

2ml. 2824.8

Université de Montréal

**Effets du gabapentin sur les sites de liaison
sérotoninergiques
du cerveau de rat**

Par

Denisa Radoi

Département de Pharmacologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M. Sc.)

En pharmacologie

Décembre 1999

©Denisa Radoi, 2000



W
4
H58
2000
N. 090

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Effets du gabapentin sur les sites de liaison
sérotoninergiques
du cerveau de rat**

présenté par :

Denisa Radoi

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Chouinard Guy, M.D , M.Sc.

Dewar Karen, Ph.D

Elie Robert, M.D , Ph.D

Massicotte Guy, Ph.D

Trudeau Louis-Eric, Ph.D

Mémoire accepté le 14 juin 2000

Sommaire

Le gabapentin est une molécule lipophile dérivée de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Ce médicament traverse la barrière hémato-encéphalique, se lie à la sous-unité $\alpha_2\beta$ des canaux calciques voltage-dépendants de type L et réduit l'influx de Ca^{2+} dans les neurones de rat. Le gabapentin diminue la libération de la sérotonine dans le système nerveux central. Par contre, il n'affecte pas directement les récepteurs sérotoninergiques et ne modifie pas la recapture du neurotransmetteur. Des études animales et cliniques ont démontré que le gabapentin possède des propriétés anticonvulsivantes, anxiolytiques et analgésiques. Si l'activité anticonvulsivante du gabapentin peut être, du moins, en partie, expliquée par son effet inhibiteur sur les canaux calciques de type L, son mécanisme d'action anxiolytique est encore inconnu. A l'encontre des benzodiazépines qui influencent la neurotransmission GABAergique, le gabapentin n'affecte pas directement les cibles moléculaires de cette neurotransmission. L'implication de la neurotransmission sérotoninergique dans l'anxiété est supportée par l'efficacité thérapeutique des agonistes 5-HT_{1A} et des inhibiteurs spécifiques de la recapture sérotoninergique, ainsi que par les propriétés anxiogéniques des agonistes 5-HT_{1B} . Considérant ces observations, nous avons émis l'hypothèse que le gabapentin, en diminuant la libération de la sérotonine centrale, induirait des modifications de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} , sans affecter pour autant les transporteurs. Pour évaluer cette hypothèse, nous avons étudié les effets de l'administration chronique du gabapentin sur la radioliation de ligands spécifiques aux récepteurs 5-HT_{1A} , aux récepteurs 5-HT_{1B} et aux transporteurs sérotoninergiques du rat.

Le gabapentin fut administré i.p. pendant 21 jours à 30 mg/kg et à 100 g/kg et comparé au salin. Les études topologiques ont été effectuées par autoradiographie

quantitative en utilisant le [^3H]citalopram pour la radioliation aux transporteurs sérotoninergiques, le [^3H]8-OHDPAT pour marquer les récepteurs 5-HT_{1A} et le [^3H]GR 125743 pour la radioliation aux récepteurs 5-HT_{1B}. La densité des récepteurs et des sites de recapture de la sérotonine a été évaluée par un analyseur d'images informatisé (MCIDTM) qui permet une haute résolution dans la quantification des densités optiques de films autoradiographiques. Les régions cérébrales analysées ont été les suivantes : le cortex (cingulaire, frontal, pariétal, entorhinal), le septum (latérodorsal et latérointermédiaire), les noyaux *raphé* (dorsal et médian), l'hippocampe (CA1,2,3 et DG), la substance noire, le *globus pallidus*, le noyau *accumbens* et caudéputamen (rostral et caudal).

Nous avons trouvé que le traitement au gabapentin diminue la radioliation du 8-OHDPAT tritié aux récepteurs 5-HT_{1A} de l'hippocampe (le CA1 et DG), du cortex frontal et du septum et réduit aussi la radioliation du GR 125743 tritié aux 5-HT_{1B} du DG hippocampique. Par contre, ce traitement n'affecte pas la radioliation aux sites de recapture de la sérotonine. Une interprétation possible de nos résultats est que le gabapentin affecte les récepteurs sérotoninergiques de façon indirecte. En diminuant l'influx calcique dans les canaux calciques centraux, au niveau du cortex frontal, de l'hippocampe (CA1 et DG) et du septum, le gabapentin pourrait entraîner une réduction de la libération de la 5-HT. La diminution de ce neurotransmetteur induirait alors une régulation à la baisse des autorécepteurs 5-HT_{1B} dans le DG. Par ailleurs, la diminution de l'entrée du calcium provoquée par le gabapentin pourrait induire une baisse d'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques pour leur ligand spécifique.

Table des matières

Sommaire

	ii
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xii

Chapitre I : Introduction	1
1.1 Gabapentin : généralités	2
1.1 Pharmacodynamie du gabapentin	3
1.2 Implication de la sérotonine en anxiété	6
1.3 Classification des récepteurs sérotoninergiques et leur rôle dans l'anxiété	13
1.4 La famille des récepteurs 5-HT ₁	17
1.4.1 Les récepteurs 5-HT _{1A}	18
1.4.1.1 Distribution et fonction.	24
1.4.1.2 Structure moléculaire	24
1.4.1.3 Les systèmes de transduction	27
1.4.1.4 Agonistes et antagonistes	28

1.4.2 Les récepteurs 5-HT _{1B}	29
1.4.2.1 Distribution et fonction	30
1.4.2.2 Structure moléculaire	32
1.4.2.3 Les systèmes de transduction	33
1.3.2.4 Agonistes et antagonistes	33
1.3.2.4.1 Antagonistes	34
1.4.3 Les transporteurs sérotoninergiques	35
1.4.3.1 Localisation des transporteurs sérotoninergiques	35
1.4.3.2 Structure moléculaire des transporteurs sérotoninergiques	38
1.4.3.3 Mécanisme des transporteurs sérotoninergiques	39
1.4.3.4 Régulation des transporteurs sérotoninergiques	39
1.4.3.5 Bloqueurs des transporteurs sérotoninergiques	41
 Chapitre II : La problématique	 44
 Chapitre III : Matériel et méthodes	 48
3.1 Discussion du choix des matériels et méthodes utilisées	49
3.2 Rats expérimentaux	50
3.3 Médicament étudié	50
3.4 Préparations des coupes cérébrales	51

3.5 Préparation des lames gélatinées	51
3.6 Radioliation des préparations cérébrales	52
3.6.1 La technique d'autoradiographie	52
3.6.2 Autoradiographie des sites de recapture de la sérotonine, des récepteurs 5-HT _{1A} et 5-HT _{1B}	53
3.6.2.1 Radioliation du citalopram tritié aux sites de recapture de la sérotonine	53
3.6.2.2 Radioliation du 8-OHDPAT tritié aux récepteurs 5-HT _{1A}	54
3.6.2.3 Radioliation du GR125743 tritié aux récepteurs 5-HT _{1B}	55
3.6.3 Quantification des récepteurs par autoradiographie	56
3.7 Zones cérébrales étudiées	58
3.8 Les produits chimiques à l'étude	59
3.9 Les ligands radioactifs	60
3.10 Analyses statistiques	60
 Chapitre IV : Résultats	 65
4.1 La liaison du [³ H]citalopram aux transporteurs de sérotonine	66
4.2 La radioliation du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT _{1A}	68
4.3 La radioliation du GR 125743 aux récepteurs 5-HT _{1B}	72
 Chapitre V : Discussion	 80

5.1 Discussion du choix des méthodes utilisées	81
5.2 Effets du gabapentin sur les sites de recapture de la sérotonine	82
5.3 Effets du gabapentin sur les récepteurs 5-HT _{1A}	83
5.4 Effets du gabapentin sur les récepteurs 5-HT _{1B}	88
5.5 Conclusions	90
 Chapitre VI : Bibliographie	 91

Liste des figures

1. Schéma décrivant les mécanismes d'action sérotoninergiques expliquant les propriétés anxiolytiques, anti-impulsifs et antidépresseurs des agonistes (partiels) des récepteurs 5-HT_{1A} 9
2. La famille des récepteurs sérotoninergiques 16
3. Structure du récepteur 5-HT_{1A} 26
4. Schéma du mécanisme de transport du site de recapture sérotoninergique 40
5. Topographie des aires cérébrales étudiées : DG, SN, cortex entorhinal 62
6. Topographie des aires cérébrales étudiées : les noyaux raphé dorsal, médian 62

7.	Topographie des aires cérébrales étudiées : l'hippocampe (CA ₁ , CA ₂ , CA ₃ , DG)	63
8.	Topographie des aires cérébrales étudiées : CPU _r , CPU _c , nAc, SLD, SLI	63
9.	Topographie des aires cérébrales étudiées : GP, cortex cingulaire, frontal et pariétal	64
10.	Radioliation du [³ H] 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT _{1A} dans le septum latéro-dorsal	74
11.	Radioliation du [³ H] 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT _{1A} dans le CA ₁ hippocampique	75
12.	Radioliation du [³ H] 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT _{1A} dans le DG hippocampique	76

13. Radioliation du [^3H] 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex frontal 77
14. Radioliation du [^3H] 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le septum latéro-intermédiaire 78
15. Radioliation du [^3H] GR 125743 aux récepteurs 5-HT_{1B} dans le DG hippocampique 79

Liste des tableaux

I.	Classification des récepteurs sérotoninergiques	15
II.	Radioliation du [^3H]citalopram aux sites de recapture de la sérotonine	67
III.	Radioliation du [^3H]8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT _{1A}	71
IV.	Radioliation du [^3H]GR125743 aux récepteurs 5-HT _{1B}	73

LISTE DES ABRÉVIATIONS

[³H] : tritium

°C : degré Celsius

μl : microlitre

μM : micromolaire

μmol : micromole

5,7-DHT : 5, 7-dihydroxytryptamine

5-HT : 5-hydroxytryptamine, sérotonine

5-HT_{1A, 1B, 1D} : récepteurs sérotoninergiques 1A, B, D

5-HTT : transporteurs de sérotonine

AC : adénylate cyclase

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ANOVA : analyse de variance

ARNm : acide ribonucléique messenger

ASA : activité spécifique “actuelle” au moment de l’incubation

Asp : asparagine

ATP : adénosine triphosphate

ATV : aire tegmentale ventrale

CA1 : région 1 de la corne d’Ammon

CA2 : région 2 de la corne d’Ammon

Ca²⁺ : calcium ion

CA3 : région 3 de la corne d'Ammon

CaCl₂ : chlorure de calcium

CAMP : adénosine monophosphate cyclique

Ci : curies

COOH : queue carboxyle terminale

CPUc : caudéputamen caudal

CPUr : caudéputamen rostral

D1 : récepteur dopaminergique 1

DG : gyrus dentelé

DPM : désintégrations par minute

ECT : électrochocs

F : coefficient de Fischer

Fmol : femtomol

g : gramme

G0 : autres protéines G ("o" pour "other")

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GABA A, GABA B : récepteurs gaba-ergiques A et B

Gi : protéine G inhibitrice

GP : globus pallidus

GPCR : récepteurs couplés aux protéines G

Gs : protéine G stimulatrice

HCl : acide chlorhydrique

IP3 : inositol triphosphate

K⁺ : potassium ion

Li⁺ : lithium ion

m1, 2, 4 : récepteurs muscariniques 1, 2, 4

MAO : monoamine-oxidase

mg : milligramme

Mg²⁺ : magnésium ion

ml : millilitre

NA : noradrénaline

Na⁺ : sodium

NAC : noyau accumbens

NaCl : chlorure de sodium

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NRD : noyau raphé dorsal

NRM : noyau raphé médian

p.m. : poids moléculaire

pCPA : p-chlorophenylalanine

PCR : polymérase de réaction en chaîne

PKA : protéine kinase A

PKC : protéine kinase C

PLC : phospholipase C

SLD : septum latéro-dorsal

SLI : Septum latéro-intermédiaire

SN : substance noire

SNC : système nerveux central

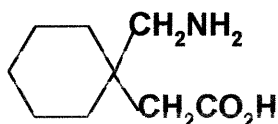
SSRI : “*selective serotonin reuptake inhibitors*”

Tris : base Trizma

Chapitre I - Introduction

1.1 Gabapentin: généralités

Le gabapentin (Neurontin®) est une nouvelle molécule antiépileptique qui possède une homologie structurale avec l'acide γ -aminobutyrique (GABA). En fait, le gabapentin est l'acide 1-(aminométhyl)-cyclohexanacétique. L'acide aminé inhibiteur GABA est fixé à un nouveau cyclohexane.



Structure chimique du gabapentin

GABA (acide γ -aminobutyrique)

Le mécanisme d'action du gabapentin n'est pas encore bien élucidé. Cette molécule est utilisée en clinique comme un antiépileptique adjuvant pour les convulsions partielles résistantes aux thérapies conventionnelles (Goa & Sorkin 1993 pour revue) et pour les convulsions généralisées (McLean, 1995). Récemment, des rapports cliniques et des études contrôlées ont rapporté que le gabapentin est efficace dans les maladies du comportement (Ryvback et Ryvback, 1995), dans la manie aiguë (Stanton et al., 1997), la maladie bipolaire (Schaffer et Schaffer, 1997), différentes pathologies neurodégénératives (Weltv et al., 1995; Stefani et al., 1997), l'anxiété comorbide et les états de panique avec ou sans agoraphobie (Chouinard et al., 1998; Harden et al., 1999; Pollack et al., 1998; Ketter et al., 1999). Les propriétés anxiolytiques du gabapentin semblent comparables à celles du diazepam (Singh et al., 1991; Singh et al., 1996). En plus de ses propriétés anxiolytiques, le gabapentin possède

des propriétés hypnotiques semblables à celles des benzodiazépines. Il conserve son efficacité, à dose stable, pendant plusieurs mois sans augmenter la dose et son administration ne génère ni dépendance, ni syndrome de retrait. À l'encontre de l'acide valproïque et les benzodiazépines, le gabapentin semble être un médicament de choix pour une thérapie anxiolytique à long terme (Chouinard et al., 1998). Certaines études suggèrent que le gabapentin ait un spectre anxiolytique plus avantageux que la buspirone, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (Singh et al., 1996). Chez les rats, on suggère que le gabapentin bloque l'hyperalgésie et l'allodynie induites par les lésions nerveuses (Xiao et Bennett, 1995). Ces effets pharmacologiques s'observent aussi chez l'homme puisque le gabapentin est efficace dans le traitement de la douleur neuropathique de patients souffrant de dystrophie réflexe sympathique (Mellick et al. 1995). Enfin, l'absence d'effets adverses sérieux augmente le potentiel thérapeutique de cette molécule (Singh et al., 1996).

1.1.1 Pharmacodynamie du gabapentin

Le gabapentin a été développé pour augmenter les actions du GABA (Satzinger, 1994), mais son mécanisme d'action n'emprunte pas la voie GABA-ergique (Taylor, 1995). Cette molécule lipophile traverse la barrière hémato-encéphalique, contrairement à l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (Émilien et Maloteau, 1998) et elle n'interagit pas avec les récepteurs GABA du système nerveux central (Watson et al., 1997). Des études plus récentes (Gee et al., 1996) ont identifié le site spécifique de liaison du [³H] gabapentin comme étant la sous-unité $\alpha 2\delta$ (alfa2delta) des canaux calciques voltage-dépendants (Brown et al., 1998). Même si la conductance calcique joue un rôle important dans l'activité antiépileptique de plusieurs antiépileptiques (Stefani et al., 1998), Schumacher et al. (1998) ont démontré que le

gabapentin n'affecte pas cette conductance dans les neurones temporaux de patients souffrant d'épilepsie chronique.

Le gabapentin augmente l'activité enzymatique de la décarboxylase de l'acide glutamique "*in vitro*" (Taylor et al., 1994), le métabolisme du GABA "*in vivo*" et les réponses non-synaptiques GABA "*in vitro*" (Kocsis and Honmou, 1994; Honmou et al., 1995). Alors que le Gabapentin augmente la libération du GABA, il réduit "*in vitro*" la libération induite par le potassium de différents neurotransmetteurs mono-aminergiques dans le cerveau: noradrénaline, dopamine, sérotonine (Reinmann, 1983; Schlicker et al., 1985). Les résultats de Schlicker et al. (1985) suggèrent que le gabapentin diminue la libération de la noradrénaline et de la sérotonine dans le cortex du rat (Schlicker et al., 1985).

Certaines études de liaison supportent le fait que le gabapentin n'a pas d'affinité pour les récepteurs GABA_A ou GABA_B (Bartoszyk et Reinmann, 1985) et que le gabapentin ne se comporte pas comme un antagoniste des récepteurs GABA en inhibant le relâchement de la sérotonine. Cela s'explique par le fait que, sur des tranches de cortex cérébral pré-incubées avec de la sérotonine tritiée, le GABA conserve ses actions inhibitrices sur la 5-HT en présence du gabapentin (Schlicker et al., 1985).

De plus, ce médicament ne réagit pas directement avec les récepteurs α -adrénergiques ou sérotoninergiques des neurones sérotoninergiques (Schlicker et al., 1985).

Enfin, le gabapentin ne semble pas augmenter les concentrations endogènes de noradrénaline par l'inhibition des processus de recapture des monoamines, comme les SSRIs. Des études précliniques ont démontré que le gabapentin, chez la souris, peut inhiber les potentiels d'action dépendants du Na⁺ dans les neurones centraux en culture (Welty et al.,

1993). Cette activité de blocage dépend du voltage et de la fréquence et se manifeste à des concentrations cliniquement efficaces du médicament.

Les substances qui agissent sur le complexe NMDA possèdent un large éventail d'effets pharmacologiques, par exemple l'agoniste partiel au récepteur de glycine/NMDA (+)-HA-966 a des propriétés anxiolytiques, antinociceptives et anticonvulsivantes (Hunter et Singh, 1994; Dunn et al., 1992). L'administration intracérébroventriculaire de la D-sérine, un agoniste du récepteur glycine/NMDA, a antagonisé l'action anxiolytique, antinociceptive et anticonvulsivante du gabapentin, indiquant que la D-sérine partage avec le gabapentin une voie commune et un mécanisme commun d'action. Cette observation suggère que les sites glycine/NMDA puissent médier les actions du gabapentin (Singh et al., 1996). Les études de radiolisation n'ont pas confirmé cette hypothèse (Singh et al., 1996).

Chez l'humain, le gabapentin semble augmenter le niveau de la sérotonine totale sanguine. La sérotonine peut agir comme un neurotransmetteur inhibiteur et son interaction avec les plaquettes sanguines humaines peut illustrer ses actions centrales (Rao et al., 1988).

Le mécanisme d'action du gabapentin n'est pas encore bien connu. Des études animales et cliniques suggèrent que le gabapentin puisse posséder des propriétés psychotropes très utiles similaires aux autres anticonvulsants utilisés aujourd'hui en psychiatrie (Dimond et al., 1996).

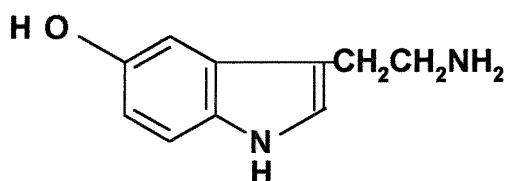
1.2 Implication de la sérotonine dans l'anxiété

Le gabapentin (Neurontin®) est un dérivé de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) qui, en plus de son action antiépileptique, possède aussi une activité anxiolytique et antipanique (Dimond et al., 1996). Ainsi, des données anecdotiques provenant d'études cliniques sur

l'épilepsie indiquent que les patients traités avec ce médicament éprouvent une amélioration de l'humeur, du bien-être, et une diminution de l'anxiété (Dimond et al., 1996).

Les hypothèses qui ont tenté d'expliquer le substrat neurobiologique de l'anxiété sont nombreuses, mais nous allons focaliser seulement sur la théorie sérotoninergique.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est une amine biogène (une indolamine) qui a été d'abord découverte dans l'intestin, dans des cellules entérochromaffines et baptisée "entéramine" (Vialli et Erspamer, 1933). Plus tard, il fut démontré que la 5-HT correspond à une substance vasotonique trouvée dans le sérum d'où son nom de: sérotonine (Rapport et al., 1948). Sa structure chimique a été établie en 1948 et elle a été officiellement renommée 5-hydroxytryptamine ou sérotonine (voir Owens et Nemeroff, 1994).



5-hydroxytryptamine, sérotonine (5-HT)

La sérotonine se trouve aussi dans le cerveau (Twarog et Page, 1953) où elle régule le sommeil, l'appétit, la perception de la douleur, la locomotion, la mémoire et l'activité sexuelle (Wilkinson et Dourish, 1991; Saudou et Hen, 1994). De plus, le rôle de la 5-HT en psychiatrie a été démontré par de nombreuses études sur l'anxiété (Traskman et al., 1990; Lopez-Ibor, 1992), la dépression, la schizophrénie (Ninan et al., 1984; Lévy et al., 1984), la maladie obsessionnelle compulsive, la maladie bipolaire (Sleight et al., 1991), l'humeur (voir Ramboz et al.), l'impulsivité (Lopez-Ibor, 1994) le déficit attentionnel (Irwin et al., 1981), le

syndrome hyperkinétique (Wender, 1969), le comportement suicidaire, l'alcoolisme, les dysthymies saisonnières et les désordres alimentaires (voir Lopez-Ibor, 1994). La diversité des effets de la sérotonine est due au fait que les neurones sérotoninergiques projettent virtuellement dans toutes les parties du cerveau et de la moelle épinière, même si leurs corps cellulaires sont concentrés dans le noyau raphé (Vergé et al., 1985). De plus, il existe plusieurs types de récepteurs à la sérotonine (7 types avec 14 sous-types) et différents mécanismes de transduction du signal.

Des études précliniques et cliniques ont suggéré que la neurotransmission sérotoninergique (5-HT) soit impliquée dans l'anxiété, l'impulsivité, la dépression (Brown et Goodwin, 1984; Brown et van Praag, 1991) et aussi les états de panique (Ohara et al., 1996).

Les récepteurs de la sérotonine jouent un rôle important dans l'anxiété puisque les médicaments affectant la fonction sérotoninergique ont des effets sur l'anxiété (Oakley et Tyers, 1992).

De façon générale, les médicaments qui diminuent le taux de sérotonine endogène réduisent l'anxiété et ceux qui augmentent la neurotransmission sérotoninergique induisent de l'anxiété (Schreiber et de Vry, 1992). Cette concordance n'est toutefois pas aussi simple. De multiples variables doivent être prises en considération: l'existence de plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques, de plusieurs modèles animaux d'anxiété et de différents types d'anxiété exprimés par ces modèles (Broekkamp et al., 1989). Les SSRIs démontrent à la fois des propriétés antidépressives et des propriétés anxiolytiques, même si leur effet premier est une inhibition de la recapture de la sérotonine. Les propriétés antidépressives des SSRIs peuvent s'expliquer par une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique puisque la dépression a été associée à un manque de 5-HT (Coppin, 1969). Il faut cependant signaler

que la dépression s'accompagne souvent d'anxiété qui, elle, serait liée à un excès de 5-HT et que les antidépresseurs améliorent les états de panique, les troubles obsessionnels-compulsifs et l'anxiété généralisée (Nutt, 1997). Pour palier à la contradiction apparente d'une augmentation de la transmission sérotoninergique dans l'anxiété par les antidépresseurs, Graeff et al. (1996) ont suggéré l'existence de différentes voies sérotoninergiques avec plusieurs sous-types de récepteurs comme substrat neuronal de la dépression, de l'anxiété et de la panique (voir figure 1). Les inhibiteurs de la recapture de la 5-HT peuvent réduire la libération de la sérotonine par une action indirecte sur les récepteurs 5-HT_{1A} somatiques qui, stimulés par l'augmentation du niveau de la sérotonine dans la fente synaptique, réduisent la décharge des neurones sérotoninergiques. Cependant, des études d'électrophysiologie (de Montigny, 1991) et de microdialyse (Artigas, 1993) ont démontré que cette réduction de décharge neuronale a lieu seulement dans les premières phases de l'administration du médicament et elle coïncide avec l'aggravation de l'anxiété (Kahn et al., 1988; Nutt, 1999). Par la suite, on observe une réduction de l'anxiété qui correspond à une élévation de la neurotransmission sérotoninergique consécutive à une désensibilisation des autorécepteurs somatiques présynaptiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}) (de Montigny et al., 1992). Comme les antidépresseurs administrés à long terme induisent une régulation à la baisse des récepteurs 5-HT_{2A/2C} dans le cortex frontal, on a postulé que ces récepteurs pourraient être hypersensibilisés dans les états de panique et la maladie obsessionnelle-compulsive (Kahn, 1988).

Les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} ont un effet anxiolytique (Parks et al., 1998) en diminuant le niveau de sérotonine, et sont utilisés avec succès dans le traitement de l'anxiété (Coplan et al., 1993). Ils semblent interagir avec les récepteurs 5-HT_{1A} pré- et postsynaptiques (Andrade et Nicoll, 1987; Sprouse et Aghajanian, 1986).

Figure 1

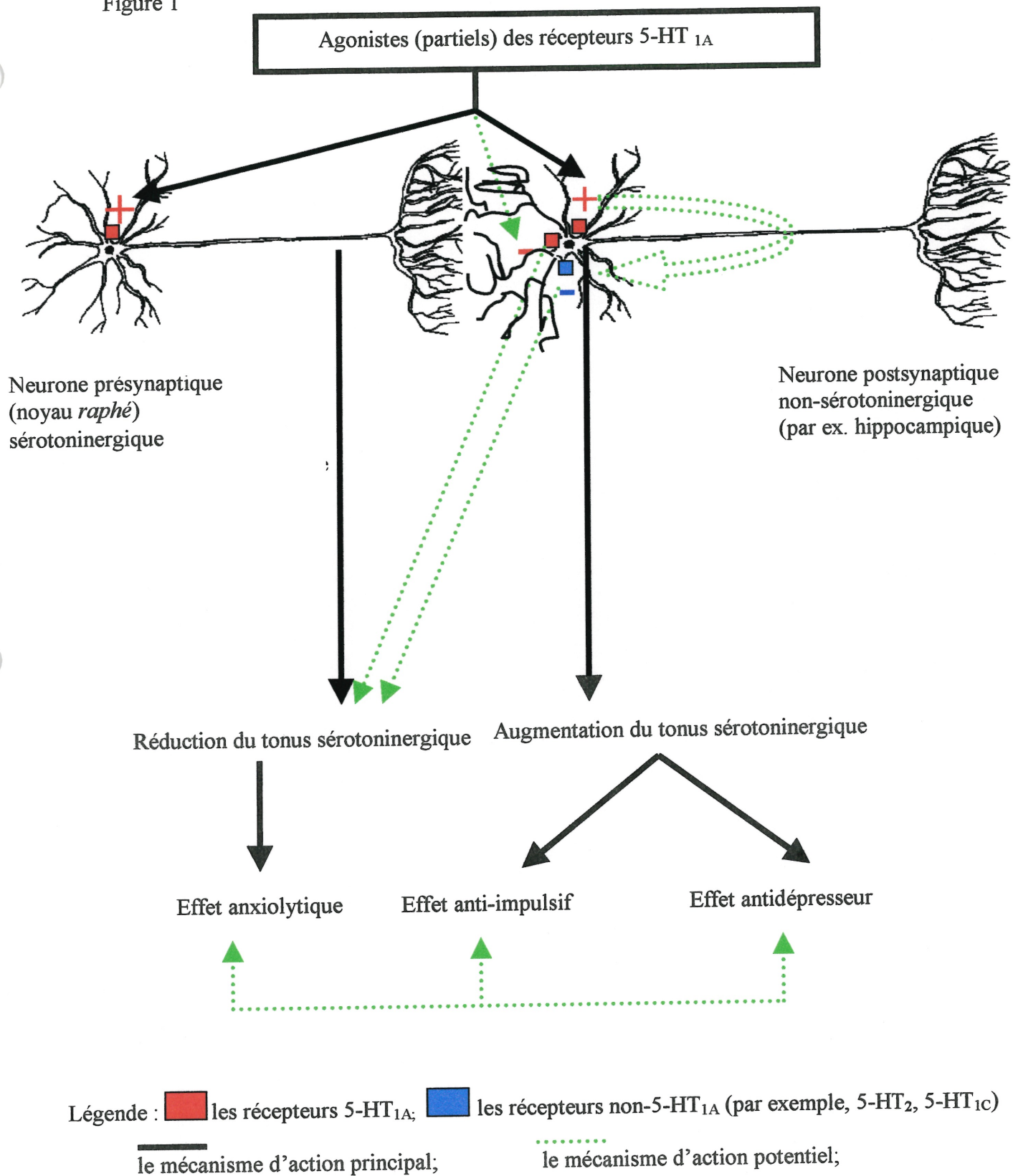


Schéma décrivant les mécanismes d'action sérotoninergiques expliquant les propriétés anxiolytiques, anti-impulsifs et antidépresseurs des agonistes (partiels) des récepteurs 5-HT_{1A}

La découverte de plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques et le développement de ligands sélectifs pour ces récepteurs ont permis de mieux comprendre le rôle de la sérotonine dans l'anxiété (Clément et al., 1995). Ainsi, le récepteur 5-HT_{1A} caractérisé par la liaison du 8-OHDPAT, de la buspirone et de ses congénères semble impliqué dans l'anxiété. Les récepteurs 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} jouent un rôle important dans le modèle d'anxiété "*defensive burying*" du rat et médient probablement l'action anti-impulsive d'une nouvelle classe de médicaments, appelés *séréniques* (Griebel et al., 1990). Le récepteur 5-HT_{1C}, maintenant connu comme le 5-HT_{2C}, est impliqué chez l'animal dans le modèle d'anxiété de stimulation aversive et joue un rôle important chez l'humain dans les effets anxiolytiques de la miansérine (Eison et Eison, 1994). Dans le modèle animal de conflit de Vogel, la ritansérine, un antagoniste du récepteur 5-HT₂, a démontré des propriétés anxiolytiques, mais plus faibles que celles des benzodiazépines (Eison et Eison, 1994). Les antagonistes du récepteur 5-HT₃ ont montré des effets anxiolytiques dans le test d'interaction sociale chez l'animal et les résultats cliniques de l'Odansetron dans le traitement de l'anxiété généralisée sont encourageants (voir Eison et Eison, 1994).

Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer le substrat neurobiologique de l'anxiété, mais nous allons focaliser seulement sur la théorie sérotoninergique.

Hypothèse de la sérotonine:

Certains auteurs suggèrent qu'il existe une anomalie de la fonction sérotoninergique chez les patients souffrant de troubles de panique et que ce neurotransmetteur serait aussi impliqué dans la pathogénèse de l'anxiété (den Boer et al., 1995).

Les voies sérotoninergiques ascendantes originent dans les noyaux raphé dorsal et médian (NRD et NRM) (Dahlstrom et al. , 1964). Elles se projettent dans le cortex frontal, l'amygdale et autres aires limbiques (Azmitia et al., 1978), dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et la substance noire (SN) (Pasquier et al., 1977; Azmitia, 1978). Comme ces régions sont impliquées dans le contrôle des émotions, de l'humeur et des mouvements, il est vraisemblable que la 5-HT joue un rôle important dans les troubles affectifs, dans l'anxiété et le contrôle moteur (Oakley and Tyers, 1992).

