in rat striatum and cortex. *Molecular Brain Research*, **41**: 241-249.
- Davies, J., Evans, R.H., Herrling, P.L., Jones, A.W., Olverman, H.J., Pook, P., Watkins, J.C., (1986) CPP, a new potent and selective NMDA antagonist. Depression of central neuron responses, affinity for [<sup>3</sup>H]D-AP5 binding sites on brain membranes and anticonvulsant activity. *Brain Research*, **382**: 169-173.
- DeBelleruche, J.S., Bradford, H.F. (1980) Presynaptic control of the synthesis and release of Dopamine from striatal synaptosomes: a comparison between the effects of 5-hydroxytryptamine, acetylcholine and glutamate, *The Journal of Neurochemistry*, **35**: 1227-1234.
- Descarries, L., Soghomonian, J.-J., Garcia, S., Doucet, G., Bruno, J.P., (1992) Ultrastructural analysis of the serotonin hyperinnervation in adult rat neostriatum following neonatal dopamine denervation with 6-hydroxydopamine. *Brain Research*, **359**: 1-13.
- Deutsch, S.I., Mastropaolo, J., Schwartz, B., Rosse, R.B., Morihisa, J.M. (1989) A glutamatergic

- hypothesis of schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 12-1.
- Deutsch, A.Y., Moghaddam, B., Innis, R.B., Krystal, J.H., Aghajanian, G.K., Bunney, B.S., Charney, D.S. (1991) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **4**: 121-156.
- Dewar, K.M., Montreuil, B.M., Grondin, L., Reader, T.A. (1989) Dopamine D<sub>2</sub> receptors labelled with [<sup>3</sup>H]raclopride in rat and rabbit brains. Equilibrium binding, kinetics distribution and selectivity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **250** : 696-706.
- Dewar, K.M., Soghomonian, J.-J., Bruno, J.P., Descarries, L., Reader, T.A. (1990) Elevation of dopamine D<sub>2</sub> but not D<sub>1</sub> receptors in adult rat neostriatum after neonatal 6-hydroxydopamine denervation. *Brain Research*, **536**: 287-296.
- Dewar, K.M., Grondin, L., Carli, M., Reader, T.A. (1992) [<sup>3</sup>H]Paroxetine binding and serotonin contents of rat areas, hippocampus, neostriatum, ventral mesencephalic tegmentum and midbrain raphe nuclei following *p*-chlorophenylalanine and *p*-chlorophenylamphetamine treatment. *The Journal of Neurochemistry* **58**: 250-257
- Dewar, K.M., Paquet, M., Reader, T.A. (1997) Alterations in the turnover rate of dopamine D<sub>1</sub> but not D<sub>2</sub> receptors in the adult rat neostriatum after a neonatal dopamine denervation. *Neurochemistry International*, **30**: 613-621.
- Di Chiara, G., Morelli, M., Consolo, S. (1994) Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *TINS*, **17**: 228-233.
- Djamgos, M.B.A., Wagner, H.-J. (1992) Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. *Neurochemistry International*, **20** : 139-191.
- Domino, E.F. (1981) PCP (Phencyclidine) : Historical and current perspectives. NPP Books, Ann Arbor
- D'Souza, U., McGuffin, P. Buckland, P.R. (1997) Antipsychotic Regulation of Dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>

- and D<sub>3</sub> Receptor mRNA. *Neuropharmacology*, **36**: 1689-1696
- Dubois, A., Scatton, B. (1985) Heterogeneous distribution of dopamine D<sub>2</sub> receptors within the rat striatum as revealed by autoradiography of [<sup>3</sup>H] N-n-propylnorapomorphine binding sites. *Neuroscience Letters* **57** : 7-12.
- Duncan, G.E., Criswell, H.E., McCown, T.J., Paul, I.A., Mueller, R.A., Breese, G.R. (1987) Behavioral and neurochemical responses to haloperidol and SCH23390 in rats treated neonatally or adults with 6-hydroxydopamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **243**: 1027-1034.
- Duncan, G.E., Paul, I.A., Powell, K.R., Fassberg, J.B., Stumpf, W.E., Breese, G.R. (1989) Neuroanatomically selective down-regulation of beta adrenergic receptors by chronic Imipramine treatment : relationships to the topography of [<sup>3</sup>H]imipramine and [<sup>3</sup>H]desipramine binding sites. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **248**: 470-477.
- Duncan, G.E., Breese, G.R., Criswell, H.E., Johnson, K.B., Schambra, U.B., Mueller, R.A., Caron, M.G., Freneau, R.T. (1993) D<sub>1</sub> dopamine receptor binding and mRNA levels are not altered after neonatal 6-hydroxydopamine treatment: evidence against dopamine-mediated induction of D<sub>1</sub> receptors during post natal development. *Journal of Neurochemistry*, **61**: 1255-1262.
- Durcan, M.J., Rigdon, C.G., Norman, M.H., Morgan, P.F. (1995) Is clozapine selective for the dopamine D<sub>4</sub> receptor? *Life Sciences* **57**: PL275-PL283.
- Ebadi, M., Srinivasan, S.K., Baxi, M.D. (1996) Oxidative stress and antioxidant therapy in parkinson's disease. *Progressive Neurobiology*, **48**: 1-19.
- Egan, M.F., Weinberger, D.R. (1997) Neurobiology of schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, **7**: 701-707.

- Ehringer, H., Hornykiewicz, O. (1960) Verteilung von noradrenalin und dopamine (3-hydroxytyramin) im gehirn des menschen und ihr verhalten bei erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klinische Wochenschrift*, **38**: 1236-1239.
- Eilam, D., Talangbayan, H., Canaran, G., Szechtman, H. (1992) Dopaminergic control of locomotion, mouthing, snout contact, and grooming: opposing roles of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors. *Psychopharmacology*, **106**: 447-454.
- Elliott, P.J., Close, S.P., Walsh, D.M., Hayes, A.G., Mariott, A.S. (1990) Neuroleptic-induced catalepsy as a model of parkinson's disease. II. Effect of glutamate antagonists. *The Journal of Neural Transmission, (P.-D. Section)*, **2**: 91-100.
- Ernoff, L., Snodgrass, S.R. (1986) Effects of adult or neonatal treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxytryptamine on locomotor activity, monoamine levels and response to caffeine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*: **24**: 1039-1045.
- Errami, M., Nieoullon, A. (1986) Development of a micromethod to study the Na<sup>+</sup>-independent L-[<sup>3</sup>H]glutamic acid binding to rat striatal membranes. II. Effects of selective striatal lesions and deafferentations. *Brain Research*, **366** : 178-186.
- Euvrard, C., Ferland, L., Di Paolo, T., Beaulieu, M., Labrie, F., Oberlander, D., Raynaud, J.P., Boissier, J.R. (1980) Activity of two new potent dopaminergic agonists at the striatal and anterior pituitary levels. *Neuropharmacology*, **19**: 379-386.
- Farde, L., Wiesel, F.A., Jansson, P., Uppfeldt, G., Wahlen, A., Sedvall, G. (1988) An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy by PET. *Psychopharmacology*, **94**: 1-7.
- Farde, L., Wiesel, F-A., Nordström, A.L. (1989) D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology*, **99**: S28

S31.

Farde, L., Wiesel, F-A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordström, A-L., Hall, H., Sedvall, G.

(1990) D<sub>2</sub> dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients: A positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride. *Archives of General Psychiatry*, **47**: 213-219.

Farde, L., Nordstrom, A., Wiesel, F-A., Pauli, S., Halldin, C., Sedvall, G.(1992) Positron emission tomographic analysis of central D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Archives of General Psychiatry*, **49**: 538-544.

Fibiger, H.C., Philips, A.G. (1986) Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. *Handbook of Physiology*,**4**: 647-675.

Fitzgerald, L.W., Deutch, A.Y., Gasic, G., Heinemann, S.F., Nestler, E.J. (1995) Regulation of cortical and subcortical glutamate receptor subunit expression by antipsychotic drugs. *The Journal of Neuroscience*, **15** : 2453-2461.

Fletcher, E.J., Lodge, D. (1988) Glycine reverses antagonism of N-methyl-D-aspartate (NMDA) by 1-hydroxy-3-aminopyrrolidone-2 (HA 966), but not by d-2-amino-5-phosphonovalerate (d-AP5) on rat cortical slices. *European Journal of Pharmacology*, **151**: 161-162.

Fletcher, P.J., Currie, P.J., Chambers, J.W., Coscina, D.V. (1993) Radiofrequency lesions of the PVN fail to modify the effects of serotonergic drugs on food intake. *Brain Research*, **630**: 1-9.

Fletcher, E.J., MacDonald, J.F. (1993) Halopéridol interacts with the strychnine-insensitive glycine site the NMDA receptor in cultured mouse hippocampal neurons. *European Journal of Pharmacology*, **235**: 291-295.

- Florijn, W.J., Tarazi, F.I., Creese, I. (1997) Dopamine receptors subtypes : differential regulation after 8 months treatment with antipsychotic drugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **280** : 561-569.
- Fouks, L., Mathis, P., Gilbert, Ferragu, Y., Houssait, A., Lerno, M. (1966) Treatment of chronic disorders with a new butyrophenone : R.3345 or pipamperone. *Annales Medico-Psychologiques*, **124**: 677-681.
- Fox, C.A., Mansour, A., Watson, S.J. , Jr. (1994) The effects of haloperidol on dopamine receptor gene expression, *Experimental Neurology*, **130** : 288-303.
- Freedman, J.E., Weight, F.F. (1988) Single K<sup>+</sup> channels activated by D<sub>2</sub> dopamine receptors in acutely dissociated neurons from rat corpus striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **85**: 3618-3622.
- French, E.D., Ceci, A. (1990) Non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonists are potent activators of ventral tegmental A10 dopamine neurons. *Neuroscience Letters*, **199**: 159-162.
- Fuller, R.W., Clemens, J.A. (1991) Pergolide: A dopamine agonist at both D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors. *Life Sciences*, **49**: 925-930.
- Fuxe, K., Agnati, L.F., Kalia, M., Andersson, K., Härfstrand, A. (1985) Dopaminergic system in the brain and pituitary. *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience: The Dopaminergic System* (Flückiger, E., Müller, E.E., Thorner, M.O.), pp. 11-25. Springer-Verlag, Berlin.
- Fuxe, K., Euler, G.V., Agnati, L.F., Saller, C.F., Salama, A., Goldstein, M. (1989) Acute treatment with clozapine blocks D<sub>1</sub> dopamine receptors binding in discrete brain areas of the male rat. *Neuroscience Letters*, **106**: 169-174.
- Garthwaite, J. (1991) Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends in Neurosciences*, **14**: 60-67.

- Gattaz, W.F., Schummer, B., Behrens, S. (1994) Effects of zotepine, haloperidol and clozapine on MK-801-induced stereotypy and locomotion in rats, *The Journal of Neural Transmission. [GenSect]*, **96**: 227.
- Gerfen, L.B., Jessel, T.M., Cuello A.C., Iversen, L.L. (1976) Release of dopamine from dendrites in the rat substantia nigra. *Nature*, **260**: 258-260.
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Momba, F.J.Jr., Sibley, D.R. (1990) D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, **250**: 1429-1432.
- Gerfen, C.R.. (1992) The neostriatal mosaic: multiples levels of compartmental organization. *Trends in Neurosciences*, **15**: 133-139.
- Giardino, L., Bortolotti, F., Orazzo, C., Pozza, M., Monteleone, P., Calza, L., Maj, M. (1997) Effect of chronic clozapine administration on [<sup>3</sup>H]MK801-binding sites in the rat brain : a side preference action in cortical areas. *Brain Research*, **762**: 261-218.
- Giorguieff, M.F., Kemel, M.L., Glowinski, J. (1977) Presynaptic effect of L-glutamic acid on the release of dopamine in rat striatal slices, *Neuroscience Letters*, **6**: 73-77.
- Giros, B., Sokoloff, P., Martres, M.P., Rious, J.F. (1989) Alternative splicing directs the expression of two D<sub>2</sub> dopamine receptor isoforms. *Nature*, **342**: 923-926.
- Grace, A.A. (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity : a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, **41**: 1-24.
- Gray, E., G. (1959) Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: An electron microscopic study. *The Journal of Anatomy*, **93**: 420-423.
- Green, A.H. (1967) Self-mutilation in schizophrenic children. *Archives of General Psychiatry*, **17**: 234-244.
- Greenough, W.T., West, R.W., DeVoogd, T.J. (1978) Subsynaptic plate perforations: Changes

- with age and experience in the rat. *Science*, **202**: 1096-1098.
- Griffon, N., Pilon, C., Sautel, F., Schwartz, J.-C., Sokoloff, P. (1997) Two intracellular signaling pathways for the dopamine D<sub>3</sub> receptor : Opposite and synergistic interactions with cyclic AMP. *Journal of Neurochemistry*, **68** : 1-9.
- Grotta, J. (1994) Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 in acute stroke patients. *Stroke*, **25**: 255.
- Groves, P.M., Rebec, G.V. (1976) Biochemistry and behavior : Some central actions of amphetamine and antipsychotic drugs. *Annual Review of Psychology*, **27**: 91-127.
- Groves, P.M. (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movements. *Brain Research*, **286**: 109-132.
- Guise, S., Soubrouillard, C., Blin, O. (1997) Récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> Fonctions, interactions et conséquences cliniques dans le champs des schizophrénies. *L'Encéphale*, **Sp II** : 10-15.
- Gunne, L.M., Andren, P.E. (1993) An animal model for coexisting tardive dyskinesia and tardive parkinsonism: a glutamate hypothesis for tardive dyskinesia. *Clinical Neuropharmacology*, **16**: 90-95.
- Haase, H.J., Mattke, D., Schonbeck, M. (1964) Clinical neurological tests in the case of butyrophenones in derivatives benzperidol and spiroperidol. *Psychopharmacologica* **6**: 435-452.
- Häfner, H., Fätkenheuer, B., Nowotny, B., Heiden, W.(1995). New perspectives in the epidemiology of schizophrenia. *Psychopathology*, **28**: 26-40.
- Hamid, E.H., Hyde, T.M., Baca, S.M., Egan, M.F. (1998) Failure to down regulate NMDA receptors in the striatum and nucleus accumbens associated with neuroleptic-induced dyskinesia. *Brain Research*, **796**: 291-295.

- Hayashi, T. (1954) Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Keio Journal of Medicine.*, **3**: 183-192.
- Hefti, F., Melamed, E., Wurtman, R.J. (1980) Partial lesions of the dopaminergic nigrostriatal system in rat brain: Biochemical characterization. *Brain Research*, **195**: 123-137.
- Hemmings, H.C.Jr., Walaas, S.I., Ouimet, C.C., Greengard, P. (1987) Dopaminergic regulation of protein phosphorylation in the striatum: DARP-32. *Trends in Neurosciences*, **10**: 377-383.
- Hernandez, L., Hoebel, B.G. (1989) Haloperidol given chronically decreases basal dopamine in the prefrontal cortex more than in striatum or nucleus accumbens as simultaneously measured by microdialysis. *Brain Research Bulletin*, **22**: 763.
- Herrling, P.L., (1994) D-CPPene (SDZ EAA), a competitive NMDA antagonist. Results from animal models and first results in humans. *Neuropsychopharmacology*, **10** (3S/Part 1): 591S.
- Hess, E.J., Battaglia, G., Norman, A.B., Iorio, L.C., Creese, I. (1986) guanine nucleotide regulation of agonist interactions at [<sup>3</sup>H]SCH 23390-labeled dopamine receptors in rat striatum, *European Journal of Pharmacology*, **121**: 31-38.
- Hess, E.J., Norman, A.B., Creese, I. (1988) chronic treatment with dopamine receptor antagonist: behavioral and pharmacologic effects on D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors, *The Journal of Neuroscience*, **8**: 2361-2370.
- Hitoshi, S. (1995) Crow-Fukase syndrome. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*, **53**: 747-751.
- Hollmann, M., Boulter, J., Maron, C., Beasley, L., Sullivan, J., Pecht, G., Heinemann, S. (1993) Zinc potentiates agonist induced currents at certain splice variants of the NMDA receptor. *Neuron* **10** : 943-954.