Par ailleurs, la 5,7-dyhydroxytryptamine (5,7-DHT), en détruisant une grande partie des neurones sérotoninergiques, diminue la libération de sérotonine et possède aussi des propriétés anxiolytiques (Iversen, 1984; Tye et al., 1977). Il faut signaler cependant la vraisemblance d'une synthèse et d'une libération accrues de sérotonine dans les neurones sérotoninergiques épargnées, comme phénomène compensatoire. De même, les lésions du noyau raphé dorsal et l'administration de la parachlorophénylalanine entraînent, par diminution des niveaux de sérotonine, une désinhibition dans le test d'interaction sociale du rat (File et al., 1979). Dans ce test, une lumière forte et la présence de partenaires étrangers dans la même cage constituent des stimuli anxiogènes aversifs (Oakley et Tyers, 1992).

En s'appuyant sur la relation entre la diminution des niveaux de sérotonine et la diminution de l'anxiété, plusieurs molécules sélectives ont été développées (Oakley et Tyers, 1992). Parmi ces dernières, des agonistes spécifiques aux récepteurs 5-HT_{1A} ont montré chez le rat des effets anxiolytiques dans différents modèles d'anxiété: l'anxiété conditionnée et non-conditionnée, le conflit, l'interaction sociale et l'exploration de la nouveauté (de Vry et al., 1993; de Vry, 1995). De plus, certains agonistes du récepteur 5-HT_{1A} ont montré, chez les

patients souffrant d'anxiété de type généralisé, des propriétés anxiolytiques (Schreiber et al., 1993).

Dans un modèle d'anxiété conditionnée chez le rat, l'application locale d'ipsapirone ou de 8-OHDPAT dans le noyau raphé dorsal entraîne une réduction de l'anxiété. Il en est de même avec la neurotoxine 5,7-DHT ou le pCPA, qui induisent des lésions neuronales du système sérotoninergique (Schreiber et de Vry, 1993).

L'importance des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'anxiété a commencé à être évidente depuis la découverte, en 1979, de la buspirone, un anxiolytique efficace en clinique (File, 1996). Malgré le fait que la buspirone, la gépironne et l'ipsapirone soient des anxiolytiques de grande utilité chez l'humain, les modèles animaux d'anxiété ont donné des résultats contradictoires. Chez le rat, dans les modèles d'anxiété utilisant le conflit (les rats sont privés de l'eau et ils doivent accepter un choc électrique pour pouvoir boire de l'eau), l'administration de la buspirone, de l'ipsapirone et du 8-OHDPAT est moins efficace que celle des anxiolytiques benzodiazépiniques (diazépam, chlordiazépoxide) (Barrett et al., 1986; McCloskey et al., 1987). Par contre, chez les pigeons, ces mêmes substances ont produit un effet anxiolytique puissant dans le test de conflit (Witkin et Barrett, 1986). Dans le test d'interaction sociale du rat, File et ses collaborateurs (File et Andrews, 1991) ont rapporté que la buspirone, la gépironne et le 8-OHDPAT ont une faible action anxiolytique, mais d'autres chercheurs (Dunn et al., 1989) ont trouvé que les mêmes molécules dans le même test ont eu un effet anxiolytique marqué. Dans le test de conflit de Montgomery (*elevated X maze*), les effets anxiolytiques de la buspirone ont été observés après une injection locale dans l'hippocampe (Kostowski et al., 1989). Il y a plusieurs explications possibles des résultats contradictoires issus des différents modèles animaux d'anxiété. En effet, chaque modèle animal représente

chez l'humain un type différent d'anxiété et chaque type d'anxiété relève d'une thérapie pharmacologique spécifique (Wilkinson et Dourish, 1989). Dans la pratique clinique, on distingue plusieurs types d'anxiété, comme l'anxiété généralisée, l'agoraphobie, les troubles de panique, la maladie obsessionnelle-compulsive, la phobie sociale et les phobies simples (Spitzer et Williams, 1988). De plus, l'efficacité thérapeutique des anxiolytiques varie selon la nature de l'anxiété. Ainsi, l'agoraphobie et les troubles de panique sont mieux contrôlés par les antidépresseurs et les benzodiazépines (Lydiard et Ballenger, 1987), la maladie obsessionnelle-compulsive par les SSRI (Zohar et Insel, 1987), et la phobie sociale par les β -bloqueurs (Gorman et Gorman, 1987). La faible efficacité des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} comme anxiolytiques chez l'animal peut aussi s'expliquer par un effet retard de ces médicaments (Broekkamp et al., 1989; Wilkinson et Dourish, 1989).

Il faut noter toutefois que les perturbations complexes de l'humeur ne sauraient s'expliquer uniquement par le déséquilibre d'un seul neurotransmetteur, même si la sérotonine semble très importante dans l'anxiété et la dépression (Deakin, 1991; 1998; Graeff, 1996; Kahn et al., 1988).

1.3 Classification des récepteurs sérotoninergiques et leur rôle dans l'anxiété

La découverte de différents types de récepteurs de 5-HT et la caractérisation pharmacologique de ces sous-types de récepteurs par différents agonistes et antagonistes ont permis de mieux appréhender leur rôle dans l'anxiété (Griebel, 1995 ; Handley, 1995).

Initialement, les récepteurs de la sérotonine ont été caractérisés seulement par des ligands pharmacologiques et 2 types de récepteurs ont été identifiés, soit: le 5-HT₁ et le 5-

HT₂. Le récepteur 5-HT₁ a une grande affinité pour la sérotonine, alors que le récepteur 5-HT₂ a une faible affinité pour la sérotonine, mais une grande affinité pour la spipérone (Snyder et Peroutka, 1979). Avec des outils pharmacologiques et de biologie moléculaire plus avancés, 4 types de récepteurs 5-HT ont été décrits subséquemment: les 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄ et 14 sous-types ont été identifiés (Bradley et al., 1986a; Zifa and Fillion, 1992; Peroutka, 1993), chaque sous-type de récepteur ayant une distribution spécifique dans le cerveau (Hoyer et al., 1994; Martin et Humphrey, 1994; Peroutka, 1994). (voir tableau I).

Plus récemment, la biologie moléculaire a confirmé cette classification et de plus, a conduit à l'identification de nouveaux récepteurs de 5-HT (5-HT_{1F}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇) (Hoyer et Martin, 1996) qui ont été clonés et exprimés dans des lignées cellulaires. Selon leur structure moléculaire, on distingue les récepteurs couplés aux protéines G et le récepteur formant un canal ionique "ligand-gated" (le récepteur 5-HT₃) (voir figure 2).

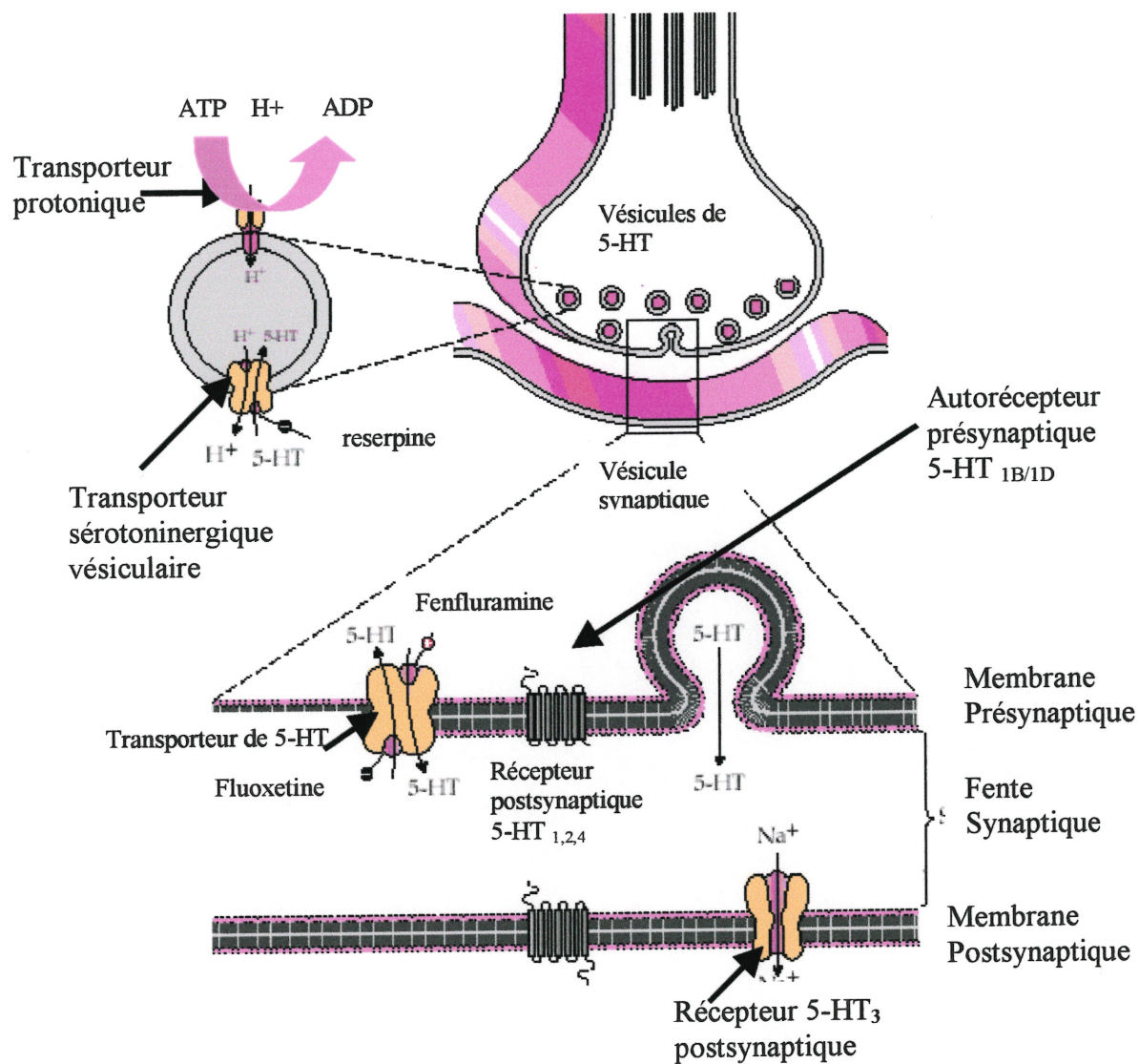
Les récepteurs couplés aux protéines G ont une structure monomérique (420-460 acides aminés) avec 7 domaines transmembranaires. Chaque domaine renferme entre 20 et 28 acides aminés et les sites de reconnaissance des agonistes sont situés sur ces domaines (Strader et al., 1989; Curtis et al., 1989; Zifa et Fillion, 1992). Ces récepteurs ont un domaine extracellulaire aminé terminal renfermant des sites de glycosilation et un domaine intracellulaire carboxy-terminal possédant des sites de phosphorylation. De plus, ils renferment trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires. La troisième boucle intracellulaire est impliquée dans le couplage à la protéine G (Strader et al., 1989; Lechleiter et al., 1990; Zifa et Fillion, 1992).

CLASSIFICATION DES RÉCEPTEURS SÉROTONINÉRIQUES									
Type du récepteur	5-HT ₁	5-HT ₂	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₅	5-HT ₆	5-HT ₇		
Effecteur	AC ↓ (G _i /G _o)	PLC ↑ (G _{q/11})	Canal ionique	AC ↑ (G _s)	AC ↓ (G _s)	AC ↑ (G _s)	AC ↑ (G _s)		
Sous-types	5-HT _{1A} 5-HT _{1B} 5-HT _{1D} 5-HT _{1E} 5-HT _{1F}	5-HT _{2A} 5-HT _{2B} 5-HT _{2C}	Na ⁺ /K ⁺ /Ca ⁺⁺		?				

Tableau I

Les récepteurs 5-HT sont divisés en 7 classes, selon leur profil pharmacologique et leurs mécanismes de transduction. À l'exception du récepteur 5-HT₃, qui est un canal ionique "*ligand-gated*", tous les récepteurs sérotoninergiques appartiennent à la superfamille de récepteurs couplés aux protéines G.

Figure 2



La famille des récepteurs sérotoninergiques

Adaptée de Feldman, "Fundamentals of Neuropsychopharmacology", Sinauer Associates Inc.

Elle porte des sites de phosphorylation. Le domaine intracellulaire COOH terminal, dans sa partie proche de la membrane, est aussi impliqué dans le couplage aux protéines G (Strader et al., 1989; O'Dowd et al., 1989).

Les relations dans l'évolution entre les familles connues des récepteurs 5-HT ont été déterminées par l'analyse de l'arbre phylogénétique (Peroutka, 1992; Peroutka et Howell, 1994). Les séquences alignées de tous récepteurs de la sérotonine couplés aux protéines G ont été comparées et un arbre phylogénétique a été construit (Feng et Doolittle, 1990). La longueur de chaque branche de cet arbre phylogénétique représente la distance d'évolution entre les sous-populations des récepteurs. Les récepteurs primaires couplés aux protéines G se sont différenciés en 3 familles majoritaires, comme indiqué aussi par les 3 branches de l'arbre phylogénétique: les récepteurs 5-HT₁ (incluant les récepteurs 5-HT₅ et 5-HT₇), les récepteurs 5-HT₂ et les récepteurs 5-HT₆ (Peroutka, 1994).

Plusieurs études pharmacologiques ont suggéré que les récepteurs 5-HT_{1A}, les 5-HT_{2A/2C} et les 5-HT₃ jouent un rôle important dans l'anxiété (Costall et al., 1988; Oakley et Tyers, 1992; Schreiber et de Vry, 1993).

1.4 La famille des récepteurs 5-HT₁

La famille des récepteurs 5-HT₁ inclut les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F} (Peroutka, 1994).

Tous ces récepteurs sont couplés aux protéines G par l'intermédiaire d'une protéine G_i ou G_o, codés par des gènes sans introns, ont entre 365 et 422 acides aminés, avec une homologie de séquence de 40%. Ces récepteurs sont couplés négativement à l'adénylate cyclase (Hoyer et Boddecke, 1993).

En utilisant la [^3H]5-HT, les récepteurs 5-HT₁ ont été identifiés au début, comme sites de haute affinité pour la 5-HT dans des études de radioliation sur les homogénats de cerveau (Peroutka et Snyder, 1979). Par la suite, les sous-types 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} ont été identifiés dans le cerveau avec des ligands plus sélectifs, comme: le 8-OHDPAT, le RU 24969, MDL 73005EF, la mésulergine, l'anpirtoline, le CP 93129, le RU 24969, le Sumatriptan et avec le GTI, GR46611, L-694,247 respectivement (Gozlan et al., 1983; Hoyer et al., 1985; Pazos et al., 1984; Bruinvels et al., 199; Boulenguez et al., 1995; Hoyer et al., 1994).

1.4.1 Les récepteurs 5-HT_{1A}

1.4.1.1 Distribution et fonction :

La distribution des récepteurs 5-HT_{1A} dans le cerveau a été étudiée chez de nombreuses espèces animales comme le rat, la souris, le cobaye, le chat, le veau, le cochon, le singe et l'humain. Une distribution similaire de ces récepteurs a été trouvée chez toutes ces espèces (Zifa et Fillion, 1992). Le gène qui encode ce récepteur est situé sur le chromosome humain 5-q11. La plus haute densité des récepteurs 5-HT_{1A} a été observée dans l'hippocampe (le gyrus dentelé et le CA1), le septum, l'amygdale et dans les aires corticales limbiques (le cortex entorhinal) (Marcinkiewicz et al., 1984; Radja et al., 1991; Hoyer et al., 1994). Parce que ces régions sont impliquées dans le contrôle de l'anxiété et des émotions, la distribution préférentielle des récepteurs 5-HT_{1A} dans ces aires, suggère leurs implications dans le contrôle du comportement (Iversen, 1984).

Les 5-HT_{1A} sont présents en haute densité dans les noyaux raphé (dorsal et médian), qui contiennent les corps cellulaires sérotoninergiques (Pazos et al., 1987; Hoyer et al., 1994).

Ils sont localisés présynaptiquement et modulent l'activité des neurones sérotoninergiques. Cette distribution a été démontrée par Vergé et al. (1985, 1986) qui ont observé une diminution marquée de la densité des récepteurs après des lésions sérotoninergiques sélectives par la 5,7-DHT.

Dans le raphé, les 5-HT_{1A} se comportent comme des autorécepteurs somatodendritiques qui inhibent la décharge ("*firing*") des neurones sérotoninergiques et la libération de la 5-HT vers des sites postsynaptiques (Zifa et Fillion, 1992; de Montigny et Blier, 1991; Hoyer et al., 1994). L'activation des autorécepteurs somatodendritiques du raphé diminue la synthèse de 5-HT et sa libération, ainsi que l'activité électrique neuronale (Hyorth et Sharp, 1991; de Montigny et Blier, 1991) avec comme conséquence une réduction de l'activité ascendante sérotoninergique (Oakley et Tyers, 1992). En agissant dans le noyau raphé dorsal, un agoniste 5-HT_{1A} réduit la fonction sérotoninergique et peut avoir un effet anxiolytique (Oakley et Tyers, 1992).

Le blocage des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} chez le rat a peu d'effet sur les niveaux extraneuronaux de 5-HT. Par contre, il potentialise l'augmentation de la 5-HT induite par l'administration des SSRI. Cette observation suggère que la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} lors de l'administration chronique de SSRI contribue à l'augmentation de la sérotonine dans la fente synaptique (Gobbi et al., 1991; Sharp et al., 1991; Blier et al., 1998). Chez les patients dépressifs, l'administration concomitante de pindolol, un antagoniste du récepteur 5-HT_{1A}, a augmenté aussi l'efficacité thérapeutique des SSRI et diminué la durée du début de l'action (Blier et de Montigny, 1999; Blier et al., 1997).

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont aussi localisés postsynaptiquement par rapport aux terminaisons nerveuses sérotoninergiques, à savoir au niveau des cellules pyramidales hippocampiques. En effet, Hall et al. (1985) et Vergé et al. (1986) ont observé une diminution de 50% de ces récepteurs après des lésions provoquées avec l'acide kaïnique dans cette région. En concordance avec cette hypothèse, le traitement avec la 5,7-DHT ne diminue pas la densité des 5-HT_{1A} dans l'hippocampe. Ces dernières observations suggèrent que les 5-HT_{1A} sont localisés postsynaptiquement sur des neurones non-sérotoninergiques et aussi sur des cellules gliales (Zifa et Fillion, 1992; Hoyer et al., 1994). La densité des récepteurs 5-HT_{1A} est réduite dans l'hippocampe chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer de façon proportionnelle à la perte des cellules pyramidales, ce qui implique que les récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe sont localisés sur des cellules pyramidales et donc postsynaptiques aux afférences sérotoninergiques (Cross et al., 1990).

L'activation des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A}, chez le rat, induit un syndrome sérotoninergique caractéristique. Il est généralement accepté que les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} induisent ce syndrome qui reflète plutôt l'activation postsynaptique des récepteurs 5-HT_{1A}. En effet, ce syndrome n'est pas influencé par la déplétion sérotoninergique causée par la pCPA (parachlorophénylalanine) ou par la 5,7-DHT (Wilkinson et Dourish, 1989). Ce syndrome se manifeste par une posture plate du corps, "forepaw treading", du balancement de la tête (Tricklebank, 1985), de l'hypothermie et une libération d'ACTH (Wilkinson et Dourish, 1991). Ces symptômes ne sont pas tous causés par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} puisque la plupart d'entre eux sont antagonisés par des substances qui n'ont pas une grande affinité pour les 5-HT_{1A} (par ex. la ketansérine, l'halopéridol et la prazosine; voir Tricklebank et al., 1984). Par contre, chez le rat, la posture plate du corps et le *reciprocal*

forepaw treading illustrent l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques parce que les effets moteurs provoqués par le 8-OHDPAT ne sont pas abolis par la déplétion de la sérotonine et sont bloqués par des substances qui ont des propriétés antagonistes aux récepteurs 5-HT_{1A} comme le (-)pindolol, le (-)propranolol (Yamada et al., 1988).

Chez l'humain, le syndrome sérotoninergique se manifeste par de la confusion, de la nervosité, de l'hyperréflexie, de l'hypomanie, de l'excitation, de la myoclonie et des tremblements (Sternbach, 1991).

La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques peut causer de l'anxiété (Wilkinson et Dourish, 1991). Les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} exercent leur effet anxiolytique par un mécanisme postsynaptique. Ainsi, dans le test *fear potentiated startle* (l'anxiété est mesurée par la magnitude de la réponse *startle* à un stimulus sonore fort, quand le son est précédé par une lumière associée à un choc), les effets anxiolytiques de la buspirone n'ont pas été bloqués par des lésions du noyau raphé dorsal ou médian (Davis et al., 1998). De plus, des études de microdialyse ont indiqué que différents stimuli stressants, comme la manutention, le pincement de la queue et l'exposition au labyrinthe élevé en forme de X, rendent les rats plus anxieux et augmentent la libération de la 5-HT dans l'hippocampe, la zone où se trouvent les récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques (Bickerdike et al., 1995; Kålen et al., 1990). Les résultats de Lopez-Rubalcava (1996) suggèrent que, chez le rat, dans le test de *burying behavior* (les rats ont le comportement connu comme *defensive burying* quand ils sont confrontés à un stimulus qui leur fait peur), les propriétés anxiolytiques des ligands 5-HT_{1A} sont médiés par les récepteurs postsynaptiques. En effet, tous les agonistes du récepteur 5-HT_{1A} utilisés dans son étude ont produit la même réduction dans le test de *burying behavior*

chez les rats témoins et les rats lésionés (dont les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques ont été détruits) avec la 5, 7-DHT et pré-traités avec le p-CPA.

L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques a, chez le rat, des effets anxiolytiques; on pourrait ainsi expliquer l'efficacité clinique anxiolytique des agonistes 5-HT_{1A}, comme le 8-OHDPAT, la gépirone, la buspirone, l'ipsapirone (Wieland et Lucki, 1990; Fletcher et al., 1995). Dans leurs études, ils ont trouvé que les injections locales dans le noyau raphé dorsal médian d'agonistes 5-HT_{1A}, comme le 8-OHDPAT, l'ipsapirone, la buspirone et l'indorenate, ont augmenté le nombre de transitions entre les compartiments noirs et blancs, dans le test *light/dark box*. La réduction du *burying behavior* et l'accroissement des transitions traduisent une diminution de l'anxiété. Par contre, ces tests ne sont pas affectés par la lésion du noyau raphé avec la 5,7-DHT.

Ainsi, il semblerait que le mécanisme anxiolytique des agonistes du récepteur 5-HT_{1A} est fondé sur leurs propriétés agonistes aux récepteurs présynaptiques dans les noyaux raphé et sur leurs propriétés agonistes partiels au niveau des récepteurs postsynaptiques (Zifa et Fillion, 1992). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les différences d'activité intrinsèque des ligands du récepteur 5-HT_{1A}. Une des hypothèses suggère des différences régionales dans le nombre de récepteurs de réserve 5-HT_{1A} (Zifa et Fillion, 1992). Dans le noyau raphé dorsal, il existe une grande réserve de récepteurs 5-HT_{1A} (Meller et al., 1990), mais non dans l'hippocampe (Yocca et al., 1990). On peut donc supposer que les agonistes partiels de ces récepteurs induiront des réponses quantitatives différentes selon les structures cérébrales impliquées (Van den Hoof et Galvan, 1991). L'activité intrinsèque des ligands dépend aussi des différences dans le mécanisme de traduction du signal: différentes protéines G_i, couplage différent ou de la stoechiométrie entre le récepteur et les protéines G_i.

(Yocca et Maayani, 1990). Boddecke et al. (1992) ont démontré que l'activité intrinsèque du ligand dépend de la densité des récepteurs dans le tissu et de l'existence de différents systèmes de second messager. De plus, Radja et al. (1992) ont apporté des preuves expérimentales sur l'existence de différents sous-types de récepteurs 5-HT_{1A} dans le CA1 et le DG du cerveau de rat.

Il faut souligner que les propriétés anxiolytiques des agonistes 5-HT_{1A} s'observent en une administration aiguë chez l'animal, mais seulement en administration chronique chez l'humain. Cette divergence entre l'animal et l'humain ne permet pas de préciser si les propriétés anxiolytiques des agonistes 5-HT_{1A} relèvent d'un accroissement de leur activité sérotoninergique tel qu'observé chez l'animal ou d'une diminution de cette activité par désensibilisation des autorécepteurs telle que suggérée chez l'homme (Zifa et Fillion, 1992).

Les agonistes 5-HT_{1A} possèdent, en plus de leur action anxiolytique, des propriétés antidépressives aussi bien chez l'humain que dans les modèles animaux de dépression, comme le modèle de *learned helplessness* (Kinney et al., 1998; Dimitriou et Dimitriou, 1998). Les récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A} sont localisés sur des neurones non-séotoninergiques. Certains de ces récepteurs modulent le relâchement d'autres neurotransmetteurs alors que d'autres hyperpolarisent les cellules pyramidales du CA₁ hippocampique (Andrade et Nicoll, 1987) par l'ouverture de canaux potassiques, ce qui entraîne une diminution de la décharge neuronale (Saudou et Hen, 1994). Par exemple, le 8-OHDPAT augmente la libération de l'acétylcholine dans le cortex du rat et du cobaye (Siniscalchi et al., 1993; 1990). Les récepteurs de 5-HT_{1A} réduisent l'excitation, induite par le glutamate, des neurones adrénergiques du "*locus coeruleus*" (Charlety et al., 1991). Chaouloff (1990) a rapporté que la buspirone et l'ipsapirone induisent une libération d'adrénaline par activation des récepteurs

5-HT_{1A} et conséquemment une hypoglycémie (Bagdy et al., 1998; Chaouloff et al., 1990). Hamon et al. (1988) ont observé que, à l'encontre du 8-OHDPAT, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} augmentent le «turn-over» de la dopamine, ce qui suggère que leur effet ne soit pas médié par les autorécepteurs 5-HT_{1A}. Par contre, Benloucif et Galloway (1991), en utilisant la microdialyse, ont montré que la libération de dopamine est augmentée par le TFMPP, le mCPP, le RU24969 et aussi le 8-OHDPAT. Ils ont proposé que les 5-HT_{1A} soient impliqués dans la modulation de la libération de la dopamine.

Les agonistes 5-HT_{1A} stimulent le relâchement de l'adrénocorticotropine (Gilbert et al., 1988; di Sciuillo et al., 1990), de la β -endorphine (di Sciuillo et al., 1990), de la corticostérone (Matsuda et al., 1991) et du facteur de libération de la corticotropine (Owens et al., 1990). Ces résultats illustrent une implication des 5-HT_{1A} dans l'axe hypothalamo-hypophysaire (Zifa et Filion, 1992).

Les récepteurs 5-HT_{1A} se retrouvent aussi dans le néocortex, l'hypothalamus et la substance gélatineuse de la moëlle épinière (Hoyer et al., 1994).

1.4.1.2 Structure moléculaire :

En étudiant le récepteur β_2 -adrénergique, le groupe de recherche du professeur Lefkowitz a isolé le gène G21 situé sur le chromosome 5 (Kobilka et al., 1987). Un an plus tard, Fargin et al. (1988) ont démontré que ce gène encode le récepteur 5-HT_{1A} humain. Ce gène est localisé sur le chromosome 5, chez l'humain, sur les bandes 5q11.2 jusqu'à q13, sur la partie proximale de D5S76 et il ne possède pas d'introns (Kobilka et al., 1987; Melmer et al., 1991). Chez le rat, ce gène est situé sur le chromosome 13 (Oakley et al., 1991) et le

récepteur 5-HT_{1A} du rat a une homologie de séquences de 99% avec le récepteur humain (Maurer et al. 1985; Albert et al., 1990; voir Albert, 1992).

Le récepteur-protéine 5-HT_{1A} possède une chaîne monomérique (422 acides aminés chez le rat et 421 chez l'humain) qui est caractérisée par un domaine carboxy-terminal court (16 aminoacides) et une longue troisième boucle intracellulaire (Strader et al., 1989). Cette boucle possède 2 résidus de thréonine, qui sont les cibles de phosphorylation par la PKC (la protéine-kinase C) (Zifa et Fillion, 1992) (voir figure 3).

Une autre caractéristique de la structure du récepteur 5-HT_{1A} est la présence d'une fermeture éclair ("*zipper*") de leucine dans les III-ièmes domaines transmembranaires (Hartig et al., 1990). Ce "*zipper*" existe aussi dans les oncogènes et les protéines qui se lient à l'ADN où il facilite la formation de dimères et l'interaction avec d'autres protéines (Struhl, 1989). Cette propriété est retrouvée aussi dans les 5-HT₂ mais pas dans d'autres récepteurs couplés aux protéines G. Ainsi, il est possible que les interactions fonctionnelles entre les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₂ soient dues au "*zipper*" de leucine (Hartig et al., 1990).

Le site de reconnaissance des ligands agonistes est situé sur le résidu Asp-113, dans le troisième domaine transmembranaire, où il forme une liaison ionique avec le groupe aminé de la 5-HT. Cette liaison est stabilisée par les groupes aromatiques (un tryptophane et deux phénylalanines) qui l'entourent (Hibert et al., 1991). Weinstein et Osman (1990) ont proposé que la chaîne latérale du résidu d'His-162, chargée positivement (imidazolium), soit impliquée aussi dans la liaison des ligands agonistes et que cette liaison induirait un transfert de protons, qui à son tour, activerait le récepteur.



Structure du récepteur 5-HT_{1A}

D

1.4.1.3 Les systèmes de transduction

Le principal système de transduction des récepteurs 5-HT_{1A} est celui de l'adénylate-cyclase. Les 5-HT_{1A} sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase par l'intermédiaire de la protéine G_i, plus exactement par la sous-unité α_i . La 5-HT et les agonistes du récepteur 5-HT_{1A} inhibent l'activité de l'AC (adénylate-cyclase) stimulée par la forskoline et cette activité de l'AC est bloquée par les antagonistes des 5-HT_{1A} (Oksenberg et Peroutka, 1988).

À l'instar du récepteur dopaminergique D₁ (Sidhu et al., 1991) et des récepteurs muscariniques m₁ (Stein et al., 1988 ; Zifa et Fillion, 1992), m₂ (Lai et al., 1991; Zifa et Fillion, 1992) et m₄ (Peralta et al., 1988), les 5-HT_{1A} possèdent différents systèmes de transduction. En plus de l'adénylate-cyclase, les récepteurs 5-HT_{1A} sont liés directement à l'activité de la PLC (phospholipase C) et la voie de la transduction de ce signal dépend du type de cellule qui l'exprime (Liu et Albert, 1991).

L'augmentation de la production de l'IP₃ est sensible à la toxine pertussique et indépendante de l'AMP_c (Fargin et al., 1989). Cette élévation de l'IP₃ s'accompagne d'une mobilisation de calcium (Middleton et al., 1990), d'une augmentation de la synthèse du phosphate *Na-dependent* par activation de la protéine-kinase C (PKC) (Raymond et al., 1991) et d'une activation de l'ATP-ase Na⁺/K⁺ (Middleton et al., 1990).

En plus de leur couplage aux enzymes attachées à la membrane (l'adényl cyclase, la phospholipase), les récepteurs 5-HT_{1A} contrôlent aussi les canaux K⁺ couplés aux protéines G, surtout au niveau de l'hippocampe (Andrade et al., 1986), du noyau raphé dorsal (Innis et al., 1988) et de l'hypothalamus ventromédial (Newberry, 1992). L'activation du récepteur 5-HT_{1A} induit l'ouverture du canal et entraîne une hyperpolarisation de la membrane cellulaire par augmentation de la conductance au K⁺. En conséquence, la décharge neuronale diminue.

Dans l'hippocampe, l'ouverture des canaux potassiques par les 5-HT_{1A} nécessite la présence d'une protéine G sensible à la toxine pertussique (Innis et Aghajanian, 1987; Hoyer et al., 1994).