- Hollmann, M., Heinemann, S. (1994) Cloned glutamate receptors. *Annual Review of Neurosciences*, **17**: 31-108.
- Holzbauer, M., Racké, K., Mann, S.P., Cooper, T., Cohen, G., Krause, U., Sharman, D.F. (1984) Regional differences in the effect of pargyline on dopamine concentrations in the rat hypophysis. *Journal of Neural Transmission*, **59**: 91-104.
- Hornykiewicz, O. (1966) Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacological Reviews* **18**: 925-964.
- Hornykiewicz, O. (1979) Compensatory biochemical changes at the striatal dopamine synapse in Parkinson's disease – limitations of L-dopa Therapy. *Advanced Neurology*, **24** : 275-281.
- Hornykiewicz, O. (1982) Parkinson's disease. (Crow, T.J., Ed.) *Disorders of Neurohumoral Transmission*, pp. 121-143. Academic Press, London
- Hu, X.-T., Wang, R.Y. (1988) Comparison of effects of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor agonists on neurons in the rat caudate putamen: An electrophysiological study. *The Journal of Neuroscience*, **8**: 4340-4348.
- Huang, N., Ase, A.R., Hebert, C., Van Gelder, N.M., Reader, T.A. (1997) Effects of chronic neuroleptic treatments on dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors : homogeneous binding and autoradiographic studies. *Neurochemistry International*, **30** : 277-290.
- Hyttel, J. (1983) SCH 23390- the first selective dopamine D<sub>1</sub> antagonist. *European Journal of Pharmacology* **91**: 153-154.
- Ichikawa, J., Meltzer, H.Y. (1990) The effect of chronic clozapine and haloperidol on basal dopamine release and metabolism in rat striatum and nucleus accumbens studied by in vivo microdialysis. *European Journal of Pharmacology*, **176**: 371-374.
- Ichikawa, J., Meltzer, H.Y. (1991) Differential effects of repeated treatment with haloperidol and clozapine on dopamine release and metabolism in the striatum and the nucleus

- accumbens. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **256**: 348-357.
- Imperato, A., Angelucci, L. (1989) Effects of clozapine and fluperlapine on the in vivo release and metabolism of dopamine in the striatum and in the prefrontal cortex of freely moving rats. *Psychopharmacology Bulletin*, **25**: 383-389.
- Imperato, A., Scrocco, M.G., S., Angelucci, L. (1990) NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus. *European Journal of pharmacology* **187**: 555-556.
- Ishii, T., Moriyoshi, K., Sugihara, H., Sakurada, K., Kadotani, H., Yokoi, M., Akazawa, C., Shigemoto, R., Mizuno, N., Masu, M., Nakanishi, S. (1993) Molecular characterization of a family of N-methyl-D-aspartate receptor subunits. *Journal of Biology and Chemistry* **268** : 2836-2843.
- Iwata, S.-i., Shimizu, T., Nomoto, M., Fukuda, T. (1996) Characteristic upregulation of dopamine D<sub>1</sub>-receptor in rat striatum after 6-hydroxydopamine treatment, *Japan Journal of Pharmacology*, **71**: 255-258.
- Jaber, M., Robinson, W.S., Missale, C., Caron, M.G. (1996) Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, **35**: 1503-1519.
- Janssen, P.A., Niemegeers, C.J., Schellekens, K.H., Pinchard, A.A., Schaper, W.K., Van Nueten, J.M., Verbruggen, F.J. (1968) Pimozide, a chemically novel, highly potent and oral long-acting neuroleptic drug. I. The comparative pharmacology of pimozide, haloperidol and Chlorpromazine. *Arzeimittel Forschung* **18**: 261-279.
- Jenner, P., Marsden, C.D. (1987) Chronic pharmacological manipulation of dopamine receptors in Brain. *Neuropharmacology*, **26**: 931-940.
- Jhamandas, K., Marien, M. (1987) Glutamate-evoked release of endogenous brain dopamine: Inhibition by an excitatory amino acid antagonist and an enkephalin analogue, *British*

- Journal of Pharmacology*, **90**: 641-650.
- Johnson, J.W., Ascher, P. (1987) Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurones. *Nature*, **325**: 529-531.
- Jonsson, G. (1983) Chemical lesioning techniques: Monoamine neurotoxins. (Björklund, A., and Hökfelt, T., Eds.) *Handbook of chemical Neuroanatomy, 1: Methods in Chemical Neuroanatomy*, pp. 463-507. Elsevier, Amsterdam.
- Joyce, J.N. (1991) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine. *Experimental Neurology*, **113**: 261-276.
- Kane, J.M., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988) Clozapine in treatment resistant schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*, **24**: 62-67.
- Kebabian, J.W., Calne, D.B., (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature*, **277**: 93-96.
- Kebabian, J.W., Beaulieu, M., Itoh, Y. (1984) Pharmacological and biochemical evidence for the existence of two categories of dopamine receptors. *Canadian Journal of Neurological Science*, **11**: 114-117.
- Kemp, J.A., Leeson, P.D. (1993) The glycine site of the NMDA receptor: Five years on. *Trends in Pharmacological Sciences*, **14**: 20-25.
- Kim, J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W, Holzmüller B. (1980) Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*, **20**: 379-382.
- Kimura, K., Sidhu, A. (1994) Ascorbic acid inhibits [<sup>125</sup>I]-SCH 23982 binding but increases the affinity of dopamine for D<sub>1</sub> dopamine receptors. *Journal of Neurochemistry*, **63**: 2093-2098.
- Klawans, H.L., Goetz, C.G., Perlik, S. (1980) Tardive dyskinesia: Review and update. *American Journal of Psychiatry*, **137**: 900-908.

- Klein, D., Davis, J. (1969) Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. *The Williams and Wilkins Co., Baltimore.*
- Kleckner, N.W., Dingledine, R. (1988) Requirement for glycine in activation of N-methyl-D-aspartate receptor ion-channel complex by L-glutamate, glycine and polyamines. *Science* **241**: 835-837.
- Koboyashi, R.M., Fields, J.Z., Hruska, R.E., Beaumont, K., Yamamura, H.I. (1977) Brain neurotransmitter receptors and chronic antipsychotic treatment: A model for tardive dyskinesia. *In: Animal Models in Psychiatry and Neurology.* (Hanin, I., Usdin, E. eds.), pp. 405-409. Pergamon Press, New York.
- Kornhuber, J., Mack-Burkhardt, F., Riederer, P., Hebenstreit, G.F., Reynolds, G.P., Andrews, H.B., and Beckmann, H. (1989) [<sup>3</sup>H]-MK801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *The Journal of Neural Transmission*, **77**: 231-236.
- Kostrzewa, R.M., Brus, R. (1991) Ontogenic homologous supersensitization of quinpirole-induced, yawning in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **44**: 683-687.
- Kostrzewa, R.M., Reader, T.A., Descarries, L. (1998) Serotonin neural adaptations to ontogenetic Loss of dopamine neurons in rat brain. *The Journal of Neurochemistry*, **70** : 889-898.
- Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., and Charney, D.S., (1994) Subanesthetic effects of noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, **51**: 199-214.
- Kristensen, J.D., Svensson, B. Gordh, T.Jr. (1992) The NMDA receptor-antagonist CPP abolishes neurogenic wind-up pain after intrathecal administration in humans. *Pain*, **51**: 249-253.
- Lacey, M.G., Mercuri, N.B., North, R.A. (1987) Dopamine acts on D<sub>2</sub> receptor to increase

- potassium conductance in neurons of the rat substantia nigra pars compacta. *The Journal of Physiology*, (London), **392**: 397-416
- Laduron, P.M., Leysen, J.E. (1979) Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochemical Pharmacology*, **28**: 2161-2165.
- Lahti, A.C., Holcomb, H.H., Medoff, D.R., Tamminga, C.A. (1995) Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *NeuroReport*, **6** : 869-872.
- Lane, R.F., Blaha, C.D., Rivet, J.M. (1988) Selective inhibition of mesolimbic dopamine release following chronique administration of clozapine: Involvement of  $\alpha$ -1 noradrenergic receptors demonstrated by in vivo voltammetry. *Brain Research*, **460**: 398-401.
- Laruelle, M., G.E. Jaskiw, G.E., Lipska, B.K., Kolachana, B., Casanova, M.F., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. (1992) D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor modulation in rat striatum and nucleus accumbens after subchronic haloperidol treatment. *Brain Research*, **575**: 47-56.
- Lee, T., Tang, S.W. (1984) Loxapine and clozapine decrease serotonin (5HT<sub>2</sub>) but do not elevate dopamine (D<sub>2</sub>) receptor numbers in the rat brain. *Psychiatry Research*, **12**: 277- 285.
- Le Moal, M., Simon, H. (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network : functional and regulatory roles. *Physiological Reviews*, **71**: 155-234.
- Lévesque, D., Dias, J., Pilon, C., Martres, M.P., Giros, B., Souil, E., Schott, D., Morgat, J.L., Schwartz, J.C., Sokoloff, P. (1992) Identification, characterization, and localization of the dopamine D<sub>3</sub> receptor in rat brain using 7-[3H]-hydroxy-N,N,-di-n-propyl-2-aminotetralin. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **89**: 8155-8159.
- Leyson, J.E., Niemegeers, C.J.E., Tollenaere, J.P., Laduron, P.M. (1978) Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature*, **272**: 168-171.
- Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S. (1997) Differential regulation of D<sub>2</sub> and D<sub>4</sub> dopamine

- receptors mRNAs in the primate cerebral cortex vs. Neostriatum: effects of chronic treatment with typical and atypical antipsychotic drugs: *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **283**: 939-161.
- Lidsky, T.I., Yablonsky-Alter, E., Zuck,L., Banerjee, S.P. (1993) Anti-glutamatergic effects of clozapine. *Neuroscience letters*, **163**: 155-158.
- Lindvall, O., Björklund, A. (1983) Dopamine and norepinephrine containing neuron systems: Their anatomy in the rat brain. *In Chemical Neuroanatomy* (P.C. Emson, Ed.), pp 229-255; Raven Press, New York
- Ljunberg, T., Ungerstedt, U. (1978) Classification of neuroleptic drugs according to their ability to inhibit apomorphine-induced locomotion and gnawing: Evidence for two different mechanisms of action. *Psychopharmacology*, **56**: 239-247.
- Lloyd, K.G., Hornykiewicz, O., Davidson, L., Shannak, K., Farley, I., Goldstein, M., Shibuya, M., Kelley, W.N., Fox, I.H. (1981) Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *New English Journal of Medicine*, **305**: 1106-1111.
- Lodge, D., Anis, N.A. (1982) Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *European Journal of Pharmacology*, **77**: 203-204.
- Lonart, G., Zigmond, M.J. (1991) high glutamate concentrations evoke  $Ca^{2+}$  – independent dopamine release from striatal slices: a possible role of reserve dopamine transport, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **256**: 1132-1138.
- Luthman, J., Bolioli, B., Tsutsumi, T., Verhofstad, A., Jonsson, G. (1987) Sprouting of striatal serotonin nerve terminals following selective lesion of nigro-striatal dopamine neurons in neonatal rat. *Brain Research Bulletin*, **19** : 269-274.
- Luthman, J., Lindqvist, E., Young, D., Cowburn, R. (1990) Neonatal dopamine lesion in the rat

- results in enhanced adenylate cyclase activity without altering dopamine receptor binding or dopamine and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated (DARPP-32, immunoreactivity). *Experimental Brain Research*, **83**: 85-95.
- Mackay, A.V.P. (1980) Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, **137**: 379-383.
- Mackenzie, R.G., Zigmond M.J. (1984). High and low affinity states of striatal D<sub>2</sub> receptors are not affected by 6-hydroxydopamine or chronic haloperidol treatment. *The Journal of Neurochemistry*, **43**: 1310-1318.
- Mackenzie, R.G., Zigmond M.J. (1985) Chronic neuroleptic treatment increases D<sub>2</sub> but not D<sub>1</sub> receptors in rat striatum. *European Journal of Pharmacology*, **113** : 159-165.
- Mahan, L.C., Burch, R.M., Monsma, F.J.Jr., sibley, D.R. (1990) Expression of striatal D<sub>1</sub> dopamine receptors coupled to inositol phosphate production and Ca<sup>2+</sup> mobilization in *Xenopus* oocytes. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, **87**: 2196-2200.
- Maisto, C.R., Baumeister, A.A., Maisto, A.A. (1978) An analysis of variables related to self-injurious behavior among institutionalised retarded persons. *Journal of Mental Deficient Research*, **22**: 27-36.
- Mansour, A., Meador-Woodruff, J.H., Zhou, Q.-I., Civelli, O., Akil, H., Watson, S.J. (1991) A Comparison of D<sub>1</sub> receptor binding and mRNA in rat brain using receptor autoradiographic and in situ hybridization techniques, *Neuroscience*, **45**: 359-371.
- Marin, C., Chase, T.N. (1993) Dopamine D<sub>1</sub> receptor stimulation but not dopamine D<sub>2</sub> receptor stimulation attenuates haloperidol-induced behavioral supersensitivity and receptor up-regulation. *European Journal of Pharmacology*, **231** : 191-196.
- Markstein, R., Seiler, M.P., Vigouret, J.M., Urwyler, S., Enz, A., Dixon, K. (1988)

- Pharmacological properties of CY 208-243, a novel D<sub>1</sub> agonists. *Progress in catecholamine research*, Part B : Central aspects, eds. Sandler, M., Dahlstrom, A., Belmaker, R.H. (Alan R. Liss, New York) pp. : 59.
- Marshall, J.F., Richardson, J.S., Teitelbaum, P. (1974) Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*. **87**: 808-830.
- Martin, G.E., Williams, M., Pettibone, D.J., Yarbrough, G.G., Clinesmidt, B.V., Jones, J.H. (1984) Pharmacological profile of a novel direct-acting dopamine agonist, (+)-4-propyl-9-hydroxy-naphthoxazine [(+) PHNO]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **230**: 589-596.
- Martin, P.A., Svensson, A., Carlsson, A., Carlsson, M.L. (1994) On the role of dopamine D<sub>1</sub> vs D<sub>2</sub> receptors for the hyperactivity response elicited by MK-801, *The Journal of Neurological Transmission [GenSect]* **95**: 113.
- Mayer, M.L., Vyklicky, L.Jr., Sernagor, E. (1989) A physiologist's view of the N-methyl-D-aspartate receptor: An allosteric ion channel with multiple regulatory sites. *Drug Development Research*, **17**: 263-280.
- McAllister, G., Knowles, M.R., Ward-Booth, S.M., Sinclair, H.A., Patel, S.B., Marwood, R., Emms, F., Smith, A., Seabrook, G.R., Freeman, S.B. (1995) Functional coupling of human D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> dopamine receptors in HEK293 cells. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, **15** : 267-281.
- McBain, C.J., Mayer, M.L. (1994) N-Methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiological Review*, **74**: 723-760.
- McCoy, L., Richfield, E.K. (1996) Chronic antipsychotic treatment alters glycine-stimulated NMDA receptor binding in rat brain. *Neuroscience Letters*, **213** : 137-141.

- McGonigle, P., Boyson, S.J., Reuter, S., Molinoff, P.B. (1989) Effects of chronic treatment with selective and nonselective antagonists on the subtypes of dopamine receptors. *Synapse*, **3**: 74-82.
- Meador-Woodruff, J.H., Mansour, A., Healy, D.J., Kuehn, R., Zhou, Q.Y., Bunzow, J.R., Akil, H., Civelli, O., Watson, S.J.Jr. (1991) Comparison of the distributions of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor mRNA's in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, **5**: 231-242.
- Meador-Woodruff, J.H., Mansour, A., Grandy, D.K., Damask, S.P., Civelli, O., Watson, S.J.Jr. (1992) Distribution of D<sub>5</sub> dopamine receptor mRNA in rat brain. *Neuroscience Letters* **145**: 209-212.
- Meguro, H., Mori, H., Araki, K., Kushiya, E., Kutsuwada, T., Yamazaki, M., Kumanishi, T., Arakawa, M., Sakimura, K., Mishina, M. (1992) Functional characterization of heteromeric NMDA receptor channel expressed from cloned c DNA's. *Nature* **357** : 70-74.
- Meldrum, B. (1994) Neuroprotection by NMDA and non-NMDA glutamate antagonists. *Direct and allosteric control of glutamate receptors* ( Palfreyman, M.G., Reynolds, I.J., Skolnick, P., eds.), pp. 139-154. CRC Press, Boca Raton, Florida
- Meltzer, H.Y., Fang, V.S. (1976) The effects of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, **33**: 279-286.
- Meltzer, H.Y. (1988) in: International conference on Schizophrenia. (C. Schulz, C. Tamminga, eds.), pp.302. *Oxford Press, New York*.
- Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.-C. (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and serotonin<sub>2</sub> pK<sub>I</sub> values. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **251**: 238-246.