1.4.1.4 Agonistes et antagonistes

Un agoniste est un ligand qui active le récepteur et entraîne une action physiologique identique à celle du neurotransmetteur (Meunier et Shivaloff, 1992).

L'agoniste le plus sélectif du récepteur 5-HT_{1A} est une aminotétraline, le 8-OHDPAT, qui, *in vivo*, est unique dans sa combinaison de haute efficacité et grande puissance (Zifa et Fillion, 1992). De nombreux agonistes 5-HT_{1A}, surtout des agonistes partiels, ont montré des propriétés anxio-dépressives. Ils se divisent en 5 familles selon leur structure chimique: les pyrimidinylpipérazines (buspirone, ipsapirone, gépirone) (Schreiber et de Vry, 1992), les naphtylpipérazines (S-14671), les benzodioxones (MDL 72832, la spirotraxine, le MDL 73005EF, le WB 4101), les arylpipérazines hétérobicycliques (flesinoxan) et les phénylpipérazines (BMY 7378, NAN-190) (voir Zifa et Fillion, 1992).

Un antagoniste est un ligand qui s'oppose à l'action d'un agoniste et qui est inactif si l'agoniste est absent (sauf dans le cas d'agonistes inverses). L'antagonisme n'est pas une propriété physiologique, elle est une propriété pharmacologique (Meunier et Shivaloff, 1992). Actuellement, 5 molécules sont reconnues comme antagonistes sélectifs et puissants des récepteurs 5-HT_{1A}: le N1-(bromoacetyl)-[N8-(3-(4-indolyloxy)-2-hydroxypropyl)]-(Z)-1,8-diamino-p-métane (Liau et al., 1991); le S-14063 (Dabiré et al., 1991), le SDZ 216-525 (Hoyer et al., 1992), un nouvel analogue de la 8-OHDPAT, le (S)-UH-301 (Björk et al., 1991) et le (±) WAY 100135. Ce dernier est un antagoniste sélectif qui est dépourvu d'activité

agoniste partielle (Fletcher et al., 1993, Starkey et Skingle, 1994). L'activité intrinsèque et la puissance de ces molécules dépendent de la densité des récepteurs et du couplage récepteur-effecteur (Boddecke et al., 1992).

1.4.2 Les récepteurs 5-HT_{1B}

Initialement, le sous-type 5-HT_{1B} a été défini comme étant moins sensible à la spipérone que le sous-type 5-HT_{1A} (Pedigo et al., 1981; Zifa et Fillion, 1992). Les récepteurs 5-HT_{1B} se trouvent chez le rat, la souris et l'opossum, mais sont beaucoup moins nombreux dans d'autres espèces animales. Son homologue pharmacologique, le récepteur 5-HT_{1D}, est absent chez les rongeurs et présent chez le chien, le cobaye et l'humain (Saudou et Hen, 1994). Plus tard, les études moléculaires de clonage ont démontré que le correspondant humain du récepteur 5-HT_{1B} du rat est le 5-HT_{1D β} (voir Hartig et al., 1992), pour le différencier d'un autre récepteur 5-HT_{1D α} qui est encodé par un gène différent. La différence entre le récepteur 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D β} est d'un seul acide aminé (Parker et al., 1993). La similarité entre les séquences d'acides aminés du récepteur humain 5-HT_{1D β} et celles du récepteur 5-HT_{1B} du rat est de 96%, ce qui suggère que ces deux récepteurs sont des homologues (Saudou et Hen, 1994).

Le gène qui encode pour le récepteur 5-HT_{1B}/5-HT_{1D β} est localisé sur le chromosome 9 (position 9E) chez la souris et sur le chromosome 6, locus 6q13, chez l'humain (Demchyshyn et al., 1992).

1.4.2.1 Distribution et fonction

Les ganglions de la base (Pazos et Palacios, 1985; Hoyer et al., 1994), surtout le *globus pallidus* et la partie réticulée de la substance noire, démontrent une grande densité des sites de liaison de type 5-HT_{1B/1D}. Dans le cerveau du rat, à cause de leur profil pharmacologique, ces sites sont des 5-HT_{1B} (Pazos et Palacios, 1984; Hoyer et al., 1994), alors que dans le cerveau des autres mammifères, ils sont des 5-HT_{1Dβ}. En utilisant le ligand des 5-HT_{1B} et 5-HT_{1Dβ}, le [¹²⁵I]GTI, on a remarqué que la distribution des sites de 5-HT_{1B} dans le cerveau de rat est similaire à celle des 5-HT_{1Dβ} dans le cerveau humain et du cobaye, avec la plus grande concentration dans la substance noire, le *globus pallidus*, le subiculum dorsal et les collicules supérieures (Boulenguez et al., 1991; Palacios et al., 1992).

L'ARN_m des 5-HT_{1B} /5-HT_{1Dβ} a été trouvé dans les noyaux raphés, le striatum, le cervelet (la couche des cellules Purkinje), l'hippocampe (la couche des cellules pyramidales de CA1), le cortex entorhinal, le cortex cingulaire (la couche IV), les noyaux sous-thalamiques et le noyau accumbens, mais pas dans la substance noire (Voigt et al., 1991 ; Jin et al., 1992; Hoyer et al., 1994).

Middlemiss (1984) et Limberger et al. (1991) ont montré, chez le rat, que le relâchement de la 5-HT à partir des terminaisons sérotoninergiques est contrôlé par des autorécepteurs 5-HT_{1B} présynaptiques (Schipper et al., 1987; Galzin et al., 1992). Une activation de ces récepteurs mène à une augmentation de l'anxiété (Chopin et al., 1994), de la locomotion (Maroteaux et al., 1992), à une diminution de l'appétit, de l'activité sexuelle (Clément et al., 1995) et aussi de l'agressivité (Sanchez et al., 1993).

Même si plusieurs agonistes montrent une activité anxiogénique dans des modèles animaux d'anxiété, comme le "*elevated plus-maze test*" chez la souris, par exemple, (voir

Rodgers, 1997; Clément et al., 1995), leur implication dans l'anxiété n'est pas encore bien établie.

Chez le rat, des lésions par injection intrastriatale d'acide kaïnique ont réduit la densité des récepteurs 5-HT_{1B}, alors que des destructions de neurones dopaminergiques de la substance noire n'ont eu aucun effet. Ces résultats suggèrent que les récepteurs 5-HT_{1B} sont localisés sur les terminaisons des fibres nonsérotoninergiques, possiblement GABAergiques, qui originent dans le striatum et innervent la partie réticulée de la substance noire (Hamon et al., 1990). En effet, la lésion provoquée dans le caudé-putamen diminue beaucoup la liaison des ligands dans la substance noire. Par contre, la destruction des neurones dopaminergiques de la substance noire ne provoque pas une diminution des sites nigraux de liaison des ligands 5-HT_{1B}. Ces observations suggèrent que les récepteurs 5-HT_{1B} sont situés sur des cellules qui contrôlent l'activité des ganglions de la base, mais ils ne se trouvent pas sur les neurones dopaminergiques (Hoyer et al., 1994). Des évidences préliminaires suggèrent qu'une petite population de récepteurs 5-HT_{1B} puisse se comporter comme des autorécepteurs somatodendritiques dans le raphé (Davidson et Stamford, 1995).

En plus de son activité comme autorécepteur présynaptique homologue, le récepteur 5-HT_{1B} peut fonctionner aussi comme un hétérorécepteur terminal qui contrôle la libération de différents neurotransmetteurs, tels l'acétylcholine dans l'hippocampe de rat (Maura et al., 1989; Harel-Dupas, 1991; Hoyer et al., 1994), la noradrénaline dans les tissus périphériques (Molderings et Gothert, 1990; Hoyer et al., 1994), le glutamate (Engel et al., 1986; Limberger et al., 1991), la dopamine (Galloway et al., 1993) et du GABA (Bruinvels et al., 1993).

L'évaluation des effets comportementaux des rats influencés par les récepteurs 5-HT_{1B} est difficile à cause de l'absence de ligands très sélectifs pour ces récepteurs. Malgré

tout, des résultats ont été obtenus avec le TFMPP, mCPP et avec le RU 24969 qui ont réduit la température corporelle et l'apport alimentaire de rats et de souris (Bendotti et Samanin, 1987; Kennett et Curzon, 1988). Ces effets impliquent des récepteurs localisés sur des neurones nonsérotoninergiques puisque l'activité est observée aussi après l'administration du pCPA qui provoque une déplétion dans la 5-HT neuronale.

Il y a quelques effets comportementaux qui sont médiés par les 5-HT_{1B}. La stimulation des 5-HT_{1B} centraux postsynaptiques chez la souris (O'Neill et al., 1996) mais pas chez le rat (Kalkman, 1995) cause de l'hyperlocomotion, de l'hippophagie (Kennett et Curzon, 1988) et de l'érection pénienne chez le rat (Berendsen et Broekkamp, 1987; Wilkinson et Dourish, 1991). Chez le cobaye, l'activation des 5-HT_{1B} postsynaptiques induit de l'hypothermie (Skingle et al., 1995). La souris mutante qui n'a pas de récepteurs 5-HT_{1B} est plus agressive que la souche normale (Ramboz et al., 1996) et a une plus grande attirance pour l'alcool (Crabbe, 1996). Des ligands plus spécifiques sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle comportemental des récepteurs 5-HT_{1B}.

1.4.2.2 Structure moléculaire

Le clonage du gène de 5-HT_{1B} du rat a été réalisé par Voigt et al. (1991). Le récepteur a une chaîne monomérique de 386 acides aminés et 7 domaines. Plus récemment, la séquence d'acides aminés du récepteur a été caractérisée et elle a été trouvée identique à 93% au récepteur 5-HT_{1DB} et identique à 96% dans le cas des composantes situées à l'intérieur des domaines transmembranaires. Ce récepteur est un homologue proche du récepteur 5-HT_{1B} trouvé dans les espèces supérieures et chez l'humain (Hartig et al., 1992; Hoyer et al., 1994).

Les séquences génétiques sont très similaires et les différences ne représentent au plus que 2 acides aminés dans chaque région transmembranaire (Hartig et al., 1992).

1.4.2.3 Les systèmes de transduction

Les récepteurs 5-HT_{1B} sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase (Hoyer et al., 1994). Dans la substance noire du rat, les agonistes des 5-HT_{1B} inhibent l'activité de l'adénylate-cyclase stimulée par la forskoline (Schoeffter et Hoyer, 1989).

Les autorécepteurs présents sur les terminaisons sérotoninergiques de l'hippocampe ne sont pas couplés aux protéines G_s, G_i ou G_o, comme démontré par l'absence d'interaction avec la toxine pertussique, la toxine cholérique et la N-éthyl-maléimide (Blier, 1991).

1.4.2.4 Agonistes et antagonistes

La plus grande partie des agonistes 5-HT_{1B} ont une grande affinité pour les sites 5-HT_{1A} et il n'existe pas encore un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B}.

Le RU 24969 a été le premier agoniste total des récepteurs 5-HT_{1B}. Dans des études de liaison, il est seulement 5 fois plus sélectif pour les 5-HT_{1A} que pour les 5-HT_{1D/1B} (Hoyer et al., 1994). Le CGS 12066B est aussi un agoniste total qui possède une sélectivité de plus de 10 fois pour le récepteur 5-HT_{1A} (Schoeffter et Hoyer, 1989). Le TFMPP (trifluorméthylphénylpipérazine) et le mCPP (m-chlorophénylpipérazine) sont tous deux des agonistes partiels, peu sélectifs (Schoeffter et Hoyer, 1989). Les autres agonistes caractérisés sont le MK 464 (Street et al., 1995) et les agonistes qui pénètrent la barrière hémato-encéphalique, soit le BW 311C90 (Glen et al., 1995), le SKF 99101H (Hagan et al., 1995) et le GR 46611 (Barf et al., 1996). L'agoniste le plus puissant rapporté est le L-694.247 (pK_D

=10.0), mais la 5-(nonyloxy)triptamine est celui qui a la plus grande sélectivité pour le 5-HT_{1A} (Glennon et al., 1996). Aucun de ces agonistes ne différencie les sous-types 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et seulement le MK 464 et la 5-(nonyloxy)triptamine ont une sélectivité prononcée pour le 5-HT_{1A}.

1.4.2.4.1 Les antagonistes

Les autorécepteurs terminaux 5-HT_{1B} contrôlent la libération de la 5-HT dans le cerveau du rat, du cobaye et de l'humain (Hoyer et al., 1994). Le GR127935, connu aussi comme GR125743, (pK_D 9.9) (N-[4-methoxy-3(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methyl-4-(4-pyridil)benzamide), le premier antagoniste puissant et sélectif des 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}, diminue la 5-HT extraneurale dans le cerveau du cobaye (Skingle et al., 1995). Cet effet peut être dû à son activité agoniste partielle pour le récepteur 5-HT_{1B} (Walsh et al., 1995) ou à la présence des récepteurs 5-HT_{1D} dans le noyau raphé qui se comportent comme des autorécepteurs somatodendritiques (Starkey et Skingle, 1994) pour lesquels le GR127935 a aussi des propriétés agonistes (Pauwels et Colpaert, 1995). Cette théorie est supportée par l'incapacité du SB-224289, un nouvel antagoniste sélectif silencieux, le pK_D=8.0, >60 fois plus sélectif pour les 5-HT_{1D} que pour les autres récepteurs), à augmenter la libération de sérotonine dans le cortex frontal (Roberts et al., 1997).

En plus du GR 127935, SB-224289 et du GR 55562, on connaît peu d'antagonistes sélectifs pour le récepteur 5-HT_{1B}. Les plus utilisés sont le cyanopindolol, le pindolol et le SDZ 21009. Ces molécules ont une puissance comparable dans leurs propriétés antagonistes ou agonistes partielles du récepteur 5-HT_{1A}, mais se comportent plutôt comme des antagonistes des récepteurs β-adrénergiques (Hoyer et al., 1994). Ainsi, l'isamoltane a une

sélectivité de 30 fois supérieure pour les 5-HT_{1B} à celle pour les 5-HT_{1A}, mais possède une plus grande affinité pour les récepteurs β -adrénergiques (Waldmeier et al., 1988).

1.4.3 Les transporteurs sérotoninergiques

L'inactivation de la transmission sérotoninergique se fait principalement par un mécanisme de recapture de la sérotonine libérée dans la fente synaptique (Iversen, 1978). La recapture des monoamines dans la cellule est médiée par des systèmes de transport (Graham et Langer, 1992) qui permettent de concentrer et d'entreposer la 5-HT pour une libération subséquente (Kenigsberg et Trifaro, 1980). Les transporteurs sont groupés en 2 catégories: les transporteurs vésiculaires et les transporteurs de la membrane plasmique, ces derniers étant hautement spécifiques pour un substrat (Nelson et Lill, 1994). Le transporteur de la sérotonine médie la capture de cette amine dans une grande variété des cellules (e.g. les neurones sérotoninergiques, les plaquettes, les cellules mastoïdiennes et les cellules endothéliales) en réduisant de cette façon les concentrations cellulaires de cette amine biogène (Agnel et al., 1996).

1.4.3.1 Localisation des transporteurs sérotoninergiques

Les neurotransmetteurs peuvent être confinés à la fente synaptique (participant uniquement à la transmission nerveuse *hard-wired*) ou diffuser vers des sites ou récepteurs plus éloignés (participant dans la transmission paracrine ou de volume) en fonction de plusieurs facteurs :

- la localisation des sites de libération par rapport à celles des récepteurs,
- la quantité de molécules libérées,

- le degré de diffusion du neurotransmetteur loin du site de relâchement,
- la recapture du transmetteur par les transporteurs (Bunin et Wightman, 1998).

Le transporteur de la 5-HT (5-HTT), qui est responsable de la recapture de la 5-HT, semble être l'élément critique dans la régulation du tonus et de la durée de la transmission sérotoninergique (Amara et Kuhar, 1993). Les sites de recapture sont situés présynaptiquement dans les régions terminales de la substance noire, le globus pallidus, du néostriatum, sur les corps cellulaires et les dendrites des neurones sérotoninergiques des noyaux raphé (somatodendritiques) (Olivier et al., 1998). Les essais menés par Zhou et al., en 1998, utilisant l'autoradiographie et les enregistrements voltamétriques, ont indiqué que les 5-HTTs, situés sur les axones sérotoninergiques à grande distance de la synapse, fonctionnent de la même manière que les 5-HTTs terminaux pour la capture de la 5-HT. Leurs résultats suggèrent aussi que le rôle des 5-HTTs ne soit pas uniquement pour la terminaison de la transmission synaptique, mais aussi pour la régulation de la 5-HT par l'intermédiaire de la transmission extra synaptique (volumétrique).

Certaines études ont suggéré que l'accumulation de la 5-HT soit confinée aux corps cellulaires et aux dendrites (Louizou, 1972; Descarries et al., 1975), mais les axones y participent aussi (Chazal et Ralston, 1987). L'expression des sites de recapture de sérotonine n'est pas restreinte aux seuls neurones qui synthétisent le neurotransmetteur (Bönisch et Eiden, 1998). En effet, le mécanisme de la recapture de sérotonine n'est pas localisée dans la fente synaptique, elle est située dans des sites périssynaptiques et le long de la membrane axonale (Zhou et al., 1998). Les transporteurs de 5-HT sont localisés : 1. sur le domaine extrasynaptique (périssynaptique), à savoir l'axolemmes des varicosités entourant la synapse, là où les axones sont gonflés et contiennent une agglomération de vésicules synaptiques et, 2.

sur les segments axonaux entre les varicosités. Les 5-HTTs périssynaptiques sont situés près de la fente synaptique et les 5-HTTs entre les varicosités sont localisés à une certaine distance des synapses (Zhou et al., 1998). Ils seraient absents des membranes du corps cellulaire (Nüenberg et al., 1996; 1997; Amara et Kuhar, 1993; Lester et al., 1994). L'immunocytochimie (en utilisant un anticorps contre la partie N-terminale des transporteurs de la 5-HT) a démontré que les transporteurs ne sont pas associés seulement aux varicosités sérotoninergiques mais aussi aux axones. La microscopie électronique révèle que la majorité des sites de recapture est située sur l'axolemmes, à l'extérieur des synapses (Zhou et al., 1998). L'autoradiographie a permis de démontrer la présence de sites de recapture sérotoninergiques sur les voies axonales sérotoninergiques (Dewar et al., 1991). De plus, il fut démontré que le citalopram, un bloqueur de la recapture sérotoninergique, se lie spécifiquement aux fibres sérotoninergiques, mais de façon inégale dépendant de la distribution de ces fibres dans le cerveau (Zhou et al., 1998). Le marquage le plus intense a été trouvé dans l'hippocampe, le *globus pallidus*, le striatum, l'amygdale, les noyaux raphé, le thalamus et aussi dans les axones du fascicule cérébral moyen, le fascicule *cingulaire* et sur d'autres voies sérotoninergiques.

Les 5-HTTs périssynaptiques transportent les molécules de sérotonine périssynaptiques près de la synapse alors que les 5-HTTs axonaux capturent les molécules de 5-HT qui ont diffusé aux sites distaux. Le concept de recapture à haute affinité supporte l'hypothèse de la transmission volumique ou extrasynaptique des monoamines. En effet, les neurotransmetteurs peuvent être libérés à d'autres sites que celui de la jonction synaptique et, de plus, ils diffusent vers d'autres cibles distales (Bunin et Wightman, 1998 ; Zhou et al., 1998). Ces transporteurs axonaux jouent un rôle important dans le recyclage et la conservation de la 5-HT qui a

échappé à la fente synaptique. La sérotonine recollectée est possiblement déposée dans les vésicules des varicosités voisines.

En conclusion, les 5-HTTs axonaux se trouvent en grande partie au long de la membrane axonale et peuvent affecter les mécanismes de plusieurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT, qui sont couramment utilisés en clinique (Zhou et al., 1998).

1.4.3.2 Structure moléculaire des transporteurs

La biologie moléculaire a permis d'approfondir nos connaissances des sites de recapture. Le clonage des transporteurs de la sérotonine a été réalisé grâce à la technique de la réaction de polymérisation en chaîne (*PCR*) (Blakely et al., 1991). Les transporteurs de la 5-HT ainsi que ceux de la NA, de la dopamine, du GABA, de la glycine, de la proline et de la créatine appartiennent tous à une même famille de gènes, celle des transporteurs dépendants du sodium et du chlore (Kitayama et Dohi, 1996 ; Bonish et Eiden, 1998). Les transporteurs de 5-HT sont des protéines formées de 607 acides aminés. Ils ont une masse moléculaire de 68.000 (Graham et Langer, 1992) et renferment 12 segments transmembranaires hydrophobes. Les extrémités amino et carboxy terminales sont intracellulaires. Entre les domaines transmembranaires 3 et 4, il existe une grande boucle qui porte des sites de glycosylation. Dans les domaines intracellulaires, près du domaine NH₂ terminal, il existe des sites de phosphorylation qui interagissent avec la PKC (la protéine kinase C), la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (AMP_c) et la protéine kinase dépendante du calcium et de la calmoduline (Ca⁺⁺/calmoduline) (Kitayama et Dohi, 1996).

1.4.3.3 Mécanisme des transporteurs sérotoninergiques

Les transporteurs sérotoninergiques présentent les caractéristiques d'un système de transport secondaire (Ross et Hall, 1983). En effet, ils sont saturables, sont dépendants de la température et du sodium et requièrent de l'énergie (transport actif). En fait, la pompe Na^+/K^+ ATPase crée un gradient électro-chimique transmembranaire qui permet la recapture du neurotransmetteur (Graham et Langer, 1992). Enfin, les transporteurs de sérotonine sont inhibés par la ouabaine (un inhibiteur de la pompe Na^+/K^+ ATPase) et les inhibiteurs spécifiques de la synthèse d'ATP (le dinitrophénol et le cyanure). On peut donc conclure que la recapture de 5-HT est modulée par la pompe Na^+/K^+ ATPase (De Felice et Blakeley, 1996).

Pour la recapture de la 5-HT dans les neurones, un ion de sodium et une molécule de sérotonine protonée se lient au transporteur (voir figure 4). Le chlore n'est pas nécessaire pour cette liaison mais sa liaison est requise pour le transport. Il y a ensuite une translocation de ces trois composantes, à cause du changement de conformation du transporteur. Le sodium, le chlore et la 5-HT se dissocient du côté cytoplasmique de la membrane et un ion de potassium se lie au transporteur qui reprend sa conformation d'origine et permet ainsi au cycle de recommencer (Marcusson et Ross, 1990).

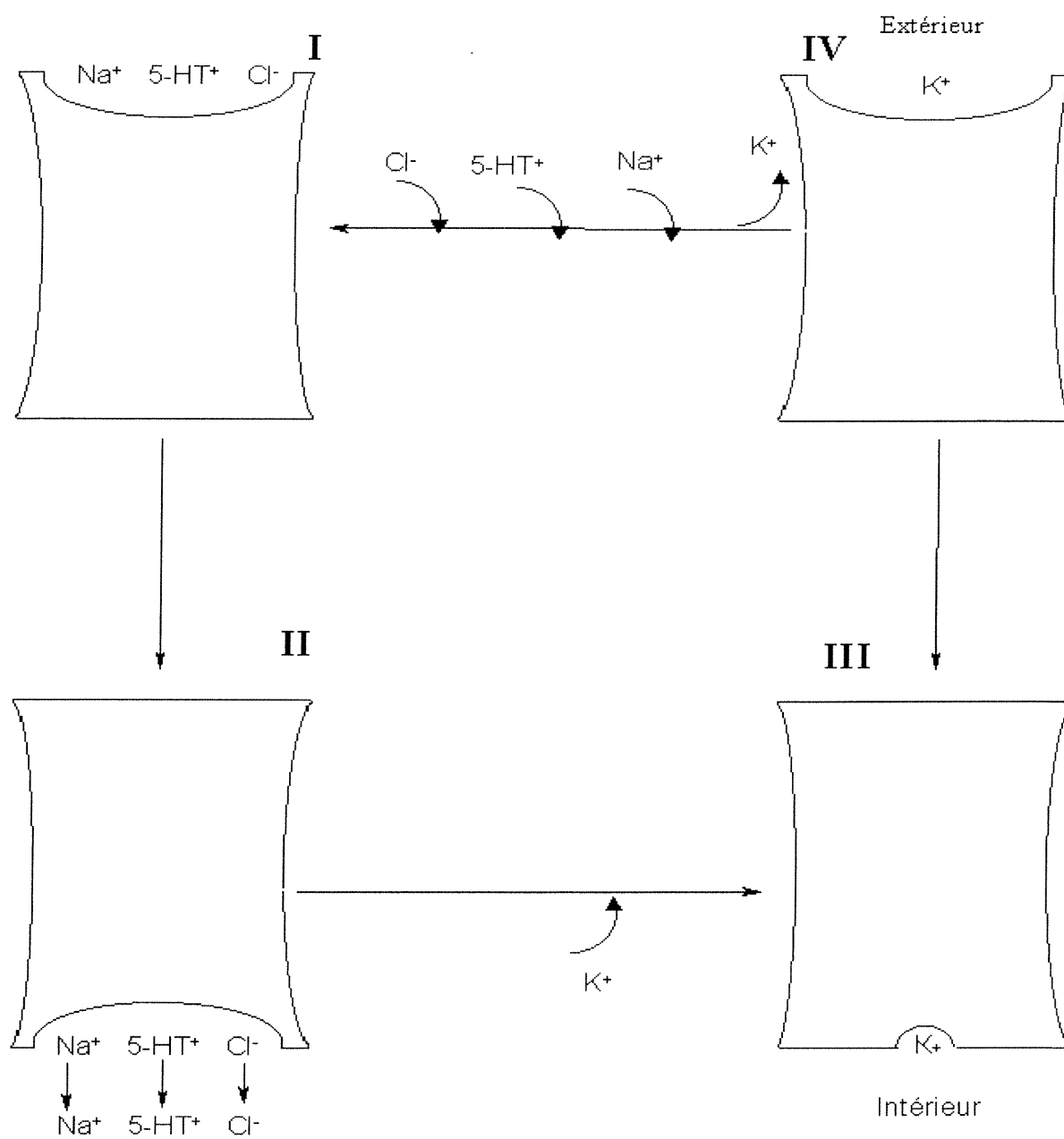
Il faut noter que sous certaines conditions expérimentales, le transporteur de la dopamine peut être responsable de la recapture de sérotonine (Frazer et Daws, 1998).

1.4.3.4 Régulation des transporteurs sérotoninergiques

La phosphorylation pourrait contrôler soit la densité soit l'activité des transporteurs de

Figure 4

Schéma du mécanisme de transport du site de recapture sérotoninergique



la 5-HT d'une manière similaire à la régulation des récepteurs couplés aux protéines G (Levitan, 1994; Fergusson et al., 1996). Les agents qui augmentent les niveaux d'AMPc, soit la toxine cholérique et la forskoline, causent une régulation à la hausse du transporteur sérotoninergique dans les cellules issues d'une lignée cellulaire placentaire humaine choriocarcinomateuse (Cool et al., 1991). Par contre, un autre groupe de chercheurs a trouvé une régulation à la baisse de la recapture de la 5-HT dans les cellules PC12 du rat suite à ces traitements (King et al., 1992). Ces résultats suggèrent que la régulation des transporteurs pourrait différer selon l'espèce (Kitayama et Dohi, 1996) ou selon le type de cellules.

L'expression génique du transporteur sérotoninergique est régulée *in vitro* par des voies de messagers secondaires dépendantes et indépendantes de l'AMPc. De plus, leur expression, *in vivo*, peut être influencée par les hormones stéroïdiennes ainsi que par les antidépresseurs (Bradley et Blakely, 1997). Récemment, certains polymorphismes ont été décrits pour le promoteur du gène du transporteur membranaire de la sérotonine humaine, et ces polymorphismes paraissent avoir un impact sur l'expression de ce gène et de sa protéine (Lesch et al., 1996).

La glycosylation pourrait aussi jouer un rôle régulateur. Cette réaction semble en effet être nécessaire pour la stabilité optimale du transporteur sérotoninergique dans la membrane plasmique, mais elle n'aurait aucun effet sur la liaison du substrat et sa translocation (Tate et Blakely, 1994).

1.4.3.5 Bloqueurs des transporteurs sérotoninergiques

Les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ("*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*", ou SSRIs) induisent pour la plupart une augmentation de la

sérotonine au niveau du S.N.C. en réduisant sa recapture par le blocage des transporteurs et prolongeant ainsi sa durée d'activité (tricycliques et SSRIs) (Frazer, 1997). De Montigny et Aghajanian (1978) furent les premiers à rapporter qu'un traitement aux antidépresseurs tricycliques augmentait l'excitabilité des neurones du cerveau antérieur à la sérotonine. Le traitement aux électrochocs (ECT) semble avoir le même effet (de Montigny, 1984).

La fluoxétine fut le premier agent de cette classe qui a été décrit (Wong et al., 1974; Fuller, 1974). Depuis, plusieurs autres SSRIs ont été développés (Richelson, 1996; Stahl, 1998). Ces médicaments ont des structures moléculaires très différentes, mais sont regroupés sous le nom de SSRIs à cause de leur action pharmacologique commune (Fuller, 1991). Ces médicaments sont mieux tolérés que les inhibiteurs de la MAO et les tricycliques parce qu'ils causent moins d'effets indésirables. Malgré tout, les patients traités aux SSRIs se plaignent de nausées, de céphalées et souvent de dysfonction sexuelle (Nemeroff, 1998). Des études post-mortem sur des cerveaux humains ont démontré une diminution marquée des transporteurs sérotoninergiques chez les patients déprimés (Stanley et al., 1982; Perry et al., 1983). De plus, les études effectuées sur des plaquettes provenant de patients déprimés ont confirmé une diminution de sites de recapture sérotoninergique (Briley et al., 1980; Paul et al., 1981; Nemeroff et al., 1988). Enfin, une étude in vivo chez l'humain a montré une réduction de la densité des transporteurs sérotoninergiques chez les patients souffrant de dépression majeure (Malinson et al., 1998).

Les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (SSRIs) ont été développés dans les 15 dernières années et ils sont couramment utilisés dans le traitement de différents désordres affectifs (Graham et Langer, 1992). Les SSRIs sont devenus les antidépresseurs les plus prescrits à cause de leur profil favorable d'innocuité (Sclar et al., 1998).

La fluoxétine, la sertraline, la paroxétine et la fluvoxamine, le citalopram, la litoxétine sont seulement quelques SSRIs qui ont trouvé une large application dans la clinique. En plus de leur efficacité dans la dépression, ces médicaments ont un effet bénéfique dans le traitement du trouble de panique, de l'anxiété, de la maladie obsessionnelle-compulsive, de la boulimie et de l'obésité (Graham et Langer, 1992).

Chapitre II- La Problématique

La problématique

L'anxiété est une des émotions humaines les plus communes. Tous les 6 mois, 9% des américains sont affectés par des troubles anxieux et l'incidence à vie de cette pathologie est d'environ 16% (Walley et al., 1994).

Le gabapentin (Neurontin®) est un dérivé de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) qui, en plus de son action antiépileptique, possède aussi une activité anxiolytique et antipanique (Dimond et al., 1996). Ainsi, des données anecdotiques provenant d'études cliniques sur l'épilepsie indiquent que les patients traités avec ce médicament éprouvent une amélioration de l'humeur, du bien-être, et une diminution de l'anxiété (Dimond et al., 1996).

Cette observation clinique n'est pas surprenante puisque d'autres anticonvulsants, comme le valproate et la carbamazépine, stabilisent l'humeur chez les patients souffrant de la maladie bipolaire (Dilsaver et al., 1993; McElroy et al., 1992) et améliorent l'anxiété (Primeau et al., 1990; Galpern et al., 1991). Des études animales et cliniques montrent que le gabapentin a des actions psychotropes similaires aux autres anticonvulsivants utilisés aujourd'hui en psychiatrie. Plusieurs modèles animaux de comportement chez le rat ont démontré que le gabapentin a un profil anxiolytique : le test "*rat light/dark box*", le test de conflit Vogel, le test "*elevated maze X-plus*" (Singh et al., 1996). Dans ces modèles, le gabapentin (aux doses minimales effectives de 10-30 mg/kg) a été aussi puissant que le chlórdiazépoxide à 10 mg/kg. Cette observation suggère que le gabapentin pourrait posséder une activité anxiolytique chez l'humain (Dimond et al., 1996). Le gabapentin induit très peu d'effets secondaires chez l'humain et chez le rat, même à des fortes doses (Dimond et al.,

1996). Le mécanisme d'action pharmacologique du gabapentin n'est pas encore bien élucidé même si, initialement, cette molécule a été développée pour augmenter les effets du GABA (Satzinger, 1994). Cet agent n'agit pas directement sur les récepteurs GABA et ne produit pas son effet par aucun mécanisme gabaergique connu (Singh et al., 1996).

Il a été démontré que le gabapentin, *in vitro*, réduit la libération induite par le potassium de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine (Reinmann, 1983; Schlicker et al., 1985). Chez l'homme, *in vivo*, le gabapentin augmente les taux sanguins de sérotonine (Rao et al., 1988). On sait par ailleurs que la neurotransmission sérotoninergique a été associée à la physiopathologie de l'anxiété. De fait, l'efficacité anxiolytique de la buspirone, un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, ou de la fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, supportent l'importance de la sérotonine dans l'anxiété. L'activation des récepteurs 5-HT_{1B} augmente l'anxiété et la locomotion (Saudou et al., 1994 ; Chopin et al., 1994). Même si plusieurs agonistes des 5-HT_{1B} montrent une activité anxiogénique chez le rat, leur implication dans l'anxiété n'est pas encore bien définie (Rodgers et al., 1992).

L'implication de la 5-HT dans l'anxiété soulève la possibilité que le gabapentin exerce ses effets anxiolytiques par interaction avec le système sérotoninergique central. Notre hypothèse est que le gabapentin diminue le niveau central de la 5-HT et modifie ainsi le fonctionnement des récepteurs 5-HT_{1A} et B et des transporteurs sérotoninergiques. À partir de cette hypothèse de recherche, nous avons étudié les effets du traitement chronique, chez le rat, sur la radioliation des ligands aux récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et, aussi, aux sites de recapture de la 5-HT.

La résolution du mécanisme d'action du gabapentin est très importante pour comprendre le potentiel thérapeutique de cette molécule. De plus, une meilleure

compréhension des effets de ce produit sur le système sérotoninergique nous donne une meilleure perspective sur les mécanismes sous-jacents des agents anxiolytiques.

Chapitre III- Matériel et méthodes

3.1 Discussion du choix du matériel et méthodes utilisées

Pour évaluer le mécanisme d'action des propriétés anxiolytiques du gabapentin sur les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et sur les sites de recapture de la sérotonine, nous avons utilisé le rat comme modèle expérimental. Les rats ont été traités de façon chronique, 21 jours, avec deux doses de gabapentin, soit 30mg/kg et 100mg/kg, par voie i.p. En effet, dans cette espèce animale, le gabapentin a démontré des effets anxiolytiques lors des tests de conflit, de changement d'éclairage (*light/dark box*) et du labyrinthe en forme de X élevé (*elevated X-maze*) (Singh et al., 1996). Comme on ne connaît pas les changements fonctionnels induits par l'anxiété au niveau des récepteurs et des transmetteurs centraux, nous avons choisi l'animal sain adulte qui a été bien caractérisé à cet égard. Nous avons choisi 2 doses de gabapentin, soit 30mg/kg et 100mg/kg. Les deux doses correspondent à celles utilisées par Singh et ses collaborateurs en 1996 pour démontrer les effets comportementaux (*anxiolytic-like*) du gabapentin chez le rat. De plus, la dose de 30mg/kg correspond à la dose moyenne utilisée chez l'homme, soit 2400mg/jour (fractionnée en 3 reprises, pour un poids moyen de 75 kg). C'est à cette dose qu'on observe les effets bénéfiques du gabapentin sur l'humeur (Dimond et al., 1996).

Comme le traitement de l'anxiété est généralement chronique et que les effets modulateurs des anxiolytiques sur la neurotransmission sérotoninergique ne s'observent qu'après 2-3 semaines de traitement, nous avons opté pour une administration quotidienne intra-péritonéale de médicament pour une durée de 3 semaines. À la fin de ce traitement, une période d'épuration de 24 heures fut réalisée pour éliminer tout le médicament.

3.2 Rats expérimentaux

Vingt et un rats adultes, de sexe masculin, de souche Sprague-Dawley (Charles River, Montréal, Québec) ont été utilisés dans notre étude. Sept rats ont reçu par voie intrapéritonéale du gabapentin à raison de 30mg/kg de poids corporel, sept rats ont reçu le gabapentin à raison de 100mg/kg et les sept autres rats du salin (0.9%) en quantité équivolumétrique. Les trois groupes de rats furent traités pendant 21 jours, 1 fois/jour. Toutes les procédures suivies ont été approuvées par le *Comité de Déontologie pour l'Expérimentation Animale* du Centre de Recherche Fernand Seguin, en accord avec « *Le guide pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire (Canadian Council on Animal Care, 1993)* ». Pendant toute la durée de l'étude, les rats ont eu un accès libre à l'eau et à la nourriture. Ils ont été logés deux par cage, avec un cycle jour-nuit fixe de 12 heures. Le poids moyen des rats dans le groupe salin au début de l'étude était de 425 ± 29.7 g, celui du groupe gabapentin 30 mg/kg de 428 ± 15.2 g et celui du groupe gabapentin 100 mg/kg est de 420 ± 14.2 g.

3.3 Médicament étudié

Le médicament étudié est le gabapentin (Neurontin®), fourni par PARKE-DAVIS, Division of Warner-Lambert Company. La poudre de gabapentin a été dissoute dans une solution saline à 0.9%.

3.4 Préparations des coupes cérébrales

Vingt-quatre heures après la dernière administration intrapéritonéale, soit le 22^e jour après le début de l'étude, tous les rats ont été sacrifiés par décapitation. Immédiatement après la décapitation, le cerveau a été prélevé et immergé 10 secondes dans du N-méthyl-butane refroidi à -20°C avec de l'azote liquide. Par la suite, la conservation s'est faite dans un congélateur (Revco) à -80°C jusqu'à la préparation des coupes cérébrales. Pour l'obtention de ces dernières, le cerveau a été monté, côté du cervelet, sur le support du cryostat avec une substance qui fixe en place les tissus congelés de spécimen (Tissue-Tek, OCT compound, Miles Inc.) afin d'obtenir des coupes transversales à partir du mésencéphale jusqu'au diencéphale.

À l'aide du microtome (Cryocut 1800, Reichert-Jung), des coupes coronales de 35 µm d'épaisseur ont été obtenues, puis montées sur des lames gélatinées dans leur ordre d'obtention. Pour chaque cerveau de rat, 7 lames ont été préparées à la fois: 2 pour les sites de recapture de la sérotonine, 2 pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 2 pour les récepteurs 5-HT_{1B} et une pour l'analyse histologique. Les lames ont ensuite été placées dans des boîtes spéciales (boîte microslide, VWR) et conservées dans un congélateur à -20°C.

3.5 Préparation des lames gélatinées

La préparation des lames gélatinées a été faite en utilisant des lames de 25x75 mm (microslides, VWR Inc.). Ces lames ont été d'abord placées dans des porte-lames métalliques et rincées pendant 2 minutes avec de l'eau distillée. Ensuite, elles ont été placées dans une solution de HCl (200ml de HCl 16 M avec 400 ml d'eau distillée) pour 3 minutes et rincées

pendant 2 minutes avec de l'eau distillée. La prochaine étape a été l'imprégnation dans une solution de gélatine pendant 30 secondes et leur incubation subséquente dans un four sec à 55°C pour une période de 24 heures (incubateur VWR Scientifique 1510E, VWR Inc.). Les lames ont été ensuite conservées à 4°C, dans une chambre froide.

La solution de gélatine a été préparée à partir de 7 g de gélatine porcine (300 bloom, Sigma) dissoute dans 500 ml d'eau distillée et chauffée à 80°C. Cette solution a été refroidie à 55°C pour y incorporer 1 g de sulfate de chromium-potassium-sulfate (Sigma) et ensuite cette solution a été refroidie à la température de la pièce et filtrée sur papier Whatmann no.1.

3.6 Radioliation des préparations cérébrales

3.6.1 La technique d'autoradiographie

L'autoradiographie de coupes cérébrales permet la localisation très précise des sites de liaison de radioligands très spécifiques à des récepteurs ou aux sites de recapture des neurotransmetteurs. Cette technique est utilisée depuis plusieurs années (Barnard, 1979; Rogers, 1979; Wamsley et Palacios, 1983) afin de localiser dans différents tissus la répartition de marqueurs variés (Reader et Strazielle, 1999).

Les techniques autoradiographiques nécessitent la détermination de plusieurs paramètres, notamment:

- La composition de la solution d'incubation.
- Le choix du ligand et des conditions d'incubation (durée, température, concentration).
- L'optimisation du rapport [liaison spécifique] / [liaison non-spécifique].

- L'élaboration d'un protocole de lavage, afin de se débarrasser d'une plus grande quantité de ligand "*libre*", non-lié et diminuer ainsi la liaison non-spécifique. (Geary II et Wooten, 1985).

L'étape la plus importante pour les techniques autoradiographiques cérébrales est celle du choix du ligand parce que c'est la localisation des sites de liaison du marqueur radioactif qui sera visualisée et quantifiée. La radioliasion spécifique doit être aussi saturable pour assurer un marquage total de tous les sites de captage. Le ligand doit être spécifique à une seule cible et doit posséder une forte affinité pour son site primaire de reconnaissance. Toutes ces caractéristiques sont estimées à partir d'études de liaison sur homogénats. En utilisant des homogénats, on peut varier les concentrations et les paramètres de temps pour optimiser la courbe de fixation du ligand et en déterminer les constantes cinétiques et les constantes d'inhibition (Reader et Strazielle, 1999).

La validité de l'autoradiographie quantitative repose surtout sur la précision de la collecte des données brutes. Les systèmes d'analyse d'images informatisés permettent une haute résolution dans la quantification des densités optiques de films autoradiographiques (Reader et Strazielle, 1999).

3.6.2 Autoradiographie des sites de recapture de la sérotonine, des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}

3.6.2.1 Radioliasion du citalopram tritié aux sites de recapture de la sérotonine

Les sites de recapture de la sérotonine ont été visualisés en utilisant le [³H]Citalopram, un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (*SSRI*).

La liaison totale représente la liaison aux compartiments tissulaires autres que le récepteur. La liaison non-spécifique est la quantité de marquage qui a lieu dans la présence d'un excès d'un ligand froid non-marqué (spécifique pour le même site de liaison comme le ligand radioactif marqué).

La liaison spécifique représente la différence entre la liaison totale et la liaison non-spécifique.

Les lames (deux lames par animal, à savoir une pour la liaison totale et une pour la liaison non-spécifique) contenant des coupes cérébrales furent réchauffées pendant 5 minutes à la température ambiante, puis préincubées pour 30 minutes dans un tampon Tris 50mM contenant 120mM NaCl et 5mM KCl. Utilisant un pH-mètre Beckmann ϕ 32 calibré entre 7 (avec un tampon pH 7 green, Beckman) et 10 (avec un tampon pH 10, blue), le pH du tampon a été ajusté à 7.4 en ajoutant du HCl.

Les lames utilisées pour la radioliasion totale ont été incubées pendant 60 minutes dans le même tampon auquel on a ajouté 1 nM de citalopram tritié (A.S.=86.0 Ci/mMol, 0.012 μ mol/ml). La radioliasion non-spécifique a été déterminée avec la fluoxétine: final 10 μ M fluoxétine (M.W.=345, Ely Lilly). La fluoxétine et le citalopram sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

3.6.2.2 Radioliasion du 8-OHDPAT tritié aux récepteurs 5-HT_{1A}

Les récepteurs 5-HT_{1A} ont été visualisés avec du [³H]8-OHDPAT, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Après décongélation, les lames ont été préincubées pendant 30 minutes dans un tampon qui contient 170mM Tris à un pH = 7.6. La radioliasion totale a été effectuée en présence de 8-OHDPAT tritié 2nM (A.S.=124.9Ci/mmol, 0.008 μ mol/ml). La radioliasion

nonspécifique a été faite avec la sérotonine (concentration finale 10 μ M). L'incubation des lames a été de 60 minutes.

3.6.2.3 Radioliation du GR125743 tritié aux récepteurs 5-HT_{1B}

Les récepteurs 5-HT_{1B} ont été marqués avec du N-méthyl [³H]GR125743. Le GR125743 est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B}.

De façon similaire aux manipulations décrites ci-haut, les lames servant pour la radioliation des récepteurs 5-HT_{1B} ont été décongelées pendant 5 minutes à la température ambiante, puis préincubées dans un tampon contenant 50 mM Tris et 4mM CaCl₂, à un pH de 7.7. Le pH a été ajusté en utilisant du HCl. Les lames utilisées pour la radioliation totale ont ensuite été incubées dans une solution tampon contenant en plus 10 μ M de pargyline, 0.1% d'acide ascorbique et 1nM de N-méthyl [³H]GR125743 (A.S.=47Ci/ml, 100 μ Ci/ml). Les coupes anatomiquement adjacentes à ces dernières ont servi pour la radioliation non-spécifique. La radioliation nonspécifique a été effectuée avec la sérotonine (5-HT, M.W.=387.4, concentration finale 10 μ M). L'incubation a été de 60 minutes à la température du laboratoire (environ 21°C).

À la fin de l'incubation, toutes les lames ont été lavées 3 fois pendant 5 minutes dans des bacs contenant du tampon qui a été refroidi pendant 1 heure à 4°C dans une chambre froide. Elles ont ensuite été rincées 15 secondes avec de l'eau distillée refroidie à 4°C et séchées à l'air froid. Une fois séchées, les lames ont été co-exposées avec un étalon d'autoradiographie ([³H]Microscales™, Amersham) monté sur une lame gélatinée. Des autoradiographies ont été obtenues dans une chambre noire, en juxtaposant un film sensible au tritium [³H] Hyperfilm™, Amersham) aux lames dans une cassette (Hypercassette™ RPN

1643, 24x30 cm, Amersham). L'exposition des coupes au film pour la radiolisation du citalopram tritié aux sites de recapture de la sérotonine a duré 4 semaines. La radiolisation du 8-OHDPAT tritié a nécessité 6 semaines et celle du [^3H]GR125743, 8 semaines.

3.6.3 Quantification des récepteurs par autoradiographie

À la fin de la période d'exposition pour chaque ligand, les films sensibles au tritium ont été développés dans une chambre noire avec une lumière rouge, à l'aide d'un révélateur (Kodak Developer. D-19) pendant 3 minutes, d'un stabilisant (acide acétique, 0.2%) pendant 30 secondes et d'un fixateur pendant 3 minutes (T-Fixer, Kodak fixer, Polymax). Le film a ensuite été rincé à l'eau froide du robinet et séché.

La densité des récepteurs a été quantifiée avec un système d'analyse d'images (MCID, Imaging Research, Ontario, CANADA) couplé à un ordinateur. Ce système présente les caractéristiques physiques suivantes:

- Une lecture vidéo de haute résolution (*high resolution video scanning*.)
- Une illumination constante du film (*constant back-film illumination*).
- Un point focal constant.
- Une capacité d'agrandissement.
- La possibilité d'utiliser différentes lentilles optiques.
- Une digitalisation des signaux analogiques.
- Une capacité d'emmagasinement de 4 images (4 canaux de lecture).

Ce système d'analyse d'image MCIDTM a été développé par Dr Peter Ramm à l'Université Brock, à St. Catharines, en Ontario. Cet analyseur d'images permet la lecture à l'intérieur

d'un outil d'échantillonnage (*sample tool*) de la densité optique de plusieurs pixels et en calcule leur moyenne (Ramm, 1990).

Il est possible de transformer les densités optiques (OD) du marquage en femtomoles/milligramme de protéines par comparaison à des étalons commerciaux. Ces derniers sont apposés aux films lors de leur exposition. Après le développement des films, la valeur de l'étalon en nCi/mg est transformée en femtomoles/mg*protéines avec une correction pour la dégradation radioactive de l'isotope:

$$[(ST) (f) / (ASA) * 10^{-12} / 0.3 = V$$

où ST = la valeur en nCi/mg de l'étalon à sa date de fabrication, f = le facteur correctif pour la dégradation, ASA = l'activité du ligand pour la date de l'expérience (donc corrigée pour la dégradation de l'isotope), et V = la valeur en femtomoles/milligramme de protéines (Unnerstall et al., 1982; Reader et Strazielle, 1999). La valeur 0.3 représente la valeur moyenne de protéines contenues dans 1 milligramme de tissu sectionné (Unnerstall et al., 1982). La calibration du système d'analyse d'images MCIDTM à partir de l'étalon commercial permet d'obtenir la transformation quantitative automatisée des densités optiques.

La densité de marquage par le radioligand se calcule à partir de l'image du marquage spécifique. Pour obtenir cette image, la coupe du marquage total est d'abord digitalisée (canal 1). Ensuite, on y superpose la coupe du marquage non-spécifique (canal 2). On soustrait ensuite la deuxième à la première, ce qui résulte en une image qui représente le marquage spécifique du radioligand à des sites de liaison (canal 3). La liaison du ligand dépend du nombre des sites, de la concentration du ligand et de l'affinité du ligand pour les récepteurs.

Parce qu'on a utilisé une seule concentration de ligand, la densité du marquage observée peut être expliquée par le nombre de sites de liaison du ligand et/ou leur capacité de fixer le ligand.

3.7 Zones cérébrales étudiées

Les zones cérébrales étudiées sont le néostriatum caudal (de bregma +2.20 mm, interaural 11.20 mm à bregma -0.30 mm, interaural 8.70 mm) et rostral (de bregma -0.40 mm, interaural +8.70 mm à bregma -2.56 mm, interaural 6.44mm), le noyau *accumbens* (de bregma +2.70 mm, interaural +11.70mm à bregma +1.00 mm, interaural 10.00 mm), le *globus pallidus*, (de bregma -0.40 mm, interaural +8.60 mm à bregma -1.80 mm, interaural +7.20 mm), l'hippocampe : le CA1 (de bregma -2.56 mm, interaural +6.44 mm à bregma -5.80 mm, interaural 3.20 mm), le CA 2 (de bregma -2.56 mm, interaural +6.44 mm à bregma -5.80 mm, interaural 3.20 mm), le CA3 (de bregma -2.12 mm, interaural +6.88 mm à bregma -6.04 mm, interaural 2.70 mm), le DG (de bregma -2.12 mm, interaural +6.88 mm à bregma -6.30 mm, interaural +2.70 mm), la substance noire (de bregma -4.80 mm, interaural +4.20 mm à bregma -6.04 mm, interaural +2.96 mm), les noyaux *raphé* dorsal (de bregma -7.64 mm, interaural +1.36 mm à bregma -8.30 mm, interaural +0.70 mm) et médian (de bregma -7.30 mm, interaural +1.70 mm à bregma -8.00mm, interaural +1.00 mm), le cortex *cingulaire* (de bregma +3.20mm, interaural +12.20 mm à bregma -1.30 mm, interaural +7.70 mm), frontal (de bregma +3.20 mm, interaural +12.20 mm à bregma -2.80 mm, interaural +6.20 mm), pariétal (de bregma +2.20 mm, interaural +11.20 mm à bregma -3.80 mm, interaural +5.20 mm), entorhinal (de bregma -5.80 mm, interaural +3.20 mm à bregma -8.72 mm, interaural +0.28 mm), le septum latéral dorsal (de bregma +1.20 mm, interaural +10.20 mm à bregma -0.40 mm, interaural +8.60 mm) et intermédiaire (de bregma +1.20 mm, interaural

+10.20 mm à bregma -0.41 mm, interaural+8.60 mm). Toutes ces coordonnées proviennent de l'atlas « The rat brain, in stereotaxic coordinates, second edition », par Paxinos G. et Watson C. De multiples lectures ont été faites pour chaque région (environ 6 à 22 coupes), ce qui permet de calculer pour chaque récepteur et chaque ligand la densité optique et la moyenne. (voir figures 5, 6, 7, 8, 9).

3.8 Les produits chimiques à l'étude

Acide acétique glacial: p.m. = 60.05 (Sigma)

Acide ascorbique (0.1%): p.m. = 176.10 (Sigma)

Acide hydrochlorique (HCl): p.m. = 36.46 (BDH)

Chlorure de calcium (CaCl₂): p.m. = 111.0 (Sigma)

Chlorure de potassium (KCl): p.m. = 74.55 (Sigma)

Chlorure de sodium (NaCl): p.m. = 58.44 (Sigma)

Fluoxetine: p.m. (Ely-Lily)

Gélatine (peau porcine, 300 bloom)

Gabapentin (Neurontin) p.m. = 171.24 (Parke-Davis)

Pargyline: p.m. = 195.70 (Sigma)

Sérotonine: p.m. = 387.4 (RBD)

Sulfate de chrome de potassium: p.m. = 58.44 (Sigma)

Trizma base (triz): p.m. = 121.1(Sigma)

3.9 Les ligands radioactifs

[³H] citalopram (NEN8USA) a.s. = 86.0 Ci/mmol

[³H] 8- OHDPAT (NEN, Boston, USA) a.s.= 124.9Ci/mmol

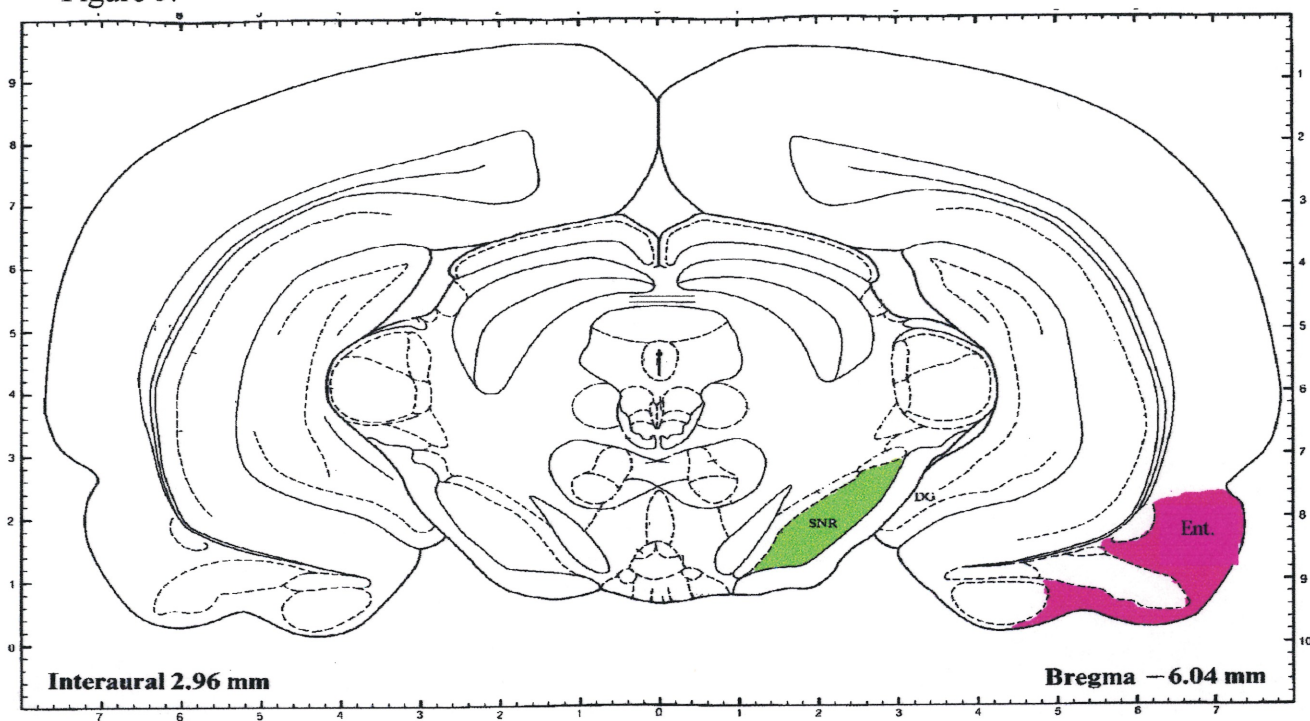
N-méthyl [³H] GR125743 (Amersham) a.s. = 47Ci/mmol

3.10 Analyses statistiques

Toutes les données expérimentales, en fmol/mg protéines, furent évaluées par analyse de variance pour groupes parallèles. Pour chacune des aires cérébrales étudiées et pour chaque ligand utilisé, la comparaison du gabapentin par rapport au témoin fut évaluée en fonction de la dose de médicament. Ainsi, en comparant la dose de 0 mg/kg à celle de 100 mg/kg et ces

à la dose du médicament (tendance linéaire), ou si la différence obtenue à 30 mg/kg ne se situait pas entre les deux extrêmes (tendance quadratique).

Figure 5.



Légende: SNR: substance noire, pars *reticulata*; DG: gyrus dentelé; Ent: cortex entorhinal

Figure 6.

Légende: DR: noyau *raphé* dorsal; MnR: noyau *raphé* médian

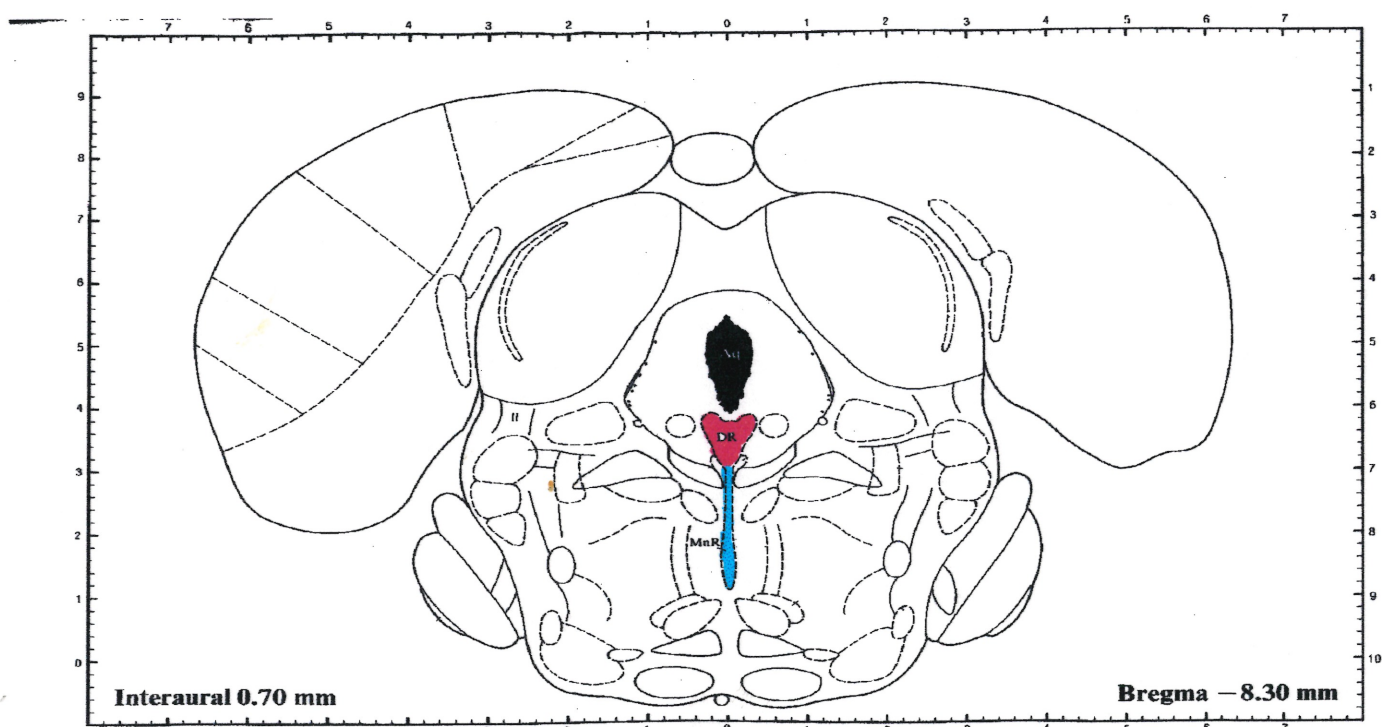
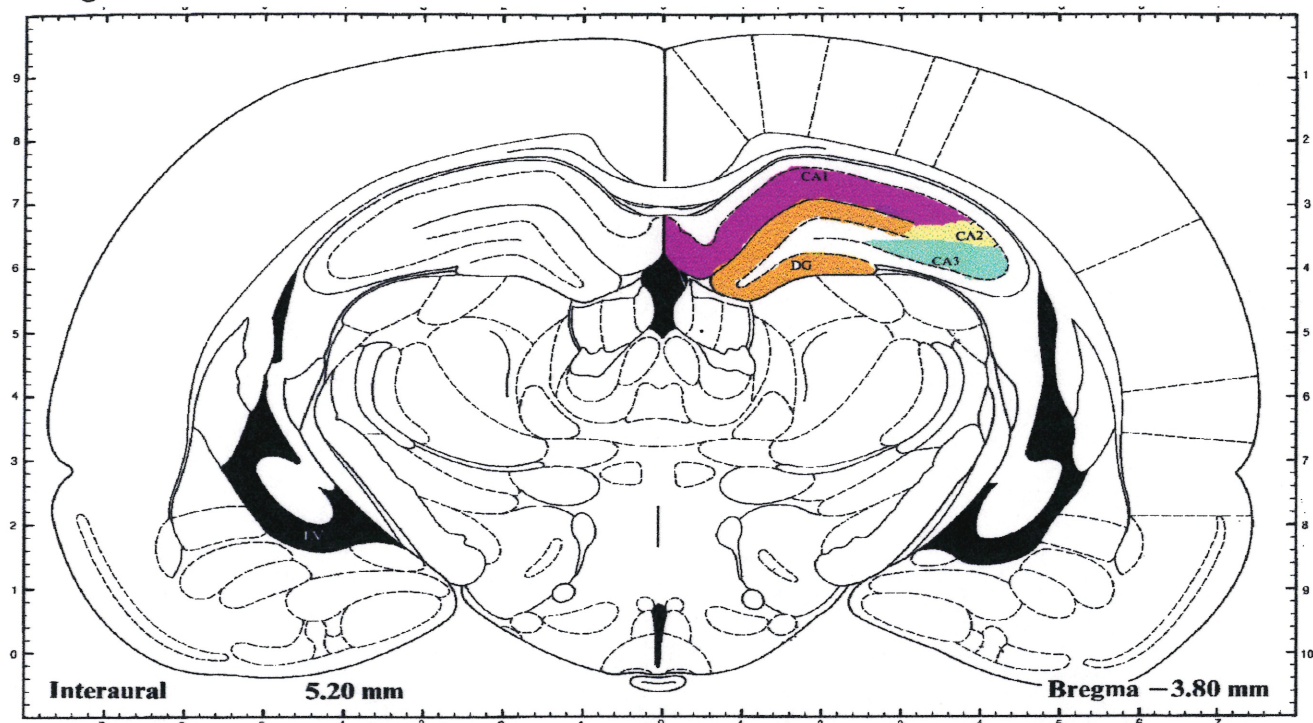
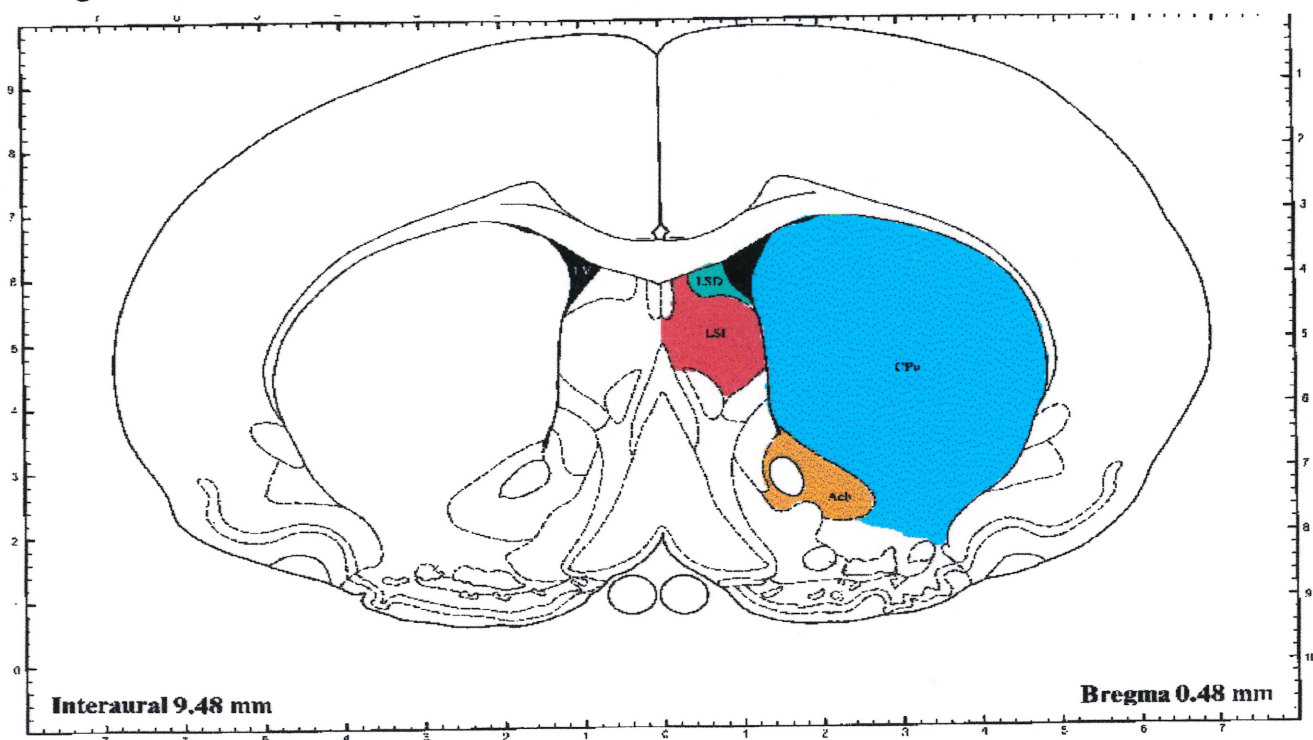