- Meltzer, H. Y., Burnett, S., Bastani, B., Ramirez, L.F., (1990) Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital and Community Psychiatry*, **41**: 892-897.
- Meltzer, H. Y., Gudelsky, G.A. (1992) Dopaminergic and Serotonergic effects of clozapine. Implication for a unique clinical profile. *Drug Research*, **42(1)**, Nr. 2a : 268-272.
- Meltzer, H.Y. (1992) The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *British Journal of Psychiatry*, **160**: 22-29.
- Meshul, C.K., Casey, D.E. (1989) Regional, reversible ultra structural changes in rat brain with chronic neuroleptic treatment. *Brain Research*, **489**: 338-346.
- Meshul, C.K., Janowsky, A., Casey, D.E., Stallbaumer R.K., Taylor, B. (1992a) Coadministration of haloperidol and SCH-23390 prevents the increase in « perforated » synapse due to either drug alone. *Neuropsychopharmacology*, **7**: 285-293.
- Meshul, C.K., Janowsky, A., Casey, D.E., Stallbaumer R.K., Taylor, B. (1992b) Effect of haloperidol and clozapine on the density of « perforated » synapses in caudate, nucleus accumbens, and medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, **106**: 45-52.
- Meshul, C.K., Stallbaumer, R.K., Taylor, B., Janowsky, A. (1994). Haloperidol induced morphological changes in striatum are associated with glutamate synapses. *Brain Research*, **648**: 181-195.
- Millan, M.J., (1990) K-Opioid receptors and analgesia. *Trends in Pharmacological Science*, **11**: 70-76
- Miller, W.C., DeLong, M.R. (1987) Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. *The Basal Ganglia II* (Carpenter, M.B. et Jayaraman, A. Eds.) pp.: 415-427. Plenum Press, New York.
- Mitchell, P.R., Doggett, N.S. (1980) Modulation of striatal [<sup>3</sup>H]glutamic acid release by

- dopaminergic drugs. *Life Sciences*, **26**: 2073-2081.
- Mitchell, I.J., Clarke, C.E., Boyce, S., Robertson, R.G., Peggs, D., Sambrook, M.A., Crossman, A.R. (1989) Neural mechanism underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience*, **32**: 213-226.
- Moghaddam, B., Bunney, B.S. (1990) Acute effect of typical and atypical neuroleptics on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: *in vivo* microdialysis study, *The Journal of Neurochemistry*, **54**: 1755-1760.
- Moghaddam, B., Bunney, B.S. (1993) Depolarization inactivation of dopamine neurons : terminal release characteristics. *Synapse*, **14**: 195—200.
- Moghaddam, B. (1994) Recent basic findings in support of excitatory amino acid hypotheses of schizophrenia. *Progressive Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **8**: 859-870.
- Moises, H.W., Gelernter, J., Giuffra, L.A., Zarcone, V., Wetterberg, L., Civelli, O., Kidd, K.K., Cavalli-Sforza, L.L., Grandy, D.K., Kennedy, J.L., Vinogradov, S., Mauer, J., Litt, M., Sjogren, B. (1991) No linkage between D<sub>2</sub> dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **48**: 643-647.
- Molina-Holgado, E., Dewar, K.A., Descarries, L., Reader, T.A. (1994) Altered dopamine and serotonin metabolism in the dopamine denervated and serotonine hyperinnervated neostriatum of adult rat after neonatal 6-Hydroxydopamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **270**: 713-721.
- Molina-Holgado, E., Van Gelder, N.M., Dewar, K.M. and Reader, T. (1995) Dopamine receptor alterations correlate with increased GABA levels in adult rat neostriatum: Effects of a neonatal 6-hydroxydopamine denervation. *Neurochemistry International* **27**: 443-451.

- Molloy, A.G., Waddington, J.L., (1984) Dopaminergic behaviour stereospecifically promoted by the D<sub>1</sub> agonist R-SK&F 38393 and selectively blocked by the D<sub>1</sub> antagonist SCH 23390. *Psychopharmacology*, **82**: 409-410.
- Molloy, A.G., O'Boyle, K.M., Pugh, M.T., Waddington, J.L. (1986) Locomotor behaviors in response to new selective D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor agonists, and the influence of selective antagonists. *Pharmacology and Biochemistry Behavior.*, **25**: 249-253.
- Monaghan, D.T., Bridges, R.J., Cotman, C.W. (1989) The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **29**: 365-402.
- Monyer, H., Seeburg, P.H., Wisden, W, (1991) Glutamate-operated channels : Developmentally early and mature forms arise by alternative splicing. *Neurons*, **6**: 799-810.
- Monyer, H., Sprengel, R., Schoepfer, R., Herb, A., Higuchi, M., Lomeli, H., Burnashev, N., Sakman, B., Seeburg, P. (1992) Heteromeric NMDA receptors: Molecular and functional distinction of subtypes. *Science*, **259**: 1217-1221.
- Moore, K.E., Demarest, K.T. (1984) Regulation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons : The role of prolactin. *Catecholamines, Part B. Neuropharmacology and Central Nervous System : Theoretical Aspects* (Usdin, E., Carlsson, A., Dahlström, A., Engel, J., Eds.), pp.: 451-462. Alan R. Liss, New York
- Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S., Baudry, M. (1986) Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate antagonist, AP5. *Nature* **319**: 774-776.
- Mount, H., Boksa, P., Chaudieu, I., Quirion, R. (1989) Phencyclidine and related compounds evoke [<sup>3</sup>H]dopamine release from rat mesencephalic cell cultures by a mechanism independent of the phencyclidine receptor, sigma binding site, or dopamine uptake site.

- Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **68**: 1200-1206.
- Moy, S.S., Criswell, H.E., Breese, G.R. (1997) Differential effects of bilateral dopamine depletion in neonatal and adult rats. *Neurosciences Biobehavior*, **21** : 425-435.
- Muller, P. and Seeman, S. (1977) Brain neurotransmitter receptors after long-term haloperidol: dopamine, acetylcholine, serotonin, alpha-noradrenergic and naloxone receptors. *Life Sciences*, **21**: 1751-1758.
- Murray, A.M., Waddington, J.L. (1990) The interaction of clozapine with dopamine D<sub>1</sub> versus dopamine D<sub>2</sub> receptor-mediated function. *Behavioural Indices*, **186**: 79-86.
- Nakanishi, S. (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, **258**: 597-603.
- Neve, K.A., Neve, R.L., Fidel, S., Janowsky, A., Higgins, G.A. (1991) Increased abundance of alternatively spliced forms of D2 dopamine receptor mRNA after denervation. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.*, **88**: 2802-2806.
- Niehoff, D.L. (1986) Receptor localization and characterization by quantitative autoradiography. *Chemical and Functional Assays of Receptor Binding. Short Course 1 Syllabus*, Society for Neuroscience, Washington, D.C., pp. : 33-48
- Nishikawa, T., Takashima, M., and Toru, M. (1983) Increased [<sup>3</sup>H]kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosciences Letters*, **40**: 245-250.
- Noga, J.T., Hyde, T.M., Herman, M.M., Spurney, C.F., Bigelow, L.B., Weinberger, D.R. Kleinman, J.E. (1997) Glutamate receptors in the postmortem striatum of schizophrenic, suicide and control brains. *Synapse*, **27**: 168-176.
- Nowak, J.Z., Arbilla, S., Galzin, A.M., Langer, S.Z. (1983) Changes in sensitivity of release modulating dopamine autoreceptors after chronic treatment with haloperidol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **226**: 558.