Figure 7



Légende: CA1: région 1 de la corne d'Ammon; CA2: région 2 de la corne d'Ammon;
CA3: région 3 de la corne d'Ammon; DG: le gyrus dentelé

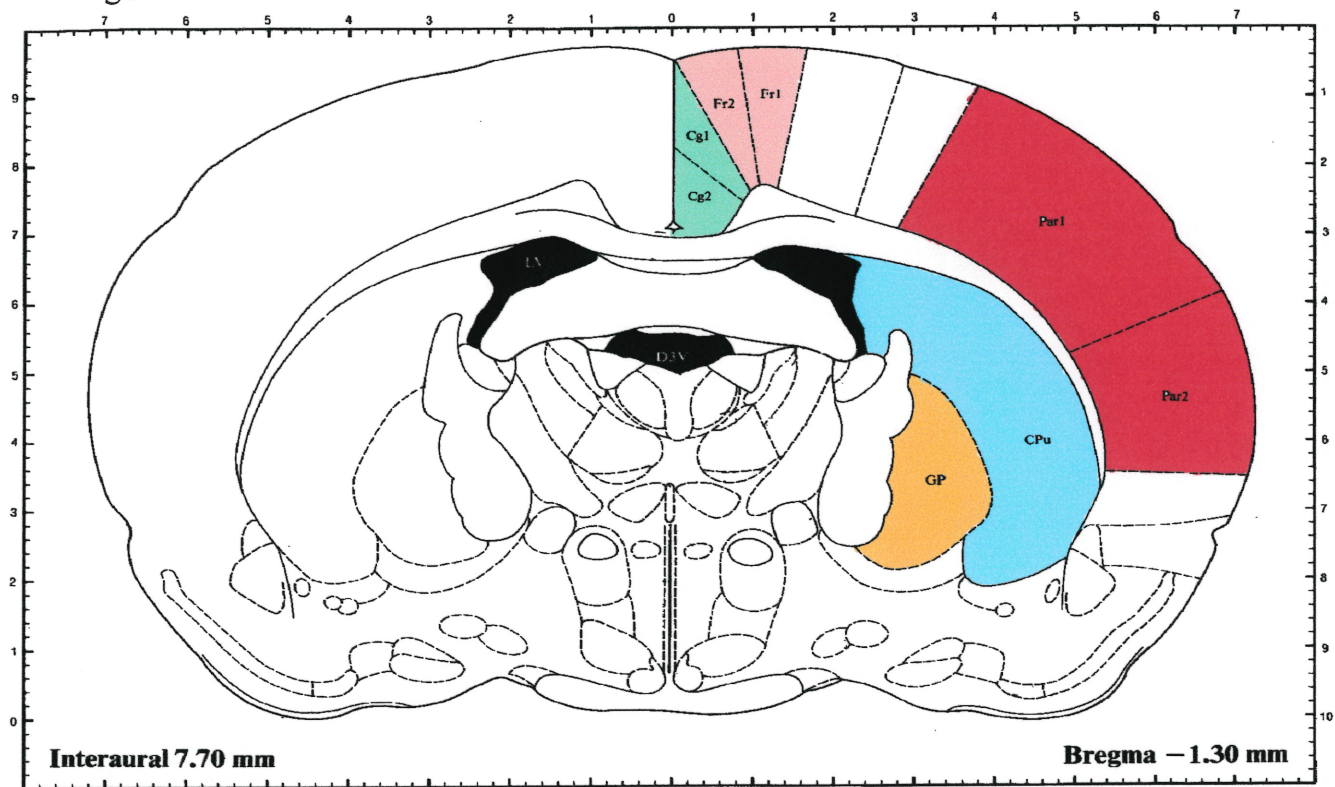
Figure 8



Légende: cPU: noyau caudéputamen rostral; Acb: noyau *accumbens*; LSD: septum
latéro-dorsal; LSI: septum latéro-intermédiaire; LV: ventricule latéral

Adaptées de l'atlas "The rat brain, in stereotaxic coordinates, second edition", de Paxinos G. et Watson C.

Figure 9



Légende: GP: *globus pallidus*; cPu: noyau caudéputamen caudal; Cg1,2: cortex cingulaire; Fr1,2: cortex frontal; Par 1,2: cortex parietal; LV: ventricule latéral

Chapitre IV - Résultats

Résultats

4.1 La liaison du [³H]citalopram aux transporteurs de sérotonine

La radioliasion du [³H] citalopram aux sites de recapture de la sérotonine est présentée au tableau II.

Cette liaison est plus marquée dans les noyaux raphé (dorsal et médian), la substance noire (SNR) et le cortex enthorinal; intermédiaire dans l'hippocampe (CA₁, CA₂, CA₃), le septum (latéral et intermédiaire), le caudé-putamen caudal et le *globus pallidus*; les plus basses valeurs ont été enregistrées dans le cortex frontal, pariétal et cingulaire, dans le caudé-putamen rostral et dans l'hippocampe (le DG).

L'analyse de variance ANOVA n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les rats traités avec la solution saline, les rats traités au gabapentin 30 mg/kg et les rats traités au gabapentin 100mg/kg dans les régions suivantes: le caudé-putamen rostral ($F_{2,17}=1.06$, $p=0.37$) et caudal ($F_{2,16}=0.18$, $p=0.84$), le noyau *accumbens* ($F_{2,17}=0.12$, $p=0.99$), le *globus pallidus* ($F_{2,17}=2.37$, $p=0.01$), l'hippocampe ($F_{2,16}=0.46$, $p=0.65$, pour le CA₁, pour le CA₂ : $F_{2,14}=0.10$, $p=0.90$; pour le CA₃ : $F_{2,16}=0.10$, $p=0.91$) et pour le DG : $F_{2,16}=0.62$, $p=0.56$, respectivement), la substance noire ($F_{2,18}=1.64$, $p=0.22$), les noyaux *raphé* dorsal ($F_{2,16}=1.73$, $p=0.21$) et médian ($F_{2,15}=0.13$, $p=0.87$), le cortex cingulaire ($F_{2,18}=1.99$, $p=0.16$), pariétal ($F_{2,18}=1.35$, $p=0.29$), enthorinal ($F_{2,18}=0.12$, $p=0.89$), dans le septum latéral ($F_{2,17}=0.80$, $p=0.51$) et intermédiaire ($F_{2,17}=0.13$, $p=0.88$).

♦ Dans le cortex frontal, l'analyse de variance a montré une différence significative entre le groupe des rats traités avec le gabapentin à 30mg/kg et le groupe traité avec le gabapentin à 100mg/kg ($F_{1,18}=4.89$, $p=0.038$). Par contre, aucune différence n'est observée entre la solution saline et les deux autres traitements ($F_{1,18}=1.36$, $p=0.26$).

Tableau II

Radioliation du [^3H]citalopram aux sites de recapture de sérotonine. Les données représentent les valeurs moyennes en fmol/mg de protéine \pm l'erreur-type de la moyenne.

	S	G30	G100
NAC	220,1 \pm 38,76	219,6 \pm 22,79	213,6 \pm 44,05
GP	174,1 \pm 21,82	186,7 \pm 18,57	231,8 \pm 14,39
SNR	361,7 \pm 26,87	412,2 \pm 48,90	324,5 \pm 20,79
NOYAU CAUDÉ-PUTAMEN			
CPUr	124,3 \pm 13,54	155,0 \pm 16,77	129,8 \pm 16,55
CPUc	201,3 \pm 22,20	204,3 \pm 26,26	221,8 \pm 27,57
HIPPOCAMPE			
CA1	226,6 \pm 31,14	197,4 \pm 23,18	228,9 \pm 25,59
CA2	252,5 \pm 38,02	246,4 \pm 28,91	266,7 \pm 29,27
CA3	281,4 \pm 37,24	261,4 \pm 29,35	263,7 \pm 30,84
DG	137,5 \pm 25,02	107,7 \pm 14,69	119,3 \pm 17,77
NOYAUX RAPHE			
Rd	594,8 \pm 102,87	407,8 \pm 54,16	417,8 \pm 80,30
RMn	521,4 \pm 110,24	518,5 \pm 65,20	467,3 \pm 70,51
CORTEX			
Cingulaire	186,2 \pm 14,29	189,1 \pm 15,06	154,2 \pm 12,33
Frontal	172,2 \pm 13,58	217,5 \pm 18,60	170,2 \pm 12,47
Parietal	161,5 \pm 7,87	173,6 \pm 14,35	148,6 \pm 8,92
Éntorhinal	309,6 \pm 29,83	295,2 \pm 29,52	289,2 \pm 32,31
SEPTUM			
SLD	214,7 \pm 25,51	198,5 \pm 21,21	173,9 \pm 21,87
SLI	200,6 \pm 39,70	195,4 \pm 18,46	181,8 \pm 21,71

4.2 La radioliation du [^3H] 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A}

La radioliation du 8-OHDPAT tritié aux récepteurs 5-HT_{1A} est présentée dans le tableau III.

L'analyse de variance n'a montré aucune différence significative entre les 3 traitements dans les régions suivantes : le CA₃, le cortex cingulaire, le cortex pariétal, et le cortex entorhinal.

♦ Dans la région hippocampique CA₃, on ne note aucune différence statistiquement significative entre les traitements ($F_{2,18}=2.08$, $p=0.152$). En effet, le terme linéaire n'est point significatif ($F_{1,18}=1.82$), de même que le terme quadratique ($F_{1,18}=2.35$).

♦ Dans le noyau raphé dorsal, on n'observe pas de différence significative entre les 3 traitements ($F_{2,14}=1.99$). En effet, le terme linéaire ($F_{1,14}=2.02$) et le terme quadratique ($F_{1,14}=1.96$) ne sont significatifs.

♦ Dans le cortex cingulaire, l'analyse de variance ne montre pas de différence significative entre les traitements ($F_{2,18}=2.92$, $p=0.79$). En effet, ni le terme linéaire ($F_{1,18}=3.59$), ni le terme quadratique ($F_{1,18}=2.25$) ne sont significatifs.

♦ Dans le cortex pariétal, l'analyse de variance ne démontre aucune différence significative entre les groupes de rats traités ($F_{2,18}=2.98$, $p=0.76$). De plus, ni le terme linéaire ($F_{1,18}=2.74$), ni le terme quadratique ($F_{1,18}=3.21$) ne sont significatifs.

♦ Dans le cortex entorhinal, l'analyse de variance ne montre pas de différence significative ($F_{2,17}=2.26$, $p=0.13$). Les termes linéaires ($F_{1,17}=2.92$) et quadratiques ($F_{1,17}=1.60$) ne sont pas significatifs non plus.

L'analyse de variance démontre une différence significative dans les prochaines zones cérébrales: le CA₁, le CA₂, le DG, le cortex frontal, le septum lateral et le septum intermédiaire.

♦ Dans l'aire hippocampique CA₁, on observe une différence significative entre les 3 groupes de traitement ($F_{2,17}=6.95$, $p=0.0063$). Cette différence est expliquée par une réduction linéaire ($F_{1,17}=10.74$, $p=0.0044$) de la liaison du 8-OHDPAT sous l'effet du gabapentin (figure 11). Le terme quadratique n'est en effet pas significatif ($F_{1,17}=3.16$, $p=0.903$).

♦ Dans la région CA₂ de l'hippocampe, l'analyse de variance ANOVA, révèle qu'il y a une tendance d'avoir une différence significative entre les 3 traitements ($F_{2,18}=3.44$, $p=0.0534$). Le terme linéaire est significatif ($F_{1,18}=4.77$, $p=0.0406$) et le terme quadratique est non-significatif ($F_{1,18}=2.11$, $p=0.1603$). Cela reflète une augmentation de l'effet du gabapentin sur la radioliasion du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} avec la dose de médicament. Cela veut dire qu'en augmentant la dose, on diminue d'avantage la radioliasion aux sites de liaison du 8-OHDPAT.

♦ Dans la zone hippocampique, DG, l'analyse de variance montre une courbe dose-effet significative ($F_{2,17}=5.42$, $p=0.01$), qui est linéaire ($F_{lin\ 1,12}=7.51$, $p=0.01$) et non-quadratique ($F_{quad\ 1,17}=3.33$, $p=0.02$). Cette observation est illustrée à la figure 12.

♦ Dans le cortex frontal, on observe une différence statistiquement significative entre les 3 groupes expérimentaux ($F_{2,18}=4.55$, $p=0.03$). Cette différence est purement linéaire à la dose du médicament ($F_{lin\ 1,18}=4.55$, $p=0.04$), le terme quadratique étant non-significatif ($F_{quad\ 1,18}=3.72$, $p=0.67$). Ce résultat est illustré à la figure 13.

♦ Dans le septum latéro-dorsal, par contre, la différence observée entre les 3 groupes ($F_{2,16}=9.02$, $p=0.002$) s'explique par des termes linéaires ($F_{lin\ 1,16}=5.50$, $p=0.002$) et également

quadratique ($F_{\text{quad } 1,16}=5.50$, $p=0.03$). Déjà, à 30 mg/kg, on observe l'effet inhibiteur maximal du gabapentin sur la radioliation du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} (figure 10).

♦ Dans le septum latéro-intermédiaire, le gabapentin diminue linéairement ($F_{\text{lin } 1,16}=11.30$, $p=0.006$) la radioliation du 8-OHDPAT, entraînant une variation significative des 3 groupes médicamenteux ($F_{2,16}=7.04$, $p=0.004$). La tendance quadratique, par contre, est non-significative ($F_{\text{quad } 1,16}=2.78$, $p=0.11$). Cette observation est illustrée à la figure 15.

Tableau III

Radioliation du [^3H]8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A}. Les données représentent les valeurs moyennes en fmol/mg protéine \pm l'erreur-type de la moyenne.

	S	G30	G100
HIPPOCAMPE			
CA1	165,8 \pm 36,94	56,1 \pm 16,52	47,3 \pm 10,09
CA2	59,3 \pm 16,43	23,4 \pm 6,37	25,1 \pm 6,24
CA3	131,3 \pm 35,48	50,6 \pm 17,11	76,9 \pm 29,87
DG	178,2 \pm 52,88	42,6 \pm 12,35	45,5 \pm 12,79
NOYAU RAPHE			
Rd	143,1 \pm 38,83	72,6 \pm 21,20	91,7 \pm 14,55
CORTEX			
Cg	104,0 \pm 18,09	40,9 \pm 10,53	50,8 \pm 27,37
Frontal	82,9 \pm 12,84	27,1 \pm 6,10	39,4 \pm 20,27
Parietal	44,5 \pm 6,58	19,4 \pm 3,03	27,0 \pm 10,68
Entorhinal	69,6 \pm 51,57	68,0 \pm 26,44	76,0 \pm 28,12
SÉPTUM			
SLD	235,0 \pm 55,76	56,5 \pm 16,61	64,2 \pm 15,07
SLI	182,4 \pm 35,03	85,7 \pm 11,24	75,9 \pm 14,12

4.3 La radioliation du [^3H]GR125743 aux récepteurs 5-HT_{1B}

La radioliation du [^3H]GR125743 aux récepteurs 5-HT_{1B} est présentée dans le tableau IV.

♦ L'analyse de variance ANOVA n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les rats traités avec la solution saline, les rats traités au gabapentin 30 mg/kg et les rats traités au gabapentin 100mg/kg dans les régions suivantes: le caudé-putamen rostral ($F_{2,18}=0.08$, $p=0.91$) et caudal ($F_{2,18}=0.02$, $p=0.97$), le noyau *accumbens* ($F_{2,18}=0.34$, $p=0.72$), le *globus pallidus* ($F_{2,18}=0.06$, $p=0.93$), l'hippocampe ($F_{2,17}=0.45$, $p=0.65$, pour le CA₁, pour le CA₂ : $F_{2,17}=0.20$, $p=0.82$; pour le CA₃ : $F_{2,17}=0.83$, $p=0.54$), pour la substance noire ($F_{2,17}=0.15$, $p=0.86$), les noyaux raphé dorsal ($F_{2,17}=0.21$, $p=0.81$) et médian ($F_{2,4}=1.34$, $p=0.36$), le cortex cingulaire ($F_{2,18}=0.48$, $p=0.63$), le cortex frontal ($F_{2,18}=1.56$, $p=0.24$), le cortex pariétal ($F_{2,18}=0.51$, $p=0.62$), le cortex enthorinal ($F_{2,18}=0.35$, $p=0.95$), le septum latéro-dorsal ($F_{2,9}=0.22$, $p=0.97$) et le septum latéro-intermédiaire ($F_{2,9}=0.11$, $p=0.90$).

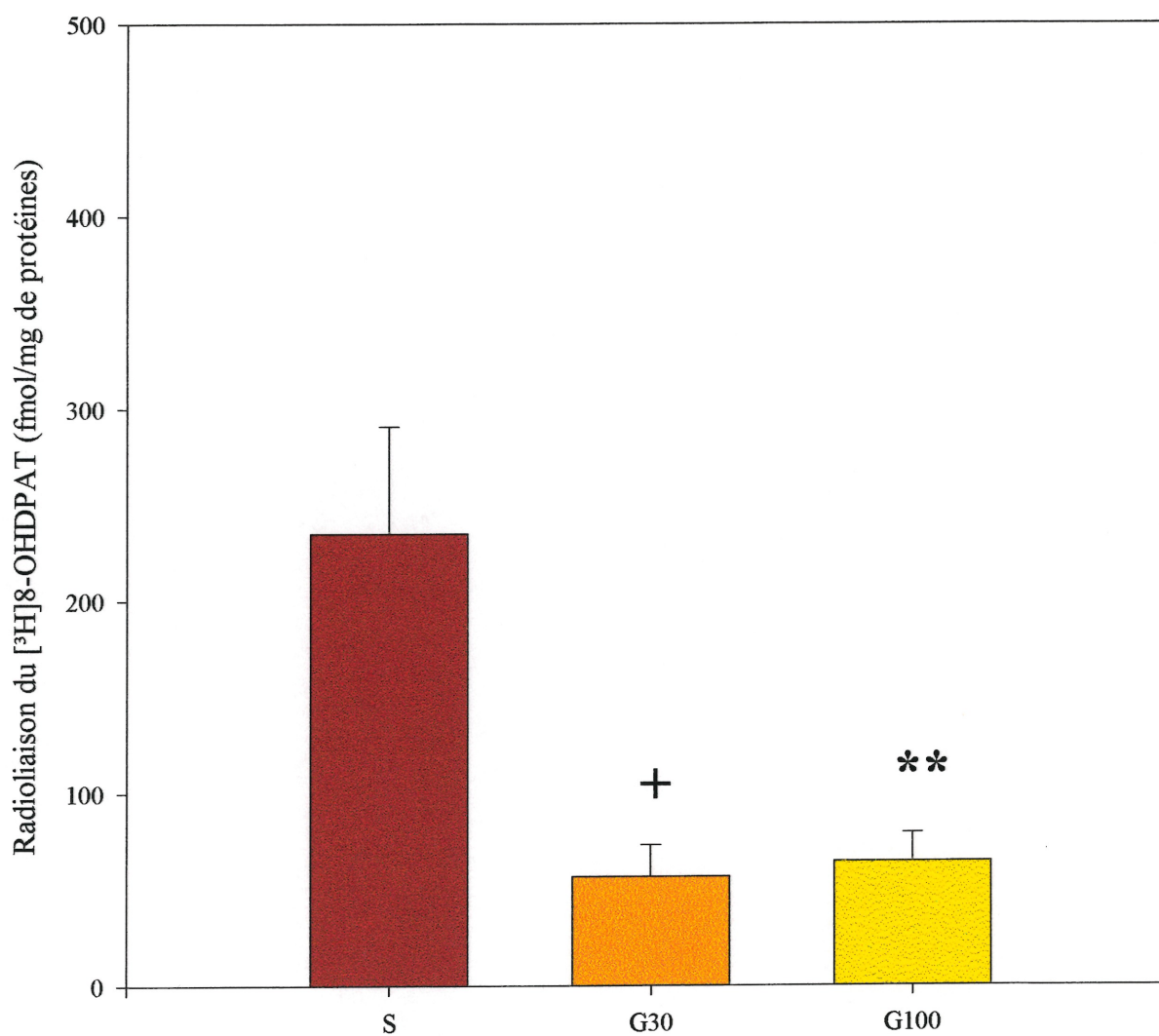
♦ Dans le gyrus dentelé (DG) hippocampique, l'analyse de variance ANOVA démontre une différence significative des 3 groupes de traitement. Cette différence est expliquée par une réduction linéaire ($F_{\text{lin}1,16}=8.87$, $p=0.009$) de la radioliation du GR125743 tritié aux récepteurs 5-HT_{1B} sous l'effet du gabapentin (figure15). Le terme quadratique n'est en effet pas significatif ($F_{\text{quad}1,16}=1.20$, $p=0.29$).

Tableau IV

Radioliation du [^3H]GR124743 aux récepteurs 5-HT_{1B}. Les données représentent les valeurs moyennes en fmol/mg protéine \pm l'erreur-type de la moyenne.

	S	G30	G100
NAC	91,5 \pm 25,22	121,1 \pm 31,34	96,01 \pm 24,95
GP	240,1 \pm 45,95	224,1 \pm 26,33	240,9 \pm 40,68
SNR	345,3 \pm 51,38	324,9 \pm 39,07	360,9 \pm 42,84
NOYAU CAUDE-PUTAMEN			
CPUr	69,1 \pm 8,00	77,7 \pm 21,44	68,7 \pm 21,71
CPUc	60,3 \pm 15,95	63,9 \pm 7,16	62,6 \pm 10,57
HIPPOCAMPE			
CA1	46,6 \pm 5,51	57,6 \pm 12,15	49,4 \pm 6,23
CA2	48,7 \pm 9,36	42,1 \pm 9,30	41,8 \pm 6,70
CA3	44,1 \pm 5,76	38,6 \pm 8,97	30,6 \pm 2,64
DG	49,8 \pm 7,52	31,02 \pm 4,56	25,9 \pm 3,29
NOYAUX RAPHE			
Rd	129,1 \pm 42,63	145,9 \pm 60,25	103,6 \pm 12,32
RMn	56,9 \pm 12,48	33,4 \pm 18,65	117,3 \pm 69,72
CORTEX			
Cingulaire	90,3 \pm 12,04	67,6 \pm 14,35	72,7 \pm 23,10
Frontal	76,2 \pm 8,40	58,1 \pm 13,19	47,4 \pm 12,67
Parietal	36,5 \pm 5,05	42,2 \pm 9,42	31,8 \pm 6,73
Entorhinal	113,7 \pm 27,82	123,2 \pm 30,61	120,9 \pm 20,08
SEPTUM			
SLD	112,1 \pm 30,20	120,5 \pm 7,88	112,5 \pm 45,27
SLI	144,6 \pm 39,04	155,0 \pm 12,74	128,3 \pm 56,52

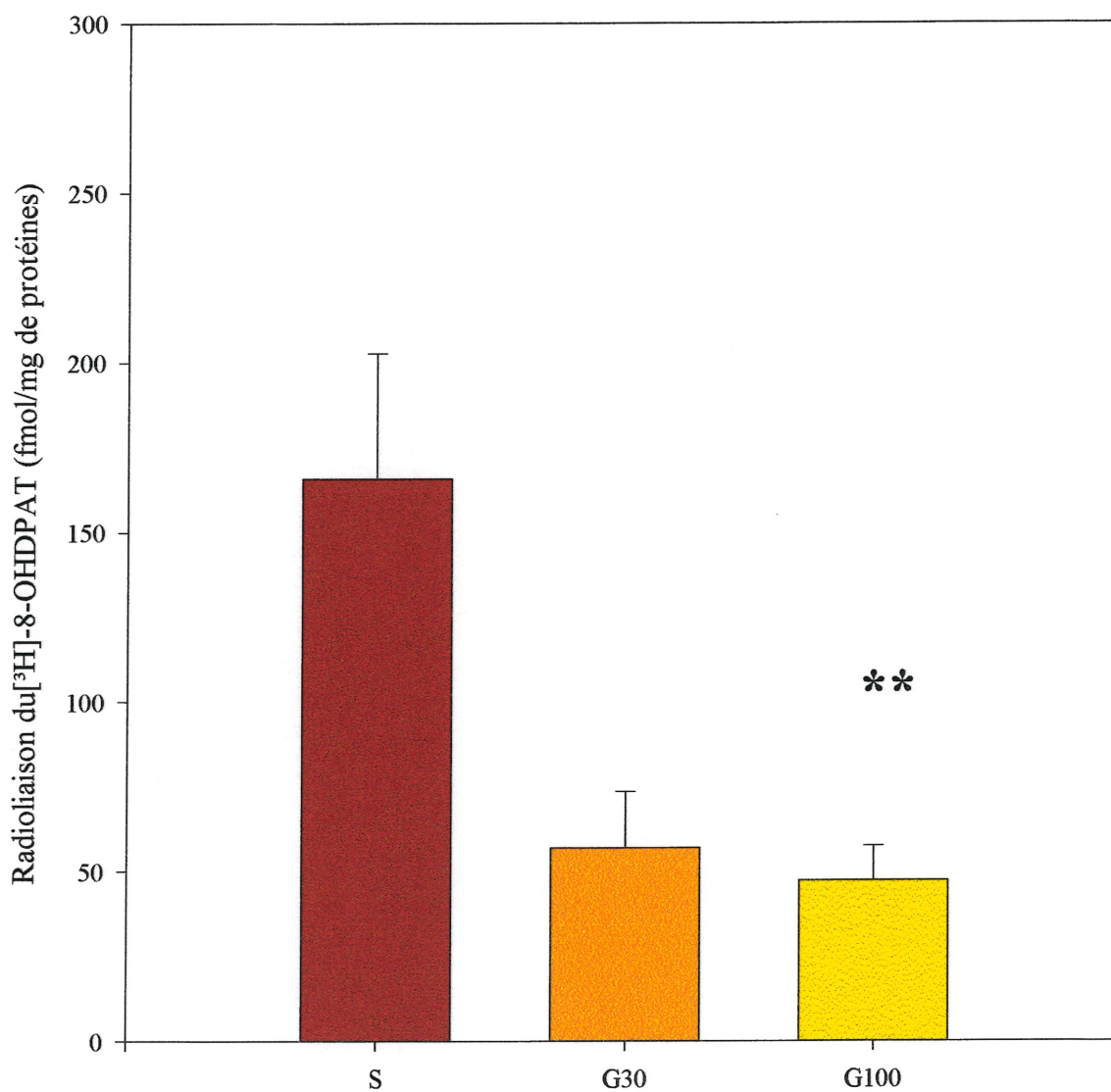
Figure 10



Le gabapentin diminue significativement de façon dose-dépendante la radioliasion du $[^3\text{H}]8\text{-OHDPAT}$ aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le septum latéro-dorsal. (le terme linéaire est hautement significatif ** $p=0.003$ et le terme quadratique est aussi significatif + $p=0.03$)

Légende: S: la solution saline; G30: gabapentin 30mg/kg; G100: gabapentin 100mg/kg;

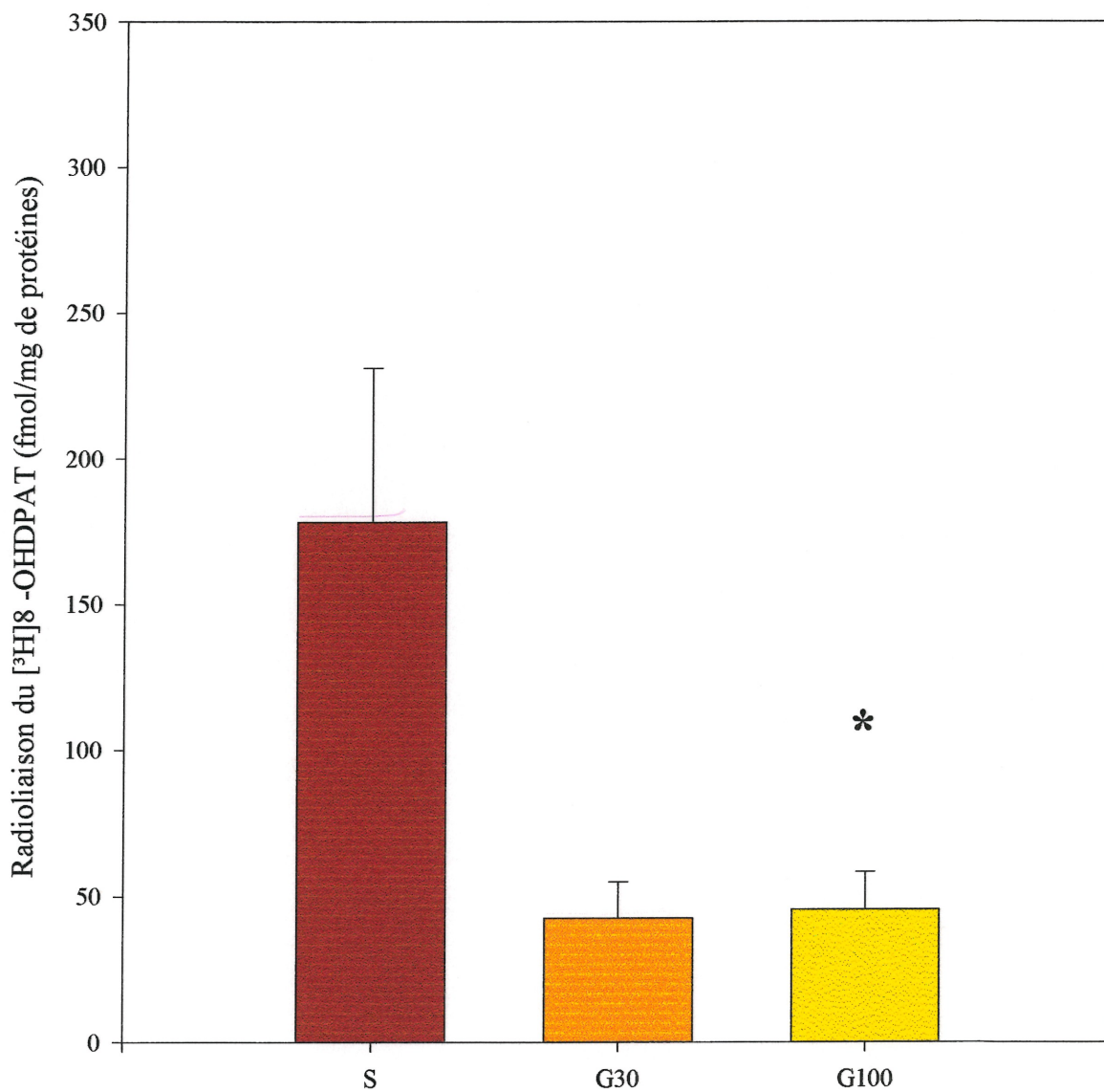
Figure 11



Le gabapentin diminue significativement de façon dose-dépendante la radiolaisson du $[^3\text{H}]\text{8-OHDPAT}$ dans la région CA1 hippocampique (le terme linéaire est hautement significatif $**p=0.004$ et le terme quadratique non-significatif)

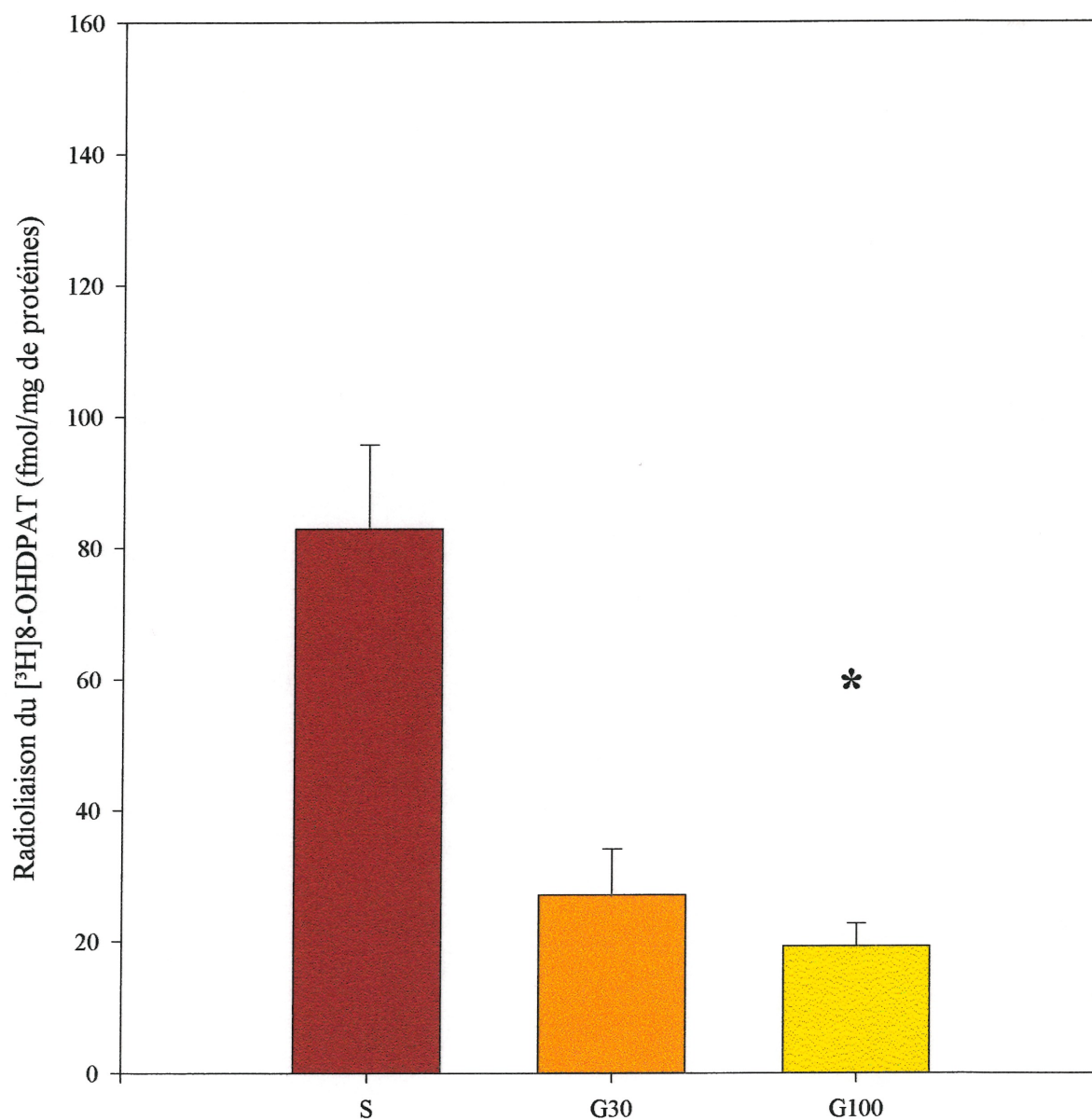
Légende: S: la solution saline; G30: gabapentin 30mg/kg; G100: gabapentin 100mg/kg

Figure 12



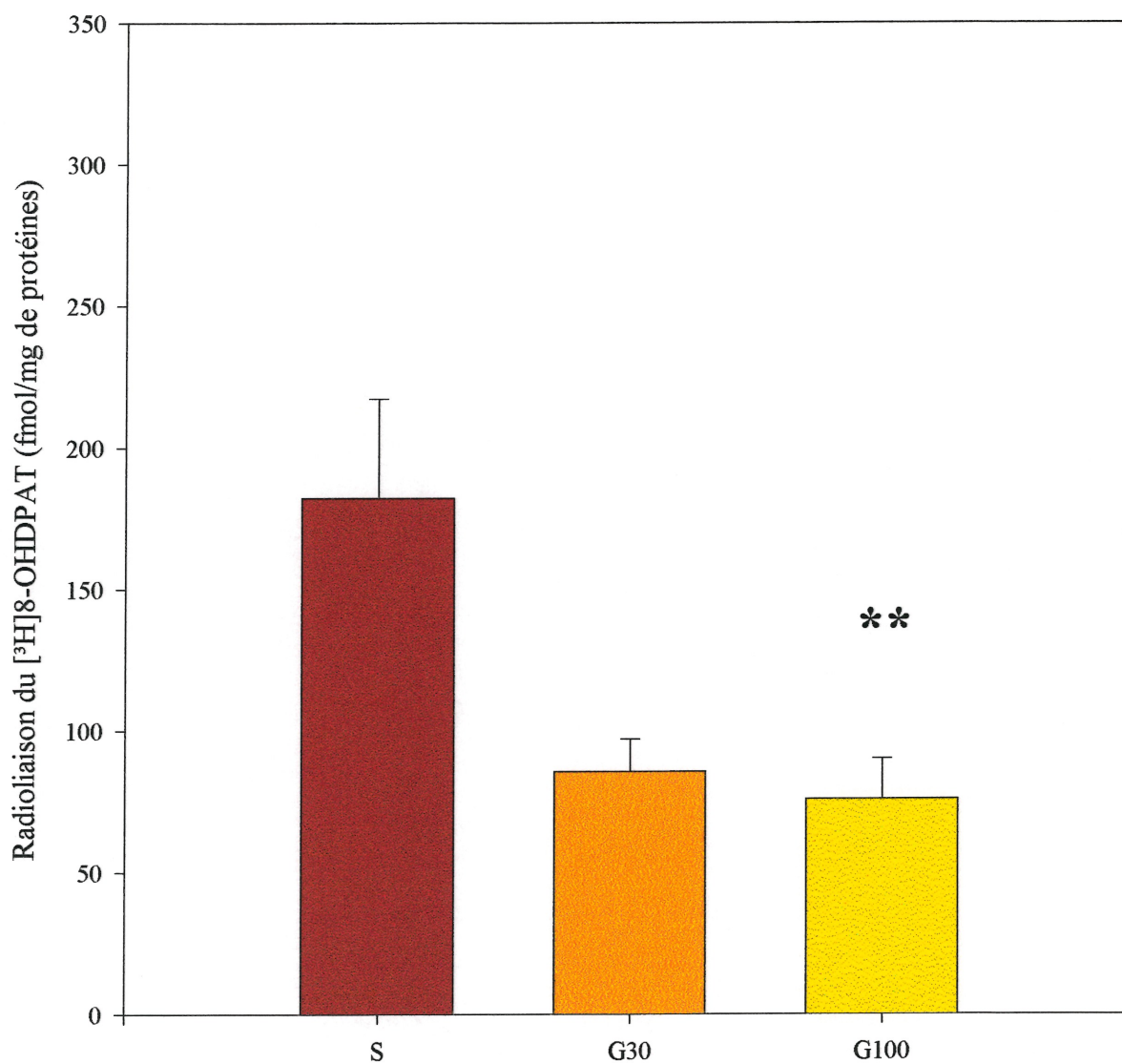
Le gabapentin diminue significativement de façon dose-dépendante la radioliasion du [^3H]8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le gyrus dentelé (DG) hippocampique (le terme linéaire est significatif * $p=0.01$ et le terme quadratique est non-significatif)

Légende: S: la solution saline; G30: gabapentin 30mg/kg; G100: gabapentin 100mg/kg;



Le gabapentin diminue significativement de façon dose-dépendante la radiolaisson du $[^3\text{H}]8\text{-OHDPAT}$ aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex frontal (le terme linéaire est significatif $*p=0.045$ et le terme quadratique est non-significatif)

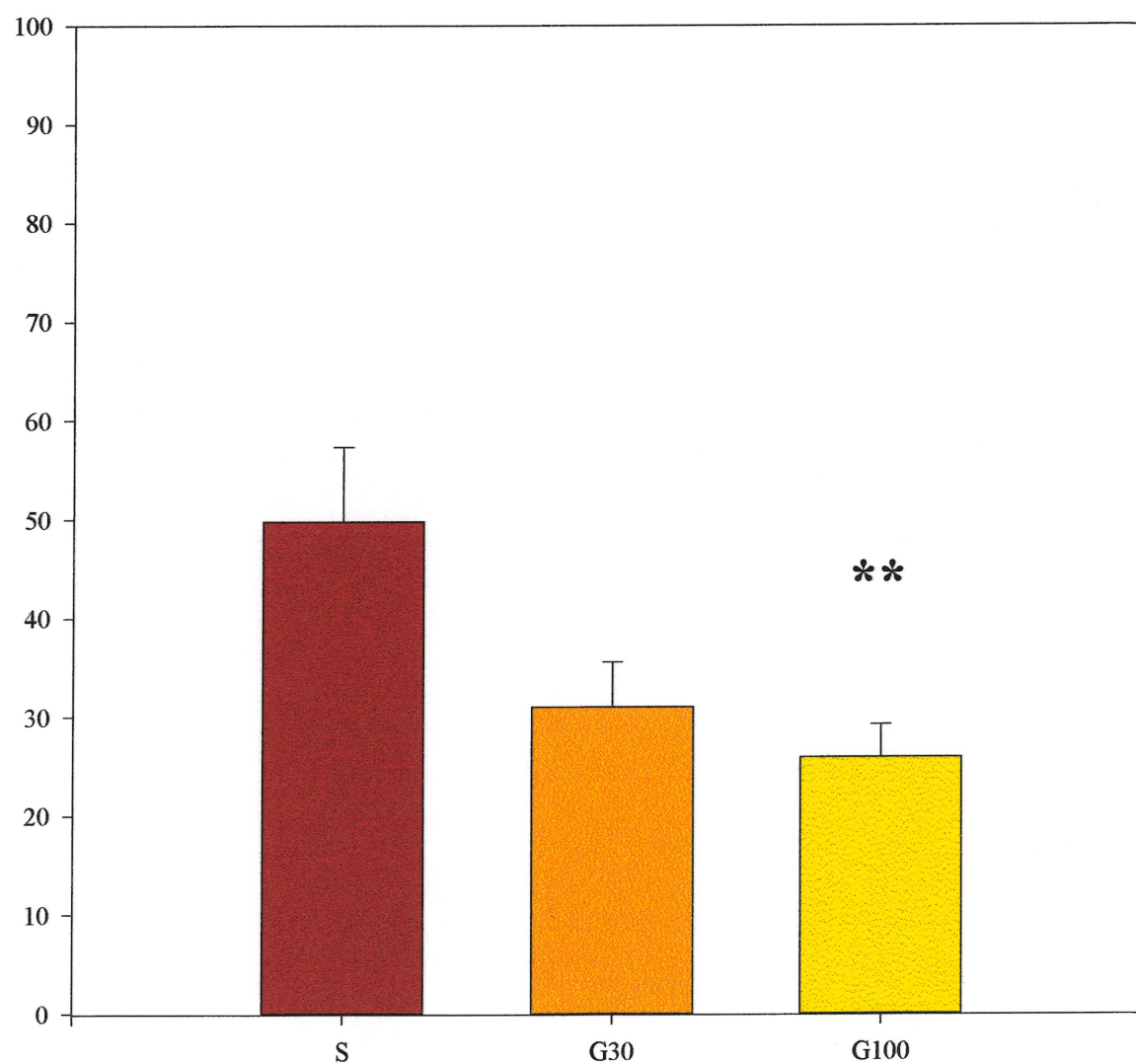
Figure 14



Le gabapentin diminue significativement de façon dose-dépendante la radiolaisson du $[^3\text{H}]8\text{-OHDPAT}$ aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le septum latéro-intermédiaire (le terme linéaire est significatif ** $p=0.004$ et le terme quadratique est non -significatif)

Légende: S: la solution saline; G30: gabapentin 30mg/kg; G100: gabapentin 100mg/kg;

Figure 15



Le gabapentin diminue significativement de façon linéaire (** $p=0.009$) la radioliasion du $[^3\text{H}]$ GR125748 aux récepteurs $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ dans le gyrus dentelé (DG) hippocampique
Le terme quadratique est non-significatif.

Chapitre V – Discussion

5.1 Discussion du choix des méthodes.

Comme le gabapentin n'exerce pas son effet par le système GABA, mais qu'il affecte la libération de la 5-HT, nous avons émis l'hypothèse que son activité anxiolytique pourrait s'expliquer par un effet sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}. En effet, ces récepteurs sérotoninergiques ainsi que les transporteurs 5-HT ont été impliqués dans l'anxiété par de nombreux auteurs (de Montigny et al., 1992; Nutt, 1999; Schreiber et de Vry, 1993; Coplan et al., 1993; respectivement Chopin et al., 1994; Maroteaux et al., 1992; Sanchez et al., 1993; Rodgers, 1997; Clément et al., 1995). Schlicker et al. (1986) ont étudié l'interaction du gabapentin avec les récepteurs sérotoninergiques et démontré que cette molécule n'exerce pas un effet direct sur ces structures fonctionnelles. Bien entendu, leurs résultats devraient être validés par d'autres études.

Pour évaluer les changements induits lors du traitement chronique au gabapentin sur les transporteurs sérotoninergiques ou sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, nous aurions pu utiliser les techniques de liaison de ligands spécifiques sur des homogénats membranaires. Cette procédure utilise des concentrations variables de ligand et permet de déterminer son profil dynamique de fixation. Avec cette technique, nous aurions pu déterminer avec précision si des changements de liaison correspondent à des modifications de la densité des récepteurs ou à des modifications de leur affinité pour le ligand. Cette technique ne permet pas, par contre, de cibler les différentes structures cérébrales impliquées dans l'effet d'un traitement pharmacologique. En fait, les techniques de liaison sur homogénats sont indispensables à la mise au point des techniques autoradiographiques (Geary II et Wooten, 1985). Comme nous voulions caractériser les aires cérébrales impliquées dans l'anxiété, nous avons opté pour l'autoradiographie quantitative qui permet la localisation très précise des sites de liaison du 8-

OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A}, du GR125748 aux 5-HT_{1B} et du citalopram aux sites de recapture de la 5-HT (Reader et Strazielle, 1999).

L'utilisation du GR125743, qui est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B}, permet de suggérer que les changements de radioliation du ligand traduisent un changement de leur densité. Comme l'antagoniste se lie à un site et que nous avons utilisé une concentration saturante de ligand, on peut suggérer que les modifications sont possiblement dans le nombre des récepteurs 5-HT_{1B} et pas dans l'affinité du ligand pour son récepteur. Le 8-OHDPAT, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, a été utilisé à une dose fixe. En effet, les changements dans la radioliation du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} peuvent s'expliquer soit par une altération dans le nombre des récepteurs, soit par une altération de l'affinité des récepteurs pour le ligand. Pour palier à ce dilemme, nous aurions pu utiliser le (+)-WAY100135, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Cette substance est peu spécifique puisqu'elle est aussi un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B} et α_D (Davidson et al., 1997). La quantification du marquage aurait donc traduit à la fois des changements des 2 types de récepteurs sérotoninergiques. Même si l'autoradiographie comporte une difficulté d'interprétation quant à la densité ou l'affinité, cette technique nous permet de vérifier si les aires cérébrales affectées par le gabapentin correspondent à celles qui le sont généralement avec les anxiolytiques.

5.2 Effets du gabapentin sur les sites de recapture de la sérotonine

Le gabapentin n'a pas affecté, par comparaison au groupe témoin, la radioliation du citalopram tritié aux transporteurs sérotoninergiques. Ces résultats concordent avec ceux de Schlicker et al. (1986), la seule étude qui ait, à date, étudié l'effet du gabapentin sur la recapture de sérotonine. Ces chercheurs ont trouvé que le gabapentin n'augmente pas les

concentrations endogènes de la 5-HT. Utilisant des tranches de cerveau pré-incubées avec de la 5-HT tritiée, ils ont étudié l'effet du gabapentin en présence de DU24565 (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, Classen et al., 1984). Même en présence de DU24565, l'effet inhibiteur du gabapentin sur la libération de la [^3H] sérotonine est conservé.

Comme le gabapentin n'a pas affecté la liaison du citalopram aux sites de recapture de la 5-HT et que ce ligand peut être utilisé comme un marqueur quantitatif de la densité de l'innervation sérotoninergique (Descarries et al., 1995), on peut suggérer que le gabapentin n'a pas modifié la densité des neurones sérotoninergiques (terminaisons et corps cellulaires).

5.3 Effets du gabapentin sur les récepteurs 5-HT_{1A}

Nous avons observé que le gabapentin diminue la radioliasion du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} de l'aire frontale, du septum (latéro-dorsal et latéro-intermédiaire) et des régions CA₁ et DG hippocampiques. Par contre, aucun effet du gabapentin ne fut observé dans les noyaux raphé dorsal et médian où se concentrent les autorécepteurs somatodendritiques (Schreiber et de Vry, 1992). Nos résultats concordent avec ceux de Shiro et al. (1996) avec l'ipsapirone, une molécule anxiolytique. Dans leur étude, ils ont observé que l'ipsapirone a diminué la radioliasion du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex frontal.

Le gabapentin ne montre pas un mécanisme d'action comparable aux SSRIs, dont l'effet est localisé au niveau des transporteurs sérotoninergiques et autorécepteurs 5-HT_{1A} (de Montigny, 1991; Artigas, 1993; Nutt, 1999). Son mécanisme d'action diffère aussi de celui des agonistes des 5-HT_{1A}, comme la gépirone, la buspirone, l'ipsapirone, le 8-OHDPAT, l'alnespirone, le BAY X, le flesinoxan et la tandospirone. Avec ces médicaments, on a

observé des effets présynaptiques (de Boer et al., 1999; Schreiber et de Vry, 1993; Casanovas et al., 1999; Gaggi et al., 1997; Jolas et al., 1995; File et Gonzalez, 1996), des effets postsynaptiques (Tatsuno et al., 1995; Shiro et al., 1996; Dong et al., 1997; Chojnaca-Wojcik et Przegalinski, 1991; Yocca et al., 1991; Hirose et al., 1990; Tada et al., 1999) et des effets mixtes pré- et postsynaptiques (Dong et al., 1998; Fanelli et al., 1992; Koek et al., 1998; Sasa, 1997; de Almeida et al., 1997; Tanaka et al., 1991; File et al., 1996; Blier et de Montigny, 1987).

Le gabapentin se différencie aussi des benzodiazépines dont le principal effet est médié par les récepteurs GABA-ergiques (voir Gies, 1993). Il est intéressant de noter que les aires postsynaptiques affectées sont les mêmes où furent décrites les effets des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} (Schreiber et de Vry, 1993; Tada et al., 1999; Hirose et al., 1990; Shiro et al., 1996). Ces aires sont connues pour leur rôle dans le contrôle de l'anxiété, des émotions, de l'impulsivité et de la peur (Oakley et Tyers, 1992).

Nous ne pensons pas que les effets du gabapentin sur la liaison du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} soit un effet direct de la molécule au niveau de ces récepteurs. En effet, Schlicker et al. (1985) ont démontré que le gabapentin n'interagit pas directement avec les récepteurs sérotoninergiques. Son activité serait médiée principalement par les canaux calciques voltage-dépendants (Stefani et al., 1998), dont l'activation devrait induire une libération de sérotonine. Le gabapentin, en inhibant l'influx de Ca²⁺ (Stefani et al., 1998), induirait donc une diminution de la libération de sérotonine. Une hypothèse qui pourrait expliquer nos résultats serait que la modification dans la libération de la 5-HT puisse alors induire une modulation des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A}. Ce mécanisme nous paraît d'autant plus plausible que les aires où nous avons trouvé les modifications de liaison aux

récepteurs 5-HT_{1A} sont celles où se fixe le gabapentin tritié (Suman-Chauhan et al., 1993; McLean, 1995). Comme le gabapentin a montré ses effets au niveau des aires corticale frontale, hippocampiques (CA₁, DG) et septales, nous supportons l'hypothèse que ces aires renferment à la fois une forte concentration de canaux calciques, ce qui a été observé dans plusieurs études (Gould et al., 1985; Hell et al., 1995) et une grande concentration de récepteurs 5-HT_{1A}.

Comme le gabapentin induit une baisse de la libération de 5-HT, des phénomènes adaptatifs modifiant la radioliation du 8-OHDPAT tritié aux récepteurs postsynaptiques pourraient expliquer nos résultats. Selon la théorie classique, une régulation à la baisse s'observe quand les récepteurs sont activés d'une manière persistante (Cooper et al., 1996). A l'inverse, une régulation à la hausse s'observe lorsque les récepteurs sont peu ou pas activés (Nishi et Azmitia, 1999). Il a déjà été suggéré que l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} est régulée d'une manière non-classique, sans changements compensatoires dans la densité des récepteurs 5-HT_{1A} ou dans le niveau d'ARNm dans l'hippocampe après des lésions de neurones sérotoninergiques par avec la neurotoxine 5,7-DHT (Vergé et al., 1986; Frazer et Hensler, 1990; Hensler et al., 1991; Miquel et al., 1992). Par contre, d'autres études ont montré qu'après une dénervation sérotoninergique avec la 5,7-DHT, le nombre de sites de liaison aux récepteurs 5-HT_{1A} a augmenté significativement dans le cortex frontal (Morrow et al., 1985; Blurton et Wood, 1986; Frankfurt et al., 1994) ainsi que l'expression de la protéine du récepteur 5-HT_{1A} dans l'hippocampe (Patel et al., 1996). De plus, Nishi et Azmitia (1999) ont démontré que les récepteurs 5-HT_{1A} hippocampiques répondent aux agonistes par une régulation à la baisse et aux antagonistes par une régulation à la hausse. Compan et al. (1998) n'ont observé aucun changement dans la densité de récepteurs 5-HT_{1A} et B dans le cortex

frontal, cingulaire et pariétal, après des injections chroniques de 5,7-DHT. Par contre, dans la même étude, les mêmes auteurs ont trouvé que les injections chroniques avec le PCPA (qui bloque la synthèse de la 5-HT) entraînent une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} et _B dans le cortex frontal, cingulaire et pariétal. Le traitement au MDMA, qui induit une déplétion sérotoninergique, a conduit aussi à une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} (Aguirre et al., 1998).

En accord avec la régulation à la baisse des récepteurs postsynaptiques du cortex frontal induite par le gabapentin, observée dans notre étude, Shiro et al. (1996) ont trouvé qu'un autre anxiolytique, l'ipsapirone, a diminué aussi la radioliation du 8-OHDPAT aux récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex frontal. De même, les travaux de Fischette et ses collègues (1987) supportent nos résultats. Ils ont trouvé que la déplétion sérotoninergique par la 5,7-DHT provoque une réduction de la liaison aux 5-HT_{1A} dans le DG, le CA₃ et le noyau raphé dorsal.

Les effets du gabapentin sur la radioliation du 8-OHDPAT peuvent se manifester non seulement par une réduction de la densité des récepteurs, mais aussi par une diminution de l'affinité du ligand (8-OHDPAT) pour son récepteur (5-HT_{1A}). En effet, le gabapentin, en affectant les canaux calciques, interfère avec un ion divalent, le Ca²⁺. Ce dernier, à l'encontre des cations monovalents, comme le Na⁺ et le Li⁺, mais de façon similaire au Mg²⁺, augmente l'affinité du récepteur 5-HT_{1A} pour son ligand (Harikumar et Chattopadhyai, 1998). La réduction de la liaison du ligand aux récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques pourrait s'expliquer par une modification de l'affinité du ligand pour ses récepteurs. Ceci peut être dû à une transition de l'état de haute affinité vers l'état de basse affinité du récepteur. Cela est le résultat des changements qui ont lieu lors du couplage du récepteur à la protéine G

(Harikumar et Chattopadhyai, 1998). La modulation par des ions métalliques de la liaison de l'agoniste est une caractéristique importante des récepteurs couplés aux protéines G (Hall et al., 1986). Ces observations s'expliquent par le modèle du complexe ternaire (Wregget et De Léan, 1984) qui assume que l'affinité de l'agoniste pour son site de liaison dépend, dans n'importe quelle conformation, du niveau de couplage entre le récepteur et la protéine G. Les récepteurs 5-HT_{1A} existent en différents états conformationnels avec des affinités variables (Mongeau et al., 1992). Il a été proposé que les GPCRs établissent un équilibre entre la conformation inactive du récepteur (R) et la conformation active spontanément (R*) qui peut se coupler aux protéines G lorsque le ligand est absent (Bond et al., 1995). Les agonistes ont une grande affinité pour l'état active du récepteur (R*), ceci augmente la concentration de R*. L'état inactif (R) n'est pas couplé aux protéines G et est favorisé par des cations monovalents, comme le Na⁺ et le Li⁺ (Harikumar et Chattopadhyai, 1998). Le Ca⁺⁺ et autres cations divalents, comme le Mg⁺⁺, provoquent une augmentation de l'affinité du ligand pour le récepteur (Harikumar et Chattopadhyai, 1998). Il est connu que les cations divalents sont requis pour la stabilisation de l'état de haute affinité caractéristique aux agonistes et défavorisent l'état de basse affinité, en formant le complexe ternaire récepteur-ligand-protéine G (Khawaja et al., 1995). Le calcium régule l'interaction entre le récepteur 5-HT_{1A} et les protéines G (Hall et al., 1986). En diminuant l'influx de Ca²⁺, le gabapentin pourrait induire des changements dans le couplage du récepteur 5-HT_{1A} à la protéine G, en réduisant l'affinité du récepteur pour son ligand.

Notre hypothèse sur le mécanisme d'action du gabapentin est supportée par le fait que la nifédipine, le vérapamil et la flunarizine, des antagonistes des canaux calciques, induisent, lors d'un traitement chronique, une réduction de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} dans le

cortex frontal et l'hippocampe (Popova et al., 1991). Ces dihydropyridines ont démontré en clinique des propriétés anxiolytiques importantes, soit dans la manie, l'anxiété (voir Matsumoto et al., 1994; Tazi et al., 1991; Ganouni et al., 1997) et le trouble de panique (Klein et Uhde, 1988). Évidemment, le Ca^{++} joue un rôle important dans le contrôle de la libération de différents neurotransmetteurs de dendrites et terminaisons nerveuses, comme la sérotonine (Middlemiss et Spedding, 1985), et cette régulation est médiée par les canaux calciques qui sont bloqués par plusieurs antagonistes (El Ganouni et al., 1997). Les effets anxiolytiques des DHPs pourraient ainsi s'expliquer par une modulation du système sérotoninergique (Boullin et Grahame-Smith, 1987; Griebel, 1995).

Enfin, il est intéressant de noter que les agonistes 5-HT_{1A} ont démontré des effets antagonistes au niveau du Ca^{2+} (Walden et al., 1995). Cette observation soulève la possibilité que l'effet thérapeutique de ces anxiolytiques ne dépende pas seulement de leurs effets directs sur les récepteurs 5-HT_{1A} , mais aussi de leurs effets sur les canaux calciques.

5.4 Effets du gabapentin sur les récepteurs 5-HT_{1B}

Dans notre étude, le gabapentin a diminué la liaison de l'antagoniste GR125743 aux récepteurs 5-HT_{1B} du DG. Ces récepteurs sont exprimés dans les centres moteurs et dans les aires impliquées dans la cognition et le contrôle de l'humeur, à savoir les noyaux raphés, l'hippocampe et les noyaux gris centraux (Boschert et al., 1994; Bruinvels et al., 1994).

On a démontré que les agonistes du récepteur 5-HT_{1B} , les séréniques, augmentent l'anxiété et la locomotion et diminuent l'agressivité et l'appétit (voir Rodgers, 1997; Clément et al., 1995). Par ailleurs, les animaux "*5-HT_{1B} knock-out*" montrent plus d'agressivité et moins d'anxiété que les souris normales (Zhuang et al., 1999). Ces observations suggèrent

que l'effet inhibiteur du gabapentin sur la radioliation du GR 125743 tritié pourrait expliquer, au moins en partie, ses effets anxiolytiques. Notre hypothèse est soutenue par le fait que les médicaments séréniques qui stimulent les récepteurs 5-HT_{1B} augmentent l'anxiété (Griebel et al., 1990; Green et al., 1984).