- Nyhan, W.L., (1994) The Lesch-Nyhan disease in destructive behavior in developmental disabilities. (Thompson, T., Gray, D.B., Eds.) *Destructive Behavior in Developmental Disabilities*, SAGE, Thousand Oaks, CA. pp.: 181-197.
- O'Dell, S.J., La Hoste, G.J., Widmark, C.B., Shapiro, R.M., Potkin, S.G., Marshall, J.F. (1990) Chronic treatment with clozapine or haloperidol differentially regulates dopamine and serotonin receptors in rat brain. *Synapse* **6**: 146-153.
- O'Dell, S.J., Weihmuller, F.B., Marshall, J.F. (1993) Methamphetamine-induced dopamine overflow and injury to striatal dopamine terminals: attenuation by dopamine D<sub>1</sub> or D<sub>2</sub> antagonists. *The Journal of Neurochemistry*, **60**: 1792-1799.
- Oke, A., Keller, R., Adams, R.N. (1978) dopamine and norepinephrine enhancement in discrete rat brain regions following neonatal 6-hydroxydopamine treatment. *Brain Research*, **148**: 245-250.
- Olney, J.W., Ho, O.L., Rhee, V. (1971) Cytotoxic effects of acid and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system. *Experimental Brain Research*, **14**: 61-76.
- Olney, J.W., Farber, N.B. (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **52**: 998-1007.
- O'Malley, K.L., Harmon, S., Tang, L., Todd, R.D. (1992) The rat dopamine D<sub>4</sub> receptors: sequence, gene structure, and demonstration of expression in the cardiovascular system. *New Biology*, **4**: 137-146.
- Onn, S.P., Berger, T.W., Stricker, E.M., Zigmond, M.J. (1986) Effects of intraventricular 6-hydroxydopamine on dopamine innervation of striatum: Histochemical and neurochemical analysis. *Brain Research*, **29**: 391-396.
- Ossowska, K. (1995) The subsensitivity of striatal glutamate receptors induced by chronic

- haloperidol in rats. *European Journal of Pharmacology*, **294**: 685-691.
- Ouagazzal, A., Nieoullon, A., Amalric, M. (1993) Effects of dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor blockade on MK-801-induced hyperlocomotion in rats, *Ppsychopharmacology*, **111**: 427.
- Patneau, D., Mayer, M.L. (1990) Structure activity relationships for amino acid transmitter candidates acting at N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *The Journal of Neuroscience*, **10**: 2385-2399.
- Paxinos, G., Watson, C. (1986) The rat brain in Stereotaxic coordinates (Second edition). *Academic Press Australia*.
- Petralia, R.S., Wang, Y.-X., Wenthold, R.J. (1994) The NMDA receptor subunits NR2A and NR2B show histological and ultrastructural localization patterns similar to those of NR1. *The Journal of Neuroscience* **14**: 6102-6120.
- Pfeiffer, f.R., Wilson, W.J., Weinstock, J., Kuo, G.Y., Chambers, P.A., Holden, K.G., Hahn, R.A., Wardell, J.R., Tobia,A.J., Setler, P.E., Sarau, H.M. (1982) Dopaminergic activity of substituted 6-chloro-1-phenyl-2,3,4,5,-tetrahydro-1H-3-benzazepines. *Journal of Medical Chemistry* **25**: 352-358.
- Pizzi, M., Da Prada, M., Valerio, A., Memo, M., Spano, P.F., Haefely, W.E. (1988) Dopamine D<sub>2</sub> receptor stimulation inhibits inositol phosphate generating system in rat striatal slices. *Brain Research*, **456**: 235-240.
- Porceddu, M.L., Giorgi, O., Ongini, E., Mele, S., Biggio, G. (1986) [<sup>3</sup>H]SCH-23390 binding sites in the rat substantia nigra: Evidence for a presynaptic localization and innervation by dopamine. *Life Sciences*, **39**: 321-328.
- Portera-Cailliau, C., Price, D., Martin, L.J. (1996) N-methyl-D-aspartate receptor proteins NR2A and NR2B are differentially distributed in the developing rat central nervous system as revealed by subunit-specific antibodies. *Journal of Neurochemistry*, **66**: 692-700.

- Qin, Z.-H., Zhou, L.-W., Weiss, B. (1994) D<sub>2</sub> dopamine receptor messenger RNA is altered to a greater extent by blockade of glutamate receptors than by blockade of dopamine receptors. *Neuroscience*, **60**: 97-114.
- Radja, F., El Mansari, M., Soghomonian, J.-J., Dewar, K.M., Ferron, A., Reader, T.A., Descarries, L. (1993) Changes in D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in adult rat neostriatum after neonatal dopamine denervation: quantitative data from ligand binding, *in situ* hybridization and iontophoresis. *Neuroscience*, **57**: 635-648.
- Ransom, R.W., Deschenes, N. (1990) Polyamines regulate glycine interaction with the N-methyl-D-aspartate receptor. *Synapse*, **5**: 294-298.
- Reader, T.A., Brière, R., Gottberg, E., Diop, L., Grondin, L.(1988b) Specific [<sup>3</sup>H]SCH23390 binding to dopamine D<sub>1</sub> receptors in cerebral cortex of the rat : evidences for heterogeneties in distribution and affinity states. *The Journal of Neurochemistry*, **50**: 451-463.
- Reader, T.A., Molina-Holgado, E., Dewar, K.M. (1992) Comparative biochemical pharmacology of central nervous system dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors. *Molecular Neurobiology*, **6** : 425-450.
- Reader, T.A., Radja, F., Dewar, K.M., Descarries, L. (1995) Denervation, hyperinnervation, and interactive regulation of dopamine and serotonin receptors. *Annals of the New York Academy of Science*, **757**: 293-310.
- Reader, T.A., Ase, A.R., Huang, N., Hébert, C., Van Gelder, N.M. (1998) Neuroleptics and dopamine transporters. *Neurochemical Research* **23** : 73-78.
- Reader, T.A., Strazielle, C. (1999a) Quantitative autoradiography of monoamine uptake sites and receptors in rat and mouse brain. *Neuromethods Vol.33 Cell Neurobiology Techniques*, (boulton, A.A., Baker, G.B., Bateson, A.N., Eds.), Humana Press, Totowa, New Jersey,

pp. 1-51.

Reader, T.A., Dewar, K.M. (1999b) Effects of denervation and hyperinnervation on dopamine and serotonin systems in the rat neostriatum : Implications for human Parkinson's disease. *Neurochemistry International* **34** : 1-21.

Reynolds, I.J. (1994) [<sup>3</sup>H]CGP 39653 binding to the agonist site of the N-methyl-D-aspartate receptor is modulated by Mg<sup>2+</sup> and polyamines independently of the arcaine-sensitive site. *The Journal of Neurochemistry*, **62**: 54-62.

Rhoads, D.E., Osburn, L.D., Peterson, N.A., Raghupathy, E. (1983) Release of neurotransmitter amino acids from synaptosomes : enhancement of calcium-independent efflux by oleic and arachidonic acids. *Journal of Neurochemistry*, **41**: 531-537.

Riva, M.A., Tascadda, F., Lovati, E., Racagni, G. (1997) Regulation of NMDA receptor subunit messenger RNA levels in the rat brain following acute and chronic exposure to antipsychotic drugs. *Molecular Brain Research*, **50**: 136-142.

Robertson, A., MacDonald C. (1984) Atypical neuroleptics clozapine and thioridazine enhance amphetamine-induced stereotypy. *Pharmacological and Biochemical Behavior*, **21**: 97-101.

Robertson, G.S., Damsma, G., Fibiger, H.C. (1991) Characterization of dopamine release in the substantia nigra by in vivo microdialysis in freely moving rats. *Journal of Neurosciences*, **11**: 2209-2216.

Rock, D.M., Macdonald, R.L. (1991) The polyamine spermine has multiple actions on N-methyl-D-aspartate receptor single-channel currents in cultured cortical neurons. *Molecular Pharmacology* **41**: 83-88.

Rosales, M.G., Martinez-Fong, D., Morales, R., Nunez, A., Flores, G., Gongora-Alfaro, J.L., Floran, B., Aceves, J. (1997) Reciprocal interaction between glutamate and dopamine in

- the pars reticulata of the substantia nigra : a microdialysis study. *Neuroscience*, **80**: 803-810.
- Rowley, M., Leeson, P.D., Stevenson, G.I., Moseley, A.M., Stanfield, I., Sanderson, I., Robinson, L., Baker, R., Kemp, J.A., Marshall, G.R. (1992) 3-Acyl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones. Systemically active anticonvulsants acting by antagonism at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor complex. *The Journal of Medicinal Chemistry*, **36**: 3386-3396.
- Rupniak, N.M., Hall, M.D., Kelly, E., Fleminger, S., Kilpatrick, G., Jenner, P., Marsden, C.D. (1985) Mesolimbic dopamine function is not altered during continuous chronic treatment of rats with typical or atypical neuroleptic drugs. *The Journal of Neural Transmission*, **62** : 249-266.
- Sakurai, S.Y., Cha, J.H., Penney, J.B., Young, A.B. (1991) Regional distribution and properties of [<sup>3</sup>H]MK-801 binding sites determined by quantitative autoradiography in rat brain. *Neuroscience*, **40**: 533-543.
- Saller, C., Salama, A. (1986) 3-Metoxytyramine accumulation, effects of typical neuroleptics and various atypical compounds, Naunyn-Schmiedeb. *The Archives of Pharmacology* **344** : 125.
- Samuel, D., Errami, M., Nieoullon, A. (1990) Localization of N-methyl-D-aspartate receptors in the rat striatum : Effects of specific lesions on the [<sup>3</sup>H]3-(2-carboxypiperazin- 4-yl)propyl-1-phosphonic acid binding. *The Journal of Neurochemistry*, **54** : 1926-1933.
- Saner, A., Thoenen, H. (1971) Model experiments on the molecular mechanism of action of 6-hydroxydopamine. *Molecular Pharmacology*, **7**: 147-154.
- Sasaki, T., Kennedy, J.L., Nobrega, J.N. (1998) Regional brain changes in [<sup>3</sup>H]SCH23390 binding to dopamine D<sub>1</sub> receptors after long-term haloperidol treatment : Lack of