Comme nous avons utilisé un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B}, la réduction de radioliation observée avec le gabapentin est possiblement imputable à une diminution de la densité de ces récepteurs, suite à l'inhibition de la libération de 5-HT. Les récepteurs 5-HT_{1B} du gyrus dentelé sont des autorécepteurs terminaux. Ils sont localisés sur les terminaisons nerveuses (voir Saudou et Hen, 1994; Hervas et al., 1998) et sont responsables du blocage de la décharge neuronale (*firing rate*) (Middlemiss, 1984). La diminution de sérotonine dans la fente synaptique, consécutive à l'administration de gabapentin, induirait une régulation à la baisse des récepteurs 5-HT_{1B}.

Comme nous n'avons pas observé un effet du gabapentin sur les transporteurs sérotoninergiques, la réduction de la liaison aux récepteurs 5-HT_{1B} ne peut pas s'expliquer par une diminution du nombre des terminaisons nerveuses où les récepteurs 5-HT_{1B} sont situés (Descarries et al., 1995).

Les résultats de notre étude sont supportés par l'observation que d'autres bloqueurs de canaux calciques induisent une régulation à la baisse des récepteurs 5-HT_{1B}. Ainsi, Popova et ses collègues (1991) ont trouvé que la nifedipine, le verapamil et la flunarizine induisent une réduction de la densité des récepteurs 5-HT_{1B} dans l'hippocampe (de façon similaire au gabapentin) et dans le cortex.

5. 5 Conclusions

Le mécanisme d'action du gabapentin pour expliquer ses effets anxiolytiques est encore loin d'être élucidé même si son potentiel thérapeutique a été démontré chez l'humain (Watson et al, 1997; voir Kelly, 1998; Chouinard et al., 1998; Pollack et al., 1998; Harden et al., 1999; Ketter et al., 1999) et dans les modèles animaux (Singh et al., 1991,1996; Watson et al, 1997).

Comme le gabapentin affecte les canaux calciques du cortex frontal, de l'hippocampe (CA₁, DG) et du septum, nous suggérons la possibilité que son activité anxiolytique soit médiée par une réduction de libération de sérotonine consécutive à son effet inhibiteur des canaux calciques. La diminution de 5-HT induirait alors une régulation à la baisse des autorécepteurs 5-HT_{1B} telle qu'observée au niveau du gyrus dentelé. De plus, la diminution de l'entrée du Ca²⁺ entraînerait une baisse de l'affinité du ligand pour les récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques. Il est connu que le Ca²⁺ est requis pour la stabilisation de l'état de haute affinité caractéristique aux agonistes dans la défaveur de l'état de basse affinité, en formant un complexe ternaire récepteur-ligand-protéine G (Khawaja et al., 1995).

Afin de tester le modèle stipulant une diminution de la libération de la sérotonine suite à un blocage de certains canaux calciques dépendants du voltage, nous proposons de comparer les effets du gabapentin aux autres inhibiteurs calciques (ex: le vérapamil et la nifedipine). Cette comparaison aurait comme but de mesurer la concentration de la sérotonine et de l'acide 5-hydroxy-indolacétique en utilisant la chromatographie à haute performance en phase liquide. Le but de ces expériences serait de vérifier si le niveau de la 5-HT est diminué dans certaines régions du cerveau.

Chapitre VI – Bibliographie

Bibliographie

- Agnel, M., Esnaud, H., Langer, S.Z., Graham, D. (1996) Pharmacological characterization of the cloned human 5-hydroxytryptamine transporter. *Biochem Pharmacol* **51**(9): 1145-51.
- Aguirre, N., Ballaz, S., Lasheras, B., Del Rio, J. (1988) MDMA ('Ecstasy') enhances 5-HT_{1A} receptor density and 8-OH-DPAT-induced hypothermia: blockade by drugs preventing 5-hydroxytryptamine depletion. *Eur J Pharmacol* **346**(2-3): 181-8.
- Albert, P.R. (1992) Molecular biology of the 5-HT_{1A} receptor: low-stringency cloning and eukaryotic expression. *J Chem Neuroanat* **5**(4): 283-8.
- Albert, P.R., Zhou, Q.Y., Van Tol, H.H., Bunzow, J.R., Civelli, O. (1990) Cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor gene. *J Biol Chem* **265**(10): 5825-32.
- Alexander, G.M., Schwartzman, R.J., Bell, R.D., Yu, J., Renthal, A. (1981) Quantitative measurement of local cerebral metabolic rate for glucose utilizing tritiated 2-deoxyglucose. *Brain Res* **223**(1): 59-67.
- Amara, S.G., Kuhar, M.J. (1993) Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci* **16**: 73-93.
- Andrade, R., Nicoll, A.R. (1987) Novel anxiolytics discriminate between postsynaptic serotonin receptors mediating different physiological responses on single neurons of the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **336** (1): 5-10.
- Artigas, F. (1993) 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci* **14**(7): 262.

- Azmitia, E.C., Segal, M. (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* **179**(3): 641-67.
- Bagdy, G. (1998) Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci* **851**: 357-63.
- Barf, T.A., de Boer, P., Wikstrom, H., Peroutka, S.J., Swensson, K., Ennis, M.D., Ghazal, N, B., McGuire, J.C., Smith, M.W. (1996) 5-HT_{1D} receptor agonist properties of novel 2-[5-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]indolyl]ethylamines and their use as synthetic intermediates. *J Med Chem* **39**(24): 4717-26.
- Barnard, E.A. (1979) Visualisation and counting of receptors at the light and electron microscopic levels. Dans *The Receptors*1. Edr. O'Brien RD. Plenum Press: New York. Pp.247-310
- Barrett, J.E., Witkin, J.M., Mansbach, R.S., Skolnick, P., Weissman, B.A. (1986) Behavioral studies with anxiolytic drugs. III. Antipunishment actions of buspirone in the pigeon do not involve benzodiazepine receptor mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* **238**(3): 1009-13.
- Bendotti, C., Samanin, R. (1987) The role of putative 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the control of feeding in rats. *Life Sci* **41**(5): 635-42.
- Benloucif, S., Galloway, M.P. (1991) Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonists: studies with microdialysis. *Eur J Pharmacol* **200**(1): 1-8.
- Berendsen, H.H., Broekkamp, C.L. (1987) Drug-induced penile erections in rats: indications of serotonin_{1B} receptor mediation. *Eur J Pharmacol* **135**(3): 279-87.

- Bickerdike, M.J., Fletcher, A., Marsden, C.A. (1995) Attenuation of CCK-induced aversion in rats on the elevated x-maze by the selective 5-HT_{1A} receptor antagonists (+) WAY100135 and WAY100635. *Neuropharmacology* **34**(7): 805-11.
- Bjork, L., Lindgren, S., Hacksell, U., Lewander, T. (1991) (S)-UH-301 antagonizes (R)-8-OH-DPAT-induced cardiovascular effects in the rat. *Eur J Pharmacol* **199**(3): 367-70.
- Blakely, R.D., Berson, H.E., Freneau, R.T. Jr, Caron, M.G., Peek, M.M., Prince, H.K., Bradley, C.C. (1991) Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature* **354**(6348): 66-70.
- Blier, P. (1991) Terminal serotonin autoreceptor function in the rat hippocampus is not modified by pertussis and cholera toxins. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **344**(2): 160-6.
- Blier, P., Bergeron, R., de Montigny, C. (1997) Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* **16**(5): 333-8.
- Blier, P., de Montigny, C. (1987) Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse* **1**(5): 470-80.
- Blier, P., de Montigny, C. (1999) Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology* **21**(2 Suppl): 91S-98S.
- Blier, P., Pineyro, G., el Mansari, M., Bergeron, R., de Montigny, C. (1998) Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci* **861**: 204-16.

- Blurton, P.A., Broadhurst, A.M., Cross, J.A., Ennis, C., Wood, M.D., Wyllie, M. (1984) Panuramine, a selective inhibitor of uptake of 5-hydroxytryptamine in the brain of the rat. *Neuropharmacology* **23**(9): 1049-52.
- Bolger, G.T., Lesieur, P., Basile, A.S., Skolnick, P. (1988) Modulation of neurotransmitter metabolism by dihydropyridine calcium channel ligands in mouse brain. *Brain Res* **438**(1-2): 101-7.
- Bonisch, H., Eiden, C. (1998) Catecholamine reuptake and storage. Overview. *Adv Pharmacol* **42**:149-64.
- Boschert, U., Amara, D.A., Segu, L., Hen, R. (1994) The mouse 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor is localized predominantly on axon terminals. *Neuroscience* **58**(1): 167-82.
- Boulenguez, P., Chauveau, J., Segu, L., Morel, A., Delaage, M., Lanoir, J. (1991) Pharmacological characterization of serotonin-O-carboxymethyl-glycyl-tyrosinamide, a new selective indolic ligand for 5-hydroxytryptamine (5-HT) _{1B} and 5-HT_{1D} binding sites. *J Pharmacol Exp Ther* **259**(3): 1360-5.
- Boulenguez, P., Foreman, N., Chauveau, J., Segu, L., Buhot, M.C. (1995) Distractibility and locomotor activity in rat following intra-collicular injection of a serotonin _{1B-1D} agonist. *Behav Brain Res* **67**(2): 229-39.
- Boullin, D.J., Grahame-Smith, D.G. (1987) Behaviour effects of calcium channel blockers suggesting a central serotonergic mechanism. *Br J Pharmacol* **92**: 607p.
- Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humphrey, P.P., Middlemiss, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P., Saxena, P.R. (1986) Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* **25**(6): 563-76.

- Briley, M.S., Langer, S.Z., Raisman, R., Sechter, D., Zarifian, E. (1980) Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* **209**(4453): 303-5.
- Broekkamp, C.L., Berendsen, H.H., Jenck, F., Van Delft, A.M. (1989) Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopathology* **22**(Suppl 1): 2-12.
- Brown, J.P., Dissanayake, V.U., Briggs, A.R., Milic, M.R., Gee, N.S. (1998) Isolation of the [3H]gabapentin-binding protein/alpha 2 delta Ca²⁺ channel subunit from porcine brain: development of a radioligand binding assay for alpha 2 delta subunits using [3H]leucine. *Anal Biochem* **255**(2): 236-43.
- Brown, S.L., Van Praag, H.M. (1991) The role of serotonin in psychiatric disorders, *Clin And Exp Psych Monograph* Brunner/Mazel Publishers, New York, No. 4.
- Bruinvels, A.T., Palacios, J.M., Hoyer, D. (1993) Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT_{1D} compared to 5-HT_{1B} binding sites in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **347**(6): 569-82.
- Bruinvels, A.T., Landwehrmeyer, B., Gustafson, E.L., Durkin, M.M., Mengod, G., Branchek, T.A., Hoyer, D., Palacios, J.M. (1994) Localization of 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} alpha, 5-HT_{1E} and 5-HT_{1F} receptor messenger RNA in rodent and primate brain. *Neuropharmacology* **33**(3-4): 367-86.
- Bruinvels, A.T., Lery, H., Nozulak, J., Palacios, J.M., Hoyer, D. (1992) 5-HT_{1D} binding sites in various species: similar pharmacological profile in dog, monkey, calf, guinea-pig and human brain membranes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **346**(3): 243-8.

- Bunin, M.A., Wightman, R.M. (1998) Quantitative evaluation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) neuronal release and uptake: an investigation of extrasynaptic transmission. *J Neurosci* **18**(13): 4854-60.
- Casanovas, J.M., Vilaro, M.T., Mengod, G., Artigas, F. (1999) Differential regulation of somatodendritic serotonin 5-HT_{1A} receptors by 2-week treatments with the selective agonists alnespirone (S-20499) and 8-hydroxy-2-(Di-n-propylamino)tetralin: microdialysis and autoradiographic studies in rat brain. *J Neurochem* **72**(1): 262-72.
- Chaouloff, F., Baudrie, V., Laude, D. (1990) Evidence that 5-HT_{1A} receptors are involved in the adrenaline-releasing effects of 8-OH-DPAT in the conscious rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **341**(4): 381-4.
- Charlety, P.J., Aston-Jones, G., Akaoka, H., Buda, M., Chouvet, G. (1991) Participation of 5-HT_{1A} receptors in the decrease by serotonin of activation of locus coeruleus neurons by glutamate. *C R Acad Sci III* **312**(8): 421-6.
- Chazal, G., Ralston, H.J. 3d (1987) Serotonin-containing structures in the nucleus raphe dorsalis of the cat: an ultrastructural analysis of dendrites, presynaptic dendrites, and axon terminals. *J Comp Neurol* **259**(3): 317-29.
- Chojnacka-Wojcik, E., Klodzinska, A. (1992) Involvement of 5-HT_{1B} receptors in the anticonflict effect of m-CPP in rats. *J Neural Transm Gen Sect* **87**(2): 87-96.
- Chojnacka-Wojcik, E., Przegalinski, E. (1991) Evidence for the involvement of 5-HT_{1A} receptors in the anticonflict effect of ipsapirone in rats. *Neuropharmacology* **30**(7): 703-9.
- Chopin, P., Moret, C., Briley, M. (1994) Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine_{1B/D} receptor ligands. *Pharmacol Ther* **62**(3): 385-405.

- Chouinard, G., Beauclair, L., Belanger, M.C. (1998) Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders. *Can J Psychiatry* **43**(3): 305.
- Classen, K., Gothert, M., Schlicker, E. (1984) Effects of DU 24565 (6-nitroquipazine) on serotonergic and noradrenergic neurones of the rat brain and comparison with the effects of quipazine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **326**(3): 198-202.
- Clément, Y., Kia, K.H., Daval, G., Vergé, D. (1996) An autoradiographic study of serotonergic receptors in a murine genetic model of anxiety-related behaviors. *Brain Research* **709**: 229-242.
- Compan, V., Segu, L., Buhot, M.C., Daszuta, A. (1998) Differential effects of serotonin (5-HT) lesions and synthesis blockade on neuropeptide-Y immunoreactivity and 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{2A/2C} receptor binding sites in the rat cerebral cortex. *Brain Res* **795**(1-2): 264-76.
- Cool, R.D., Leibach, H.F., Bhalla, K.V., Mahesh, B.V., Ganapathy, V. (1991) Expression and cyclic AMP-dependent regulation of a high affinity serotonin transporter in the human placental choriocarcinoma cell line (JAR). *J Biol Chem* **266**: 15750-15757.
- Coplan, J.D., Gorman, J.M., Klein, D.F. (1992) Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology* **6**: 189-200.
- Coppen, A.J. (1969) Biochemical aspects of depression. *Int Psychiatry Clin* **6**(2): 53-81.
- Costall, B., Domeney, A.M., Gerrard, P.A., Kelly, M.E., Naylor, R.J. (1988) Zacopride: anxiolytic profile in rodent and primate models of anxiety. *J Pharm Pharmacol* **40**(4): 302-5.

- Crabbe, J.C. (1996) The 1996 RSA Distinguished Research Award Lecture. A genetic animal model of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* **20**(8 Suppl): 96A-100A.
- Cross, A.J. (1990) Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. *Ann NY Acad Sci* **600**: 405-15; discussion 415-7.
- Curtis, C.A., Wheatley, M., Bansal, S., Birdsall, N.J., Eveleigh, P., Pedder, E.K., Poyner, D., Hulme, E.C. (1989) Propylbenzilylcholine mustard labels an acidic residue in transmembrane helix 3 of the muscarinic receptor. *J Biol Chem* **264**(1): 489-95.
- Dabire, H., Bajjou, R., Chaouche-Teyara, K., Fournier, B., De Nanteuil, G., Laubie, M., Safar, M., Schmitt, H. (1991) S14063: a new potent 5-HT_{1A} receptor antagonist devoid of beta-adrenoceptor blocking properties. *Eur J Pharmacol* **203**(2): 323-4.
- Dahlstrom, A., Fuxe, K. (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* **20**(7): 398-9.
- Davidson, C., Ho, M., Price, G.W., Jones, B.J., Stamford, J.A. (1997) (+)-WAY 100135, a partial agonist, at native and recombinant 5-HT_{1B}/1D receptors. *Br J Pharmacol* **121**(4): 737-42.
- Davidson, C., Stamford, J.A. (1995) Evidence that 5-hydroxytryptamine release in rat dorsal raphe nucleus is controlled by 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} autoreceptors. *Br J Pharmacol* **114**(6): 1107-9.
- Davis, M. (1998) Anatomic and physiologic substrates of emotion in an animal model. *J Clin Neurophysiol* **15**(5): 378-87.
- De Almeida, R.M., Lucion, A.B. (1997) 8-OH-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomedial amygdala nucleus decreases, but in the medial

- septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **134**(4): 392-400.
- de Boer, S.F., Lesourd, M., Mocaer, E., Koolhaas, J.M. (1999) Selective antiaggressive effects of alnespirone in resident-intruder test are mediated via 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors: A comparative pharmacological study with 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin, ipsapirone, buspirone, eltoprazine, and WAY-100635. *J Pharmacol Exp Ther* **288**(3): 1125-33.
- De Felice, L.J., Blakely, R.D. (1996) Pore models for transporters? *Biophys J* **70**: 579-580.
- de Montigny, C. (1984) Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* **228**(1): 230-4.
- de Montigny, C., Aghajanian, G.K. (1978) Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* **202**(4374): 1303-6.
- de Montigny, C., Blier, P. (1991) Desensitization of terminal 5-HT autoreceptors by 5-HT reuptake blockers. *Arch Gen Psychiatry* **48**(5): 483-4.
- de Montigny, C., Pineyro, G., Chaput, Y., Blier, P. (1992) Electrophysiological studies on the effect of long-term 5-HT reuptake inhibition on the function of 5-HT neurons. *Clin Neuropharmacol* **15** Suppl 1 Pt A: 440A-441A.
- De Vivo, M., Maayani, S. (1990) Stimulation and inhibition of adenylyl cyclase by distinct 5-hydroxytryptamine receptors. *Biochem Pharmacol* **40**(7): 1551-8.
- De Vry, J. (1995) 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology (Berl)* **121**(1): 1-26.

- De Vry, J., Benz, U., Schreiber, R., Traber, J. (1993) Shock-induced ultrasonic vocalization in young adult rats: a model for testing putative anti-anxiety drugs. *Eur J Pharmacol* **249**(3): 331-9.
- Deakin, J.F. (1991) Depression and 5HT. *Int Clin Psychopharmacol* Suppl **3**: 23-8; discussion 29-31.
- Deakin, J.F. (1998) The role of serotonin in panic, anxiety and depression. *Int Clin Psychopharmacol* Suppl **4**: S1-5.
- Demchyshyn, L., Sunahara, R.K., Miller, K., Teitler, M., Hoffman, B.J., Kennedy, J.L., Seeman, P., Van Tol, H.H., Niznik, H.B. (1992) A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(12): 5522-6.
- Den Boer, J.A., Westenberg, H.G., De Leeuw, A.S., Van Vliet, I.M. (1995) Biological dissection of anxiety disorders: the clinical role of selective serotonin reuptake inhibitors with particular reference to fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* **4** (Suppl): 47-52.
- Descarries, L., Beaudet, A., Watkins, K.C. (1975) Serotonin nerve terminals in adult rat neocortex. *Brain Res* **100**(3): 563-88.
- Descarries, L., Soucy, J.P., Lafaille, F., Mrini, A., Tanguay, R. (1995) Evaluation of three transporter ligands as quantitative markers of serotonin innervation density in rat brain. *Synapse* **21**(2): 131-9.
- Dewar, K.M., Grondin, L., Nénonéné, E.K., Ohayon, M., Reader, T.A. (1993) [³H] Paroxetine binding and serotonin content of rat brain : absence of changes following antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* **23**: 137-142.

- Dewar, K.M., Reader, T.A., Grondin, L., Descarries, L. (1991) [3H]paroxetine binding and serotonin content of rat and rabbit cortical areas, hippocampus, neostriatum, ventral mesencephalic tegmentum, and midbrain raphe nuclei region. *Synapse* **9**(1): 14-26.
- Di Sciallo, A., Bluet-Pajot, M.T., Mounier, F., Oliver, C., Schmidt, B., Kordon, C. (1990) Changes in anterior pituitary hormone levels after serotonin 1A receptor stimulation. *Endocrinology* **127**(2): 567-72.
- Dilsaver, S.C., Swann, A.C., Shoaib, A.M., Bowers, T.C. (1993) The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci* **18**(2): 61-6.
- Dimitriou, E.C., Dimitriou, C.E. (1998) Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* **18**(6): 465-9.
- Dong, J., de Montigny, C., Blier, P. (1997) Effect of acute and repeated versus sustained administration of the 5-HT_{1A} receptor agonist ipsapirone: electrophysiological studies in the rat hippocampus and dorsal raphe. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **356**(3): 303-11.
- Dong, J., de Montigny, C., Blier, P. (1998) Full agonistic properties of BAY x 3702 on presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors electrophysiological studies in the rat hippocampus and dorsal raphe. *J Pharmacol Exp Ther* **286**(3): 1239-47.
- Dunn, R.W., Corbett, R., Fielding, S. (1989) Effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and NMDA receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. *Eur J Pharmacol* **169**(1): 1-10.
- Dunn, R.W., Flanagan, D.M., Martin, L.L., Kerman, L.L., Woods, A.T., Camacho, F., Wilmot, C.A., Cornfeldt, M.L., Effland, R.C., Wood, P.L., et al (1992) Stereoselective

- R-(+) enantiomer of HA-966 displays anxiolytic effects in rodents. *Eur J Pharmacol* **214**(2-3): 207-14.
- Eison, A.S., Eison, M.S. (1994) Serotonergic mechanisms in anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **18**(1): 47-62.
- El Ganouni, S., Tazi, A., Hakkou, F. (1998) Potential serotonergic interactions with the anxiolytic-like effects of calcium channel antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* **60**(2): 365-9.
- Emilien, G., Maloteaux, J.M. (1998) Pharmacological management of epilepsy. Mechanism of action, pharmacokinetic drug interactions, and new drug discovery possibilities. *Int J Clin Pharmacol Ther* **36**(4): 181-94.
- Engel, G., Gothert, M., Hoyer, D., Schlicker, E., Hillenbrand, K. (1986) Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT_{1B} binding sites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **332**(1): 1-7.
- Fanelli, R.J., McMonagle-Strucko, K. (1992) Alteration of 5-HT_{1A} receptor binding sites following chronic treatment with ipsapirone measured by quantitative autoradiography. *Synapse* **12**(1): 75-81.
- Fargin, A., Raymond, J.R., Lohse, M.J., Kobilka, B.K., Caron, M.G., Lefkowitz R.J. (1988) The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT_{1A} receptor. *Nature* **335**(6188): 358-60.
- Feng, D.F., Doolittle, R.F. (1990) Progressive alignment and phylogenetic tree construction of protein sequences. *Methods Enzymol* **183**: 375-87.
- File, S.E. (1996) Recent development in anxiety, stress, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* **54** (1): 3-12.

- File, S.E., Andrews, N. (1991) Low but not high doses of buspirone reduce the anxiogenic effects of diazepam withdrawal. *Psychopharmacology* (Berl) **105**(4): 578-82.
- File, S.E., Gonzalez, L.E. (1996) Anxiolytic effects in the plus-maze of 5-HT_{1A}-receptor ligands in dorsal raphe and ventral hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* **54**(1): 123-8.
- File, S.E., Gonzalez, L.E., Andrews, N. (1996) Comparative study of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptor modulation of anxiety in two ethological animal tests. *J Neurosci* **16**(15): 4810-5.
- File, S.E., Hyde, J.R., MacLeod, N.K. (1979) 5,7-dihydroxytryptamine lesions of dorsal and median raphe nuclei and performance in the social interaction test of anxiety and in a home-cage aggression test. *J Affect Disord* (2): 115-22.
- Fischette, C.T., Nock, B., Renner, K. (1987) Effects of 5,7-dihydroxytryptamine on serotonin₁ and serotonin₂ receptors throughout the rat central nervous system using quantitative autoradiography. *Brain Res* **421**(1-2): 263-79.
- Fletcher, A., Bill, D.J., Bill, S.J., Cliffe, I.A., Dover, G.M., Forster, E.A., Haskins, J.T., Jones, D., Mansell, H.L., Reilly, Y. (1993) WAY100135: a novel, selective antagonist at presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors *Eur J Pharmacol* **237**(2-3): 283-91.
- Frankfurt, M., McKittrick, C.R., Mendelson, S.D., McEwen, B. (1994) Effect of 5,7-dihydroxytryptamine, ovariectomy and gonadal steroids on serotonin receptor binding in rat brain. *Neuroendocrinology* **59**(3): 245-50.
- Frazer, A. (1997) Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* **17**(2): 2S-18S.
- Frazer, A., Daws, L.C. (1988) Serotonin transporter function in vivo: assessment by chronoamperometry. *Ann N Y Acad Sci* **861**: 217-29.

- Frazer, A., Hensler, J.G. (1990) 5-HT_{1A} receptors and 5-HT_{1A}-mediated responses: effect of treatments that modify serotonergic neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci* **600**: 460-74; discussion 474-5.
- Fuller, R.W. (1991) Role of serotonin in therapy of depression and related disorders. *J Clin Psychiatry* **52** Suppl: 52-7.
- Fuller, R.W., Perry, K.W., Molloy, B.B. (1974) Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci* **15**: 1161-1171.
- Gaggi, R., D'Allolio, R., Santangelo, M., Roncada, P. (1997) Interactions between darodipine or isradipine and the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OHDPAT in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* **58**(2): 299-303.
- Galloway, M.P., Suchowski, C.S., Keegan, M.J., Hjorth, S. (1993) Local infusion of the selective 5HT-1b agonist CP-93,129 facilitates striatal dopamine release in vivo. *Synapse* **15**(1): 90-2.
- Galpern, W.R., Miller, L.G., Greenblatt, D.J., Szabo, G.K., Browne, T.R., Shader, R.I. (1991) Chronic benzodiazepine administration. IX. Attenuation of alprazolam discontinuation effects by carbamazepine. *Biochem Pharmacol* **42** Suppl: S99-104.
- Galzin, A.M., Poirier, M.F., Lista, A., Chodkiewicz, J.P., Blier, P., Ramdine, R., Loo, H., Roux, F.X., Redondo, A., Langer, S.Z. (1992) Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor modulating the release of 5-[³H]hydroxytryptamine in slices of the human neocortex. *J Neurochem* **59**(4): 1293-301.
- Geary, W.A. 2d, Wooten, G.F. (1985) Regional tritium quenching in quantitative autoradiography of the central nervous system. *Brain Res* **336**(2): 334-6.

- Geary, W.A. 2d, Toga, A.W., Wooten, G.F. (1985) Quantitative film autoradiography for tritium: methodological considerations *Brain Res* **337**(1): 99-108.
- Gee, N.S., Brown, J.P., Dissanayake, V.U., Offord, J., Thurlow, R., Woodruff, G.N. (1996) The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* **271**(10): 5768-76.
- Gies, J.P. (1993) Bases de pharmacologie moléculaire, éditions ellipses. pp.54-55.
- Gilbert, F., Brazell, C., Tricklebank, M.D., Stahl, S.M. (1988) Activation of the 5-HT_{1A} receptor subtype increases rat plasma ACTH concentration. *Eur J Pharmacol* **147**(3): 431-9.
- Glen, R.C., Martin, G.R., Hill, A.P., Hyde, R.M., Woollard, P.M., Salmon, J.A., Buckingham, J., Robertson, A.D. (1995) Computer-aided design and synthesis of 5-substituted tryptamines and their pharmacology at the 5-HT_{1D} receptor: discovery of compounds with potential anti-migraine properties. *J Med Chem* **38**(18): 3566-80.
- Glennon, R.A., Hong, S.S., Bondarev, M., Law, H., Dukat, M., Rakhi, S., Power, P., Fan, E., Kinneau, D., Kamboj, R., Teitler, M., Herrick-Davis, K., Smith, C. (1996) Binding of O-alkyl derivatives of serotonin at human 5-HT_{1D} beta receptors. *J Med Chem* **39**(1): 314-22.
- Goa, K.L., Sorkin, E.M. (1993) Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* **46**(3): 409-27.
- Gobbi, M., Cavanus, S., Miari, A., Mennini, T. (1991) Effect of acute and chronic administration of buspirone on serotonin and benzodiazepine receptor subtypes in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuropharmacology* **30**(4): 313-21.

- Gorman, J.M., Gorman, L.K. (1987) Drug treatment of social phobia. *J Affect Disord* **13**(2): 183-92.
- Gould, R.J., Murphy, K.M., Snyder, S.H. (1985) Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rat brain with [3H]nitrendipine. *Brain Res* **330**(2): 217-23.
- Gozlan, H., El Mestikawy, S., Pichat, L., Glowinski, J., Hamon, M. (1983) Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand: 3H-PAT. *Nature* **305**(5930): 140-2.
- Graeff, F.G. (1993) Role of 5-HT in defensive behavior and anxiety. *Rev Neurosci* **4**(2): 181-211.
- Graeff, F.G., Guimaraes, F.S., De Andrade, T.G., Deakin, J.F. (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* **154**(1): 129-41.
- Graham, D., Esnaud, H., Langer, S.Z. (1992) Partial purification and characterization of the sodium-ion-coupled 5-hydroxytryptamine transporter of rat cerebral cortex. *Biochem J* **286** (Pt 3): 801-5.
- Graham, D., Langer, S.Z. (1992) Advances in sodium-ion coupled biogenic amine transporters. *Life Sci* **51**(9): 631-45.
- Griebel, G. (1995) 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther* **65**(3): 319-95.
- Griebel, G., Saffroy-Spittler, M., Misslin, R., Vogel, E., Martin, J.R. (1990) Serenics fluprazine (DU 27716) and eltoprazine (DU 28853) enhance neophobic and emotional behaviour in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **102**(4): 498-502.