- correspondence with the development of vacuous chewing movements. *Behavioral Brain Research*, **90** : 125-132.
- Savasta, M., Dubois, A., Benavidès, J., Scatton, B. (1988) Different plasticity changes in D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in rat striatal subregions following impairment of dopaminergic transmission. *Neuroscience Letters*, **85**: 119-124.
- Savasta, M., Dubois, A., Feuerstein, C., Manier, M., Scatton, B. (1987) Denervation supersensitivity of striatal D<sub>2</sub> dopamine receptors is restricted to the ventro- and dorsolateral regions of the striatum, *Neuroscience Letters* **74**: 180-186.
- Scatton, B. (1993) The NMDA receptor complex. *Fundamentals in Clinical Pharmacology* **7**: 387-400.
- Scherman, A.D., Davidson, A.T., Baruah, S., Hegwood, T.S., Waziri, R. (1991) Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia. *Neuroscience Letters* **121**: 77-80.
- Schinelli, S., Paolillo, M., Corona, G.L. (1994) Opposing actions of D<sub>1</sub>- and D<sub>2</sub>- dopamine receptors on arachidonic acid release and cyclic AMP production in striatal neurons, *The Journal of Neurochemistry*, **62**: 944-949.
- Schmidt, W.J., Bubser, M., Hauber, W. (1992) Behavioural pharmacology of glutamate in the basal ganglia, *The Journal of Neural Transmission*, **38**: 65.
- Schotte, A., Janssen, P.F.M., Megens, A.A.H.P., Leysen, J.E. (1993) Occupancy of central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. *Brain Research*, **631**: 191-202.
- Schwartz, J.-C., Giros, B., Martres, M.-P., Sokoloff, P. (1993) Multiple dopamine receptors as molecular targets for antipsychotics. *International Academy of Biomedical Drug Research, Volume 4. New Generation of antipsychotic drugs: Novel Mechanisms of action* (N. Brunello, J. Mendlewicz et J. Racagni, Eds.) pp. 1-14. Karger, Basel.

- See, R.E., Aravagiri, M., Ellison, G.D. (1989) Chronic neuroleptic treatments in rats produces persisting changes in GABA<sub>a</sub> and dopamine D<sub>2</sub>, but not D<sub>1</sub> receptors, *Life Sciences*, **44**: 229-236.
- See, R.E., Toga, A.W., Ellison, G. (1990) Autoradiographic analysis of regional alterations in brain receptors following chronic administration and withdrawal of typical and atypical neuroleptics in rats. *The Journal Neural Transmission*, **82** : 93-109.
- See, R.E., Chapman, M.A., Murray, C.E., Aravagiri, M. (1992) Regional differences in chronic neuroleptic effects on extracellular dopamine activity. *Brain Research Bulletin*, **29**: 473-478.
- See, R.E., Chapman, M.A. (1994) Chronic haloperidol, but not clozapine, produces altered oral movements and increased extracellular glutamate in rats. *European Journal of Pharmacology*, **263**: 269-276.
- Seeburg, P.H. (1993) The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends in Neurosciences*, **16**: 359-365.
- 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. *Pharmacological Reviews*, **32**: 229-313.
- Seeman, P. (1987) Dopamine receptors and dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* **1**: 133-152.
- Seeman, P. (1988) Tardive dyskinesia, dopamine receptors, and neuroleptic damage to cell membranes, *The Journal of Clinic Pharmacology*, **8** (Suppl. 4): 3-9.
- Seeman, P., Guan H-C., Niznik, H.B. (1989a) Endogenous dopamine lowers the dopamine D<sub>2</sub> receptor density as measured by [<sup>3</sup>H]raclopride: Implications for positron emission tomography of the human brain. *Synapse*, **3**: 96-97.

- Seeman, P., Niznik, H.B., Guan H-C., Booth, G., Ulpian, C. (1989b) Link between D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> dopamine receptors in reduced in schizophrenia and Huntington diseased brain. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, **86**: 10156-10160.
- Seeman, P. (1990) Atypical neuroleptics: Role of multiple receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **82** (Suppl. 358): 14-20.
- Seeman, P., M.D., Ph.D. (1992) Dopamine receptors sequences, therapeutic levels of neuroleptics occupy D<sub>2</sub> receptors, clozapine occupys D<sub>4</sub>. *Neuropsychopharmacology* **7** (4): 261-284.
- Seeman, P., Guan, H-C., Van Tol H.H.M. (1993) Dopamine D<sub>4</sub> receptors elevated in schizophrenia. *Nature* **365** : 441-445.
- Shapiro, L.A., Offord, S.J., Ordway, G.A. (1995) The effect of chronic treatment with a novel aryl-piperazine antipsychotic on monoamine receptors in rat brain. *Brain Research*, **677**: 250-256.
- Sibley, D.R., Monsma Jr, F.J., Shen, Y. (1993) Molecular neurobiology of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors. *Waddington, J. D<sub>1</sub>: D<sub>2</sub> Dopamine Receptor Interactions. Neuroscience and Psychopharmacology*, pp: 1-21
- Simpson, M.D., Slater, P., Royston, M.C. Deakin, J.F. (1992) Regionally selective deficits in uptake sites for glutamate and gamma-aminobutyric acid in the basal ganglia in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **42**: 273-282.
- Sokoloff, P., Giros,B., Martres, M.P., Schwartz, J-C. (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D<sub>3</sub>) as a target for neuroleptics. *Nature* **347**: 146-151.
- Stachowiak, M.K., Bruno, J.P., Snyder, A.M., Stricker, E.M., Zigmond, M.J. (1984) Apparent sprouting of striatal dopaminergic terminals after dopamine-depleting brain lesions

- inneonatal rats. *Brain Research* **291** : 164-167.
- Standaert, D.G., Testa, C.M., Young, A.B., Penney, J.B. (1994) Organization of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor gene expression in the basal ganglia of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **343**: 1-16.
- Starr, M. (1987) Opposing roles of dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in nigral  $-[^3\text{H}]\text{-Y}$ -aminobutyric acid release ? *Journal of Neurochemistry*, **49**: 1042-1049.
- Starr, M., Starr, B. (1994) Comparison of the effects of NMDA and AMPA antagonists on the locomotor activity induced by selective D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine agonists in reserpine-treated mice. *Psychopharmacology* **144**: 469-476.
- Starr, M. (1995) Glutamate dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> balance in the basal ganglia and its relevance to Parkinson's disease. *Synapse*, **19**: 264-293.
- Stoof, J.C., Keabian, J.W. (1981) Opposing roles for D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature*, **294**: 366-368.
- Stoof, J.C., Keabian, J.W. (1984) Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sciences* **35**: 2281-2296.
- Sugihara, H., Moriyoshi, K., Ishii, T., Masu, M., Nakanishi, S. (1992) Structure and properties of 7 isoforms of the NMDA receptors generated by alternative splicing. *Biochemical and Biophysical Common Research* **185** : 826-832.
- Sunahara, R.K., Guan, H.C., O'Dowd, B.F., Seeman, P., Laurier, L.G., Ng, G., George, S.R., Torchia, J., Van Tol, H-H.M., Niznik, H.B. (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D<sub>5</sub> receptors with higher affinity for dopamine. *Nature* **350**: 614-619.
- Tallaksen-Greene, S.J., Wiley, R.G., Albin, R.L. (1992) Localization of striatal excitatory amino acid binding site subtypes to striatonigral projection neurons. *Brain Research*, **594**: 165-170.

- Tamminga, C.A.(1997) The neuropsychiatric aspects of schizophrenia. *Third edition of the textbook of neuropsychiatry*, APA Press, Washington, D.C., pp. 855-882.
- Tarazi, F.I., Florijn, W.J., Creese, I. (1996) Regulation of ionotropic glutamate receptors following subchronic and chronic treatment with typical and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology* **128** : 371-379.
- Tarazi, F.I., Florriijn, W.J., Creese, I. (1997) Differential regulation of dopamine receptors after chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment. *Neuroscience* **78** : 985-996.
- Titeler, M., Seeman, P. (1980) Radioreceptor labeling of pre-and post-synaptic dopamine receptors. In *Long-term Effects of Neuroleptics* (Cattabeni, F., Racagni, G., Spano, P.F., Costa, E., eds.) New York : Raven Press. *Advanced Biochemistry and Pharmacology*, **24** : 159.
- Tolbert, L.C., Morris, P.E. Jr., Spollen, J.J., Ashe, S.C. (1992) Stereospecific effects of ascorbic acid and analogues on D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> agonist binding, *Life Sciences* **51**: 921-930.
- Towle, A.G., Criswell, H.E., Maynard, E.H., Lauder, J.M., Joh, T.H., Mueller, R.A., Breese, G.R. (1989) Serotonergic innervation of the rat caudate following a neonatal 6-hydroxydopamine lesion : an anatomical, biochemical and pharmacological study. *Pharmacological and Biochemical Behavior*, **34** : 367-374.
- Tsuruta, K., Frey, E.A., Grewe, C.W., Cote, T.E., Eskay, R.L., Kababian, J.W. (1981) Evidence that LY-141865 specifically stimulates the D<sub>2</sub> dopamine receptor. *Nature* **292**: 463-465.
- Ulas, J., Nguyen, L., Cotman C.W. (1993) Chronic haloperidol treatment enhances binding to NMDA receptors in rat cortex. *NeuroReport* **4**: 1049-1051.
- Undie, A.S., Friedman, E. (1990) Stimulation of a dopamine D<sub>1</sub> receptor enhances inositol phosphate formation in rat brain. *The Journal of Parmacology and Experimental Therapeutics*, **253**: 987-992.

- Ungerstedt, U. (1971b) Use of intracerebral injections of 6-hydroxydopamine as a tool for morphological and functional studies (Eds). *6-hydroxydopamine and catecholamine neurons*. North-Holland, Amsterdam, pp. 315-332.
- Unnerstall, J.R., Niehoff, D.L., Kuhar, M.J., Palacios, J.M. (1982) Quantitative receptor autoradiography using [<sup>3</sup>H]Ultrafilm : application to multiple benzodiazepine receptors. *Journal of Neuroscience Methods* **6**: 59-73
- Vallar, L., Meldolesi, J. (1989) Mechanisms of signal transduction at the dopamine D<sub>2</sub> receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* **10**: 74-77.
- Van Tol, H.H.M., Bunzow, J.R., Guan, H.C., Sunahara, R.K., Seeman, P., Niznik, H.B., Civelli, O. (1991) Cloning of human dopamine D<sub>4</sub> receptor gene with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* **350**: 610-614.
- Wachtel, H., Truski, L. (1990) Glutamate: A new target in schizophrenia. *Trends in Pharmacological Sciences*, **11**: 219-220.
- Wachtel, S.R., Brooderson, R.J., White, F.J. (1992) Parametric and pharmacological analyses of the enhanced grooming response elicited by the D<sub>1</sub> dopamine receptor agonist SKF 38393 in the rat. *Psychopharmacology*, **109**: 41-48.
- Walters, J.R., Bergstrom, D.A., Carlson, J.H., Chase, T.N., Braun, A.R. (1987) D<sub>1</sub> dopamine receptor activation required for postsynaptic expression of D<sub>2</sub> agonist effects. *Science*, **236**: 719-722.
- Wamsley, J.K., Alburges, M.E., McQuade, R.D., Hunt, M. (1992) CNS distribution of D<sub>1</sub> receptors: Use of new specific D<sub>1</sub> receptor antagonist, [<sup>3</sup>H]SCH39166. *Neurochemistry International* **20**: 132S-128S.
- Wang, R.Y., Arvanov, V.L. (1996) The potentiation of NMDA induced inward current by antipsychotics in cortical cells. *Neuroscience Abstract* **22**: 65.

- Wanibuchi, F., Usada, S. (1990) Synergistic effects between D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine antagonists on catalepsy in rats. *Psychopharmacology*, **102**: 339-342.
- Watkins, J.C., Krogsgaard-Larsen, P., Honoré, T (1991) Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid agonists and competitive antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences. Special Report* 4-12.
- Weick, B.G., Walters, J.R. (1987) Effects of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor stimulation on the activity of substantia nigra par reticulata neurons in 6-hydroxydopamine lesioned rats: D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> co-activation induces potential responses. *Brain Research* **405**: 234-246.
- White, F.J., Wang, R.Y. (1983) Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. *Science* **221**: 1054-1057.
- White, S.H. (1986) The physical nature of planar bilayer membranes. In *Ion Channel Reconstitution* (C. Miller, Ed.) pp. 3-36. Plenum Press, New York.
- Williams, K., Romano, C., Dichter, M.A., Molinoff, P.B. (1991) Modulation of the NMDA receptor by polyamines. *Life Sciences* **48**: 469-498.
- Wilmot, C.A., Szczepanik, A.M. (1989) Effects of acute and chronic treatment with clozapine and haloperidol on serotonin (5-HT<sub>2</sub>) and dopamine (D<sub>2</sub>) receptors in the rat brain. *Brain Research* **287**: 288-298.
- Winchel, R.M., Stanley, M. (1991) Self-injurious behavior : A review of the behavior and biology of self-mutilation. *American Journal of Psychiatry* **148**: 306-317.
- Wood, P.L., Rao, T.S., Lyengar, S., Lanthorn, T., Monahan, J., Cordi, A., Sun, E., Vasquez, M., Gray, N., Contreras, P. (1990) A review of the in vitro and in vivo neurochemical characterization of the NMDA/PCP/glycine/ion channel receptor macrocomplex. *Neurochemical Research* **15**: 217-230.
- Wood, P.L. (1995) The co-agonist concept: is the NMDA associated glycine receptor saturated in

- vivo. *Life Sciences* **57**: 301-310.
- Wüllner, U., Brouillet, E., Isacson, O., Young, A.B., Penney, J.B. (1993) Glutamate receptor binding sites in MPTP-treated mice. *Experimental Neurology* **121**: 284-287.
- Yokoyama, C., Okamura, H., Nakajima, T., Taguchi, J., Ibata, Y. (1994) Autoradiographic distribution of [<sup>3</sup>H]YM-09151-2, a high affinity and selective ligand for the dopamine D<sub>2</sub> receptor group, in the rat brain and spinal cord. *Journal of Comparative Neurology*, **344**:121-136.
- Youngren, K.D., Daly, D.A., Moghaddam, B. (1993) Distinct actions of endogenous excitatory amino acids on the outflow of dopamine in the nucleus accumbens, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **264**: 289-293.
- Zhang, W., Tilson, H., Stachowiak, M.K., Hong, J.S. (1989) Repeated haloperidol administration changes basal release of strial dopamine and subsequent response to haloperidol challenge. *Brain Research*, **484**: 389.
- Zhou, Q.Y., Grandy, D., Thambi, L., Kusher, J., Van Tol, H-H.M., Cone, R., Pribnow, D., Salon, J., Bunzow, J.R., Civelli, O. (1990) Cloning and expression of human and rat D<sub>1</sub> dopamine receptors. *Nature* **347**: 76-80.
- Zigmond, M.J., Stricker, E.M. (1972) Deficits in feeding behavior after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in rats. *Science*, **177**: 1211-1214.
- Zigmond, M.J., Acheson, A.L., Stachowiak, M.K., Stricker, E.M. (1984) Neurochemical compensation after nigrostriatal bundle injury in an animal model of preclinical parkinsonism. *Archives of Neurology*, **41**: 856-861.
- Zigmond, M.J., Hastings, T.G., Abercrombie, E.D. (1992) Neurochemical responses to 6-hydroxydopamine and L-dopa therapy: Implications for Parkinson's disease. *Annual NewYork Academy of Science* **648**: 71-86.