- Hagan, J.J., Hatcher, J.P., Slade, P.D. (1995) The role of 5-HT_{1D} and 5-HT_{1A} receptors in mediating 5-hydroxytryptophan induced myoclonic jerks in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* **294**(2-3): 743-51.
- Hall, M.D., el Mestikawy, S., Emerit, M.B., Pichat, L., Hamon, M., Gozlan, H. (1985) [³H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin binding to pre- and postsynaptic 5-hydroxytryptamine sites in various regions of the rat brain. *J Neurochem* **44**(6): 1685-96.
- Hall, M.D., Gozlan, H., Emerit, M.B., el Mestikawy, S., Pichat, L., Hamon, M. (1986) Differentiation of pre- and post-synaptic high affinity serotonin receptor binding sites using physico-chemical parameters and modifying agents. *Neurochem Res* **11**(6): 891-912.
- Hamon, M., Fattaccini, C.M., Adrien, J., Gallissot, M.C., Martin, P., Gozlan, H. (1988) Alterations of central serotonin and dopamine turnover in rats treated with ipsapirone and other 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists with potential anxiolytic properties. *J Pharmacol Exp Ther* **246**(2): 745-52.
- Handley, S.L. (1995) 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol Ther* **66**(1): 103-48.
- Harden, C.L., Lazar, L.M., Pick, L.H., Nikolov, B., Goldstein, M.A., Carson, D., Ravdin, L.D., Kocsis, J.H., Labar, D.R. (1999) A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia* **40**(8): 1129-34.
- Harel-Dupas, C., Cloez, I., Fillion, G. (1991) The inhibitory effect of trifluoromethylphenylpiperazine on [³H] acetylcholine release in guinea pig

- hippocampal synaptosomes is mediated by a 5-hydroxytryptamine₁ receptor distinct from 1A, 1B, and 1C subtypes. *J Neurochem* **56**(1): 221-7.
- Harikumar, K.G., Chattopadhyay, A. (1998) Metal ion and guanine nucleotide modulations of agonist interaction in G-protein-coupled serotonin_{1A} receptors from bovine hippocampus. *Cell Mol Neurobiol* **18**(5): 535-53.
- Hartig, P., Kao, H.T., Macchi, M., Adham, N., Zgombick, J., Weinshank, R., Branchek, T. (1990) The molecular biology of serotonin receptors. An overview. *Neuropsychopharmacology* **3**(5-6): 335-47.
- Hartig, P.R., Hoyer, D., Humphrey, P.P., Martin, G.R. (1996) Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* **17**(3): 103-5.
- Hell, J.W., Yokoyama, C.T., Breeze, L.J., Chavkin, C., Catterall, W.A. (1995) Phosphorylation of presynaptic and postsynaptic calcium channels by cAMP-dependent protein kinase in hippocampal neurons. *EMBO J* **14**(13): 3036-44.
- Hensler, J.G., Kovachich, G.B., Frazer, A. (1991) A quantitative autoradiographic study of serotonin_{1A} receptor regulation. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine and antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology* **4**(2): 131-44.
- Hibert, M.F., Trumpp-Kallmeyer, S., Bruinvels, A., Hoflack, J. (1991) Three-dimensional models of neurotransmitter G-binding protein-coupled receptors. *Mol Pharmacol* **40**(1): 8-15.
- Hill, D.R., Suman-Chauhan, N., Woodruff, G.N. (1993) Localization of [³H]gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol* **244**(3): 303-9.

- Hirose, A., Tsuji, R., Shimizu, H., Tatsuno, T., Tanaka, H., Kumasaka, Y., Nakamura, M. (1990) Inhibition by 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin and SM-3997, a novel anxiolytic drug, of the hippocampal rhythmical slow activity mediated by 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **341**(1-2): 8-13.
- Hjorth, S., Sharp, T. (1991) Effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on the release of 5-HT in dorsal and median raphe-innervated rat brain regions as measured by in vivo microdialysis. *Life Sci* **48**(18): 1779-86.
- Honmou, O., Oyelese, A.A., Kocsis, J.D. (1995) The anticonvulsant gabapentin enhances promoted release of GABA in hippocampus: a field potential analysis. *Brain Res* **692**(1-2): 273-7.
- Hoyer, D., Boddeke, H.W. (1993) Partial agonists, full agonists, antagonists: dilemmas of definition. *Trends Pharmacol Sci* **14**(7): 270-5.
- Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R., Humphrey, P.P. (1994) International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* **46**(2): 157-203.
- Hoyer, D., Engel, G., Kalkman, H.O. (1985) Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with [³H]5-HT, [³H]8-OH-DPAT, (-)[¹²⁵I]iodocyanopindolol, [³H]mesulergine and [³H]ketanserin. *Eur J Pharmacol* **118**(1-2): 13-23.
- Hoyer, D., Martin, G.R. (1996) Classification and nomenclature of 5-HT receptors: a comment on current issues. *Behav Brain Res* **73**(1-2): 263-8.

- Hunter, J.C., Singh, L. (1994) Role of excitatory amino acid receptors in the mediation of the nociceptive response to formalin in the rat. *Neurosci Lett* **174**(2): 217-21.
- Innis, R.B., Aghajanian, G.K. (1987) Pertussis toxin blocks 5-HT_{1A} and GABAB receptor-mediated inhibition of serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol* **143**(2): 195-204.
- Innis, R.B., Nestler, E.J., Aghajanian, G.K. (1988) Evidence for G protein mediation of serotonin- and GABAB-induced hyperpolarization of rat dorsal raphe neurons. *Brain Res* **459**(1): 27-36.
- Irwin, M., Belendink, K., McCloskey, K., Freedman, D.F. (1981) Tryptophan metabolism in children with attentional deficit disorders. *Am J Psychiatry* **138**: 1082-1085.
- Iversen, L.L. (1978) Inactivation of neurotransmitters. *Monograph*: 137-53.
- Iversen, S.D. (1984) 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology* **23** (12B): 1553-60.
- Jin, H., Oksenberg, D., Ashkenazi, A., Peroutka, S.J., Duncan, A.M., Rozmahel, R., Yang, Y., Mengod, G., Palacios, J.M., O'Dowd, B.F. (1992) Characterization of the human 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. *J Biol Chem* **267**(9): 5735-8.
- Jolas, T., Schreiber, R., Laporte, A.M., Chastanet, M., De Vry, J., Glaser, T., Adrien, J., Hamon, M. (1995) Are postsynaptic 5-HT_{1A} receptors involved in the anxiolytic effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and in their inhibitory effects on the firing of serotonergic neurons in the rat? *J Pharmacol Exp Ther* **272**(2): 920-9.
- Kahn, R.S., van Praag, H.M., Wetzler, S., Asnis, G.M., Barr, G. (1988) Serotonin and anxiety revisited. *Biol Psychiatry* **23**(2): 189-208.
- Kalen, P., Cenci, M.A., Daszuta, A., Lindvall, O., Bjorklund, A. (1990) In vivo microdialysis: a new approach for the study of functional activity of grafted monoaminergic neurons and their interaction with the host brain. *Prog Brain Res* **82**: 329-38.

- Kalkman, H.O. (1995) RU 24969-induced locomotion in rats is mediated by 5-HT_{1A} receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **352**(5): 583-4.
- Kelly, K.M. (1998) Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* **38**(3): 139-44.
- Kenigsberg, R.L., Trifaro, J.M. (1980) Presence of a high affinity uptake system for catecholamines in cultured bovine adrenal chromaffin cells. *Neuroscience* **5**(9): 1547-56.
- Kennett, G.A., Curzon, G. (1988) Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* **96**(1): 93-100.
- Ketter, T.A., Post, R.M., Theodore, W.H. (1999) Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* **53**(5 Suppl 2): S53-67.
- Khawaja, X., Evans, N., Reilly, Y., Ennis, C., Minchin, M.C. (1995) Characterisation of the binding of [3H]WAY-100635, a novel 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor antagonist, to rat brain. *J Neurochem* **64**(6): 2716-26.
- Kinney, G.G., Griffith, J.C., Hudzik, T.J. (1998) Antidepressant-like effects of 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor agonists on operant responding under a response duration differentiation schedule *Behav Pharmacol* **9**(4): 309-18.
- Kitayama, S., Dohi, T. (1996) Cellular and molecular aspects of monoamine neurotransmitter transporters. *Jpn J Pharmacol* **72**(3): 195-208.
- Klein, E., Uhde, T.W. (1988) Controlled study of verapamil for treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* **145**(4): 431-4.

- Kobilka, B.K., Dixon, R.A., Frielle, T., Dohlman, H.G., Bolanowski, M.A., Sigal, I.S., Yang-Feng, T.L., Francke, U., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J. (1987) cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**(1): 46-50.
- Kobilka, B.K., Frielle, T., Dohlman, H.G., Bolanowski, M.A., Dixon, R.A., Keller, P., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J. (1987) Delineation of the intronless nature of the genes for the human and hamster beta 2-adrenergic receptor and their putative promoter regions. *J Biol Chem* **262**(15): 7321-7.
- Kocsis, J.D., Honmou, O. (1994) Gabapentin increases GABA-induced depolarization in rat neonatal optic nerve. *Neurosci Lett* **169**(1-2): 181-4.
- Koek, W., Patoiseau, J.F., Assie, M.B., Cosi, C., Kleven, M.S., Dupont-Passelaigue, E., Carilla-Durand, E., Palmier, C., Valentin, J.P., John, G., Pauwels, P.J., Tarayre, J.P., Colpaert, F.C. (1998) F 11440, a potent, selective, high efficacy 5-HT_{1A} receptor agonist with marked anxiolytic and antidepressant potential. *J Pharmacol Exp Ther* **287**(1): 266-83.
- Kostowski, W., Plaznik, A., Stefanski, R. (1989) Intra-hippocampal buspirone in animal models of anxiety. *Eur J Pharmacol* **168**(3): 393-6.
- Lai, J., Waite, S.L., Bloom, J.W., Yamamura, H.I., Roeske, W.R. (1991) The m2 muscarinic acetylcholine receptors are coupled to multiple signaling pathways via pertussis toxin-sensitive guanine nucleotide regulatory proteins. *J Pharmacol Exp Ther* **258**(3): 938-44.

- Lechleiter, J., Hellmiss, R., Duerson, K., Ennulat, D., David, N., Clapham, D., Peralta, E. (1990) Distinct sequence elements control the specificity of G protein activation by muscarinic acetylcholine receptor subtypes. *EMBO J* **9**(13): 4381-90.
- Lesch, K.P., Heils, A., Riederer, P. (1996) The role of neurotransmitters in excitotoxicity, neuronal cell death, and other neurodegenerative processes. *J Mol Med* **74**(7): 365-78.
- Lester, H.A., Mager, S., Quick, M.W., Corey, J.L. (1994) Permeation properties of neurotransmitter transporters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **34**: 219-49.
- Levitan, I.B. (1994) Modulation of ion channels by protein phosphorylation and dephosphorylation. *Annu Rev Physiol* **56**: 193-212.
- Levy, A.B., Kurtz, N., Kling, A.S. (1984) Association between cerebral ventricular enlargement and suicide attempts in chronic schizophrenia. *Am J of Psychiatry* **141**: 438-439.
- Liau, L.M., Sleight, A.J., Pitha, J., Peroutka, S.J. (1991) Characterization of a novel and potent 5-hydroxytryptamine 1A receptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav* **38**(3): 555-9.
- Limberger, N., Deicher, R., Starke, K. (1991) Species differences in presynaptic serotonin autoreceptors: mainly 5-HT1B but possibly in addition 5-HT1D in the rat, 5-HT1D in the rabbit and guinea-pig brain cortex. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **343**(4): 353-64.
- Liu, Y.F., Albert, P.R. (1991) Cell-specific signaling of the 5-HT1A receptor. Modulation by protein kinases C and A. *J Biol Chem* **266**(35): 23689-97.
- López-Ibor, J.J. Jr. (1992) Serotonin and psychiatric disorders. *Int Clin Psychopharmacol* **7**: (Suppl. 2) 5-11.

- Louizou, L.A. (1972) The postnatal ontogeny of monoamine-containing neurones in the C. N.S. of the albino rat. *Brain Res* **40**: 395-418.
- Lucki, I., Wieland, S. (1990) 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptors and behavioral responses. *Neuropsychopharmacology* **3**(5-6): 481-93.
- Lydiard, R.B., Ballenger, J.C. (1987) Antidepressants in panic disorder and agoraphobia. *J Affect Disord* **13**(2): 153-68.
- Malinson, R.T., Price, L.H., Berman, R., van Dyck, C.J., Pelton, G.H., carpenter, L., Sanacora, G., Owens, M.J., Nemeroff, C.B., Rajeevan, N., Baldwin, R.M., Seibyl, J.P., Innis, R.B., Charney, D.S. (1998) Reduced brain serotonin Transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3-beta- (4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biol.Psychiatry* **44**: 1090-10.
- Marcinkiewicz, M., Verge, D., Gozlan, H., Pichat, L., Hamon, M. (1984) Autoradiographic evidence for the heterogeneity of 5-HT₁ sites in the rat brain. *Brain Res* **291**(1): 159-63.
- Marcusson, J.O., Ross, S.B. (1990) Binding of some antidepressants to the 5-hydroxytryptamine transporter in brain and platelets. *Psychopharmacology* (Berl) **102**(2): 145-55.
- Martin, G.R., Humphrey, P.P. (1994) Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology* **33**(3-4): 261-73.
- Martin, M.I., del Val, V.L., Colado, M.I., Goicoechea, C., Alfaro, M.J. (1996) Behavioral and analgesic effects induced by administration of nifedipine and nimodipine. *Pharmacol Biochem Behav* **55**(1): 93-8.

- Matsuda, T., Nakano, Y., Kanda, T., Iwata, H., Baba, A. (1991) Gonadectomy changes the pituitary-adrenocortical response in mice to 5-HT_{1A} receptor agonists. *Eur J Pharmacol* **200**(2-3): 299-304.
- Matsumoto, Y., Kataoka, Y., Watanabe, Y., Miyazaki, A., Taniyama, K. (1994) Antianxiety actions of Ca²⁺ channel antagonists with Vogel-type conflict test in rats. *Eur J Pharmacol* **264**(1): 107-10.
- Maura, G., Fedele, E., Raiteri, M. (1989) Acetylcholine release from rat hippocampal slices is modulated by 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* **165**(2-3): 173-9.
- Mc Lean, M.J. (1995) Gabapentin. *Epilepsia* **36** (Suppl. 2): S73-S86.
- McCloskey, T.C., Paul, B.K., Commissaris, R.L. (1987) Buspirone effects in an animal conflict procedure: comparison with diazepam and phenobarbital. *Pharmacol Biochem Behav* **27**(1): 171-5.
- McElroy, S.L., Keck, P.E. Jr, Pope, H.G. Jr, Hudson, J.I. (1992) Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol* **12**(1 Suppl): 42S-52S.
- McElroy, S.L., Soutullo, C.A., Keck, P.E. Jr, Kmetz, G.F. (1997) A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* **9**(2): 99-103.
- McLean, M.J. (1995) Gabapentin. *Epilepsia* **36** Suppl 2: S73-86.
- Mellick, G.A., Mellicy, L.B., Mellick, L.B. (1995) Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* **10**(4): 265-6.
- Melmer, G., Sherrington, R., Mankoo, B., Kalsi, G., Curtis, D., Gurling, H.M. (1991) A cosmid clone for the 5HT_{1A} receptor (HTR1A) reveals a TaqI RFLP that shows tight linkage to dna loci D5S6, D5S39, and D5S76. *Genomics* **11**(3): 767-9.

- Mendlewicz, J., Racangni, G. (eds) (1992) 5-HT Receptor Types and Anxiety. Target Receptors for Anxiolytics and Hypnotics: *From Molecular Pharmacology to Therapeutics Int Acad Biomed Drug Res* Basel, Karger. Vol 3, pp 11-23.
- Middlemiss, D.N. (1984) Stereoselective blockade at [3H]5-HT binding sites and at the 5-HT autoreceptor by propranolol. *Eur J Pharmacol* **101**(3-4): 289-93.
- Middlemiss, D.N., Spedding, M. (1985) A functional correlate for the dihydropyridine binding site in rat brain. *Nature* **314**(6006): 94-6.
- Middleton, J.P., Albers, F.J., Dennis, V.W., Raymond, J.R. (1990) Thapsigargin demonstrates calcium-dependent regulation of phosphate uptake in HeLa cells. *Am J Physiol* **259**(4 Pt 2): F727-31.
- Middleton, J.P., Raymond, J.R., Whorton, A.R., Dennis, V.W. (1990) Short-term regulation of Na⁺ adenosine triphosphatase by recombinant human serotonin 5-HT_{1A} receptor expressed in HeLa cells. *J Clin Invest* **86**(6): 1799-805.
- Miquel, M.C., Doucet, E., Riad, M., Adrien, J., Verge, D., Hamon, M. (1992) Effect of the selective lesion of serotonergic neurons on the regional distribution of 5-HT_{1A} receptor mRNA in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* **14**(4): 357-62.
- Molderings, G.J., Gothert, M. (1990) Mutual interaction between presynaptic alpha 2-adrenoceptors and 5-HT_{1B} receptors on the sympathetic nerve terminals of the rat inferior vena cava. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **341**(5): 391-7.
- Mongeau, R., Welner, S.A., Quirion, R., Suranyi-Cadotte, B.E. (1992) Further evidence for differential affinity states of the serotonin_{1A} receptor in rat hippocampus. *Brain Res* **590**(1-2): 229-38.

- Morrow, A.L., Norman, A.B., Battaglia, G., Loy, R., Creese, I. (1985) Up-regulation of serotonergic binding sites labeled by [3H]WB4101 following fimbrial transection and 5,7-dihydroxytryptamine-induced lesions. *Life Sci* **37**(20): 1913-22.
- Nelson, N., Lill, H. (1994) Porters and neurotransmitter transporters. *J Exp Biol* **196**: 213-28.
- Nemeroff, C.B. (1998) Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. *Biol Psychiatry* **44**(7): 517-25.
- Nemeroff, C.B., Knight, D.L., Krishnan, R.R., Slotkin, T.A., Bissette, G., Melville, M.L., Blazer, D.G. (1988) Marked reduction in the number of platelet-tritiated imipramine binding sites in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* **45**(10): 919-23.
- Newberry, N.R. (1992) 5-HT_{1A} receptors activate a potassium conductance in rat ventromedial hypothalamic neurones. *Eur J Pharmacol* **210**(2): 209-12.
- Ninan, P.T., Van Kamen, D.P., Cheinin, M., et al. (1984) CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *Am J of Psychiatry* **141**: 566-569.
- Nishi, M., Azmitia, E.C. (1999) Agonist- and antagonist-induced plasticity of rat 5-HT_{1A} receptor in hippocampal cell culture. *Synapse* **31**(3): 186-95.
- Nutt, D. (1997) Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry Suppl* **8**: 11-6.
- Nutt, D.J. (1999) Care of depressed patients with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* **60 Suppl 17**: 23-7; discussion 46-8.
- O'Dowd, B.F., Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. (1989) Structure of the adrenergic and related receptors. *Annu Rev Neurosci* **12**: 67-83.

- Ohara, K., Xie, D.W., Ishigaki, T., Deng, Z.L., Nakamura, Y., Suzuki, Y., Miyasato, K.,
Ohara, K. (1996) The genes encoding the 5HT_{1D α} and 5HT_{1D β} receptors are unchanged
in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* **39**: 5-10.
- Oksenberg, D., Marsters, S.A., O'Dowd, B.F., Jin, H., Havlik, S., Peroutka, S.J., Ashkenazi,
A. (1992) A single amino-acid difference confers major pharmacological variation
between human and rodent 5-HT_{1B} receptors. *Nature* **360**(6400): 161-3.
- Oksenberg, D., Peroutka, S.J. (1988) Antagonism of 5-hydroxytryptamine_{1A} (5-HT_{1A})
receptor-mediated modulation of adenylate cyclase activity by pindolol and propranolol
isomers. *Biochem Pharmacol* **37**(18): 3429-33.
- Olivier, B., van, Oorschot, R., Waldinger, M.D. (1988) Serotonin, serotonergic receptors,
selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol*
13 Suppl 6: S9-14.
- O'Neill, M.F., Fernandez, A.G., Palacios, J.M. (1996) GR 127935 blocks the locomotor and
antidepressant-like effects of RU 24969 and the action of antidepressants in the mouse
tail suspension test. *Pharmacol Biochem Behav* **53**(3): 535-9.
- Owens, M.J., Edwards, E., Nemeroff, C.B. (1990) Effects of 5-HT_{1A} receptor agonists on
hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and corticotropin-releasing factor
containing neurons in the rat brain. *Eur J Pharmacol* **190**(1-2): 113-22.
- Owens, M.J., Nemeroff, C.B. (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression :
focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* **40**: 288-295.
- Palacios, J.M., Mengod, G. (1992) Visualization of neurotransmitter receptors and their
mRNAs in the human brain. *Arzneimittelforschung* **42**(2A): 189-95.

- Parker, E.M., Grisel, D.A., Iben, L.G., Shapiro, R.A. (1993) A single amino acid difference accounts for the pharmacological distinctions between the rat and human 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors. *J Neurochem* **60**(1): 380-3.
- Pasquier, D.A., Kemper, T.L., Forbes, W.B., Morgane, P.J. (1977) Dorsal raphe, substantia nigra and locus coeruleus: interconnections with each other and the neostriatum. *Brain Res Bull* **2**(5): 323-39.
- Patel, T.D., Azmitia, E.C., Zhou, F.C. (1996) Increased 5-HT_{1A} receptor immunoreactivity in the rat hippocampus following 5,7-dihydroxytryptamine lesions in the cingulum bundle and fimbria-fornix. *Behav Brain Res* **73**(1-2): 319-23.
- Paul, S.M., Rehavi, M., Skolnick, P., Ballenger, J.C., Goodwin, F.K. (1981) Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin "transporter". *Arch Gen Psychiatry* **38**(12): 1315-7.
- Pauwels, P.J., Colpaert, F.C. (1995) The 5-HT_{1D} receptor antagonist GR 127,935 is an agonist at cloned human 5-HT_{1D} alpha receptor sites. *Neuropharmacology* **34**(2): 235-7.
- Pazos, A., Hoyer, D., Palacios, J.M. (1984) Mesulergine, a selective serotonin-2 ligand in the rat cortex, does not label these receptors in porcine and human cortex: evidence for species differences in brain serotonin-2 receptors. *Eur J Pharmacol* **106**(3): 531-8.
- Pazos, A., Palacios, J.M. (1985) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* **346**(2): 205-30.
- Pazos, A., Probst, A., Palacios, J.M. (1987) Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience* **21**(1): 97-122.

- Pedigo, N.W., Reisine, T.D., Fields, J.Z., Yamamura, H.I. (1978) 3H-Spiroperidol binding to two receptor sites in both the corpus striatum and frontal cortex of rat brain. *Eur J Pharmacol* **50**(4): 451-3.
- Peralta, E.G., Ashkenazi, A., Winslow, J.W., Ramachandran, J., Capon, D.J. (1988) Differential regulation of PI hydrolysis and adenylyl cyclase by muscarinic receptor subtypes. *Nature* **334**(6181): 434-7.
- Peroutka, S.J, et al. (1979) Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H]5-hydroxytryptamine, [3H]lysergic acid diethylamide and [3H]spiroperidol. *Mol Pharmacol* **16**(3): 687-99.
- Peroutka, S.J. (1992) Phylogenetic tree analysis of G protein-coupled 5-HT receptors: implications for receptor nomenclature. *Neuropharmacology* **31**(7): 609-13.
- Peroutka, S.J. (1993) 5-Hydroxytryptamine receptors. *J Neurochem* **60**(2): 408-16.
- Peroutka, S.J. (1994) Molecular biology of serotonin (5-HT) receptors. *Synapse* **18**(3): 241-60.
- Peroutka, S.J., Howell, T.A. (1994) The molecular evolution of G protein-coupled receptors: focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacology* **33**(3-4): 319-24.
- Perry, E.K., Marshall, E.F., Blessed, G., Tomlinson, B.E., Perry, R.H. (1983) Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry* **142**: 188-92.
- Pollack, M.H., Matthews, J., Scott, E.L. (1998) Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* **155**(7): 992-3.
- Popova, J., Staneva-Stoytcheva, D., Ivanova, E., Tosheva, T. (1991) The long-term treatment with the $\text{Ca}^{(2+)}$ -antagonists nifedipine, verapamil, flunarizine and with the calmodulin

- antagonist trifluoperazine decreases the activity of 5-HT₁ receptors in rat cerebral cortex and hippocampus. *Gen Pharmacol* **22**(6): 1147-9.
- Primeau, F., Fontaine, R., Beauclair, L. (1990) Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* **35**(3): 248-50.
- Radja, F., Daval, G., Hamon, M., Verge, D. (1992) Pharmacological and physicochemical properties of pre-versus postsynaptic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor binding sites in the rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Neurochem* **58**(4): 1338-46.
- Ramm, P. (1990) Image analysis for bioscience. *Comput Med Imag Graph*. **14**:287-306.
- Rao, M.L., Clarenbach, P., Vahlensieck, M., Kratzschmar, S. (1988) Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm* **73**(2): 129-34.
- Rapport, M.M. (1949) Serum vasoconstrictor principle. *J Biol Chem* **180**: 961-969.
- Raymond, J.R., Albers, F.J., Middleton, J.P., Lefkowitz, R.J., Caron, M.G., Obeid, L.M., Dennis, V.W. (1991) 5-HT_{1A} and histamine H₁ receptors in HeLa cells stimulate phosphoinositide hydrolysis and phosphate uptake via distinct G protein pools. *J Biol Chem* **266**(1): 372-9.
- Reader, T.A., Strazielle, C. (1999) Quantitative autoradiography of monoamine uptake sites and receptors in rat and mouse brain. Dans: *Neuromethods: Cell Neurobiology Techniques* Vol. 33. Eds. Boulton, A.A., Baker, G.B., Bateson, A. Humana Press: Totowa New Jersey, pp 1-51.
- Reimann, W. (1983) Inhibition by GABA, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action? *Eur J Pharmacol* **94**(3-4): 341-4.

- Richelson, E. (1996) Synaptic effects of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* **16**(3 Suppl 2): 1S-7S; discussion 7S-9S.
- Roberts, C., Price, G.W., Gaster, L., Jones, B.J., Middlemiss, D.N., Routledge, H. (1997) Importance of h5-HT1B receptor selectivity for 5-HT terminal autoreceptor activity: an in vivo microdialysis study in the freely-moving guinea-pig. *Neuropharmacology* **36**(4-5): 549-57.
- Rodgers, R.J. (1997) Animal models of 'anxiety': where next? *Behav Pharmacol* **8**(6-7): 477-96; discussion 497-504.
- Rogers, A.W. (1979) *Techniques of autoradiography*. Elsevier/North Holland, New York.
- Ross, S.B., Hall, H. (1983) Maximal turnover number of the membranal serotonin carrier in rat brain synaptosomes in vitro. *Acta Physiol Scand* **118**(2): 185-7.
- Ryback, R., Ryback, L. (1995) Gabapentin for behavioral dyscontrol. *Am J Psychiatry* **152**(9): 1399.
- Sanchez, C., Arnt, J., Hyttel, J., Moltzen, E.K. (1993) The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice. *Psychopharmacology* (Berl) **110**(1-2): 53-59.
- Satzinger, G. (1994) Antiepileptics from gamma-aminobutyric acid. *Arzneimittelforschung* **44**(3): 261-6.
- Saudou, F., Hen, R. (1994) 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: molecular and functional diversity. *Adv Pharmacol* **30**: 327-80.
- Saudou, F., Hen, R. (1994) 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in vertebrates and invertebrates. *Neurochem Int* **25**: (6) 503-532.

- Schaffer, C.B., Schaffer, L.C. (1997) Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* **154**(2): 291-2.
- Schlicker, E., Reimann, W., Gothert, M. (1985) Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. *Arzneimittelforschung* **35**(9): 1347-9.
- Schlicker, E., Werner, U., Hamon, M., Gozlan, H., Nickel, B., Szelenyi, I., Gothert, M. (1992) Anpirtoline, a novel, highly potent 5-HT_{1B} receptor agonist with antinociceptive/antidepressant-like actions in rodents. *Br J Pharmacol* **105**(3): 732-8.
- Schoeffer, P., Hoyer, D. (1988) Centrally acting hypotensive agents with affinity for 5-HT_{1A} binding sites inhibit forskolin-stimulated adenylate cyclase activity in calf hippocampus. *Br J Pharmacol* **95**(3): 975-85.
- Schreiber, R., De Vry, J. (1993) 5-HT_{1A} receptor ligands in animal models of anxiety, impulsivity and depression: multiple mechanisms of action? *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* **17**: 87-104.
- Schreiber, R., De Vry, J. (1993) Neuronal circuits involved in the anxiolytic effects of the 5-HT_{1A} receptor agonists 8-OH-DPAT ipsapirone and buspirone in the rat. *Eur J Pharmacol* **249**(3): 341-51.
- Schreiber, R., Opitz, K., Glaser, T., De Vry, J. (1993) Ipsapirone and 8-OH-DPAT reduce ethanol preference in rats: involvement of presynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* **112**(1): 100-10.
- Schumacher, T.B., Beck, H., Steinhauser, C., Schramm, J., Elger, C.E. (1998) Effects of phenytoin, carbamazepine, and gabapentin on calcium channels in hippocampal granule cells from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **39**(4): 355-63.

- Sclar, D.A., Robinson, L.M., Skaer, T.L., Galin, R.S. (1998) Trends in the prescribing of antidepressant pharmacotherapy: office-based visits, 1990-1995. *Clin Ther* **20**(4): 871-84; 870.
- Sharp, T., Foster, G.A. (1991) Release of 5-hydroxytryptamine (5-HT) from medullary and mesencephalic raphe neurones after grafting to the rat hippocampus: evidence for regulation by 5-HT_{1A} autoreceptors. *Neurosci Lett* **132**(2): 179-82.
- Shiro, Y., Fujiwara, Y., Hikiji, M., Hamamura, T., Shomori, T., Kuroda, S. (1996) Effect of chronic ipsapirone treatment on the density of 5-HT_{1A} receptors and 5-HT_{1A} receptor mRNA in discrete regions of the rat brain. *Psychiatry Clin Neurosci* **50**(3): 141-6.
- Sidhu, A., Sullivan, M., Kohout, T., Balen, P., Fishman, P.H. (1991) D₁ dopamine receptors can interact with both stimulatory and inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *J Neurochem* **57**(4): 1445-51.
- Singh, L., Field, M.J., Ferris, P., Hunter, J.C., Oles, R.J., Williams, R.G., Woodruff, G.N. (1996) The antiepileptic agent gabapentin (Neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology* (Berl) **127**(1): 1-9.
- Siniscalchi, A., Badini, I., Bianchi, C., Beani, L. (1993) Prolonged treatment with 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OHDPAT) differently affects the serotonergic modulation of cortical acetylcholine release in male and female guinea pigs. *Eur Neuropsychopharmacol* **3**(4): 511-6.
- Siniscalchi, A., Beani, L., Bianchi, C. (1990) Different effects of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} receptor agonist, on cortical acetylcholine release, electrocortigram and body temperature in guinea pigs and rats. *Eur J Pharmacol* **175**(2): 219-23.

- Skingle, M., Sleight, A.J., Feniuk, W. (1995) Effects of the 5-HT_{1D} receptor antagonist GR127935 on extracellular levels of 5-HT in the guinea-pig frontal cortex as measured by microdialysis. *Neuropharmacology* **34**(4): 377-82.
- Sleight, A.J., Pierce, P.A., Schmidt, A.W., Hekmatpanah, C.R., Peroutka, S.J. (1991) The clinical utility of serotonin receptor active agents in neuropsychiatry. In: *Serotonin receptors subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Peroutka, S.J. (Ed). John Wiley and Sons Ltd., New York, pp. 211-227.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B. (1988) Revised diagnostic criteria and a new structured interview for diagnosing anxiety disorders. *J Psychiatr Res* **22**(Suppl 1): 55-85.
- Stahl, S.M. (1998) Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord* **51**(3): 215-35.
- Stanley, M., Virgilio, J., Gershon, S. (1982) Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* **216**(4552): 1337-9.
- Starkey, S.J., Skingle, M. (1994) 5-HT_{1D} as well as 5-HT_{1A} autoreceptors modulate 5-HT release in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology* **33**(3-4): 393-402.
- Stefani, A., Spadoni, F., Bernardi, G. (1998) Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology* **37**(1): 83-91.
- Stein, R., Pinkas-Kramarski, R., Sokolovsky, M. (1988) Cloned M1 muscarinic receptors mediate both adenylate cyclase inhibition and phosphoinositide turnover. *EMBO J* **7**(10): 3031-5.
- Sternbach, H. (1991) The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* **148**(6): 705-13.

- Strader, C.D., Sigal, I.S., Dixon, R.A. (1989) Genetic approaches to the determination of structure-function relationships of G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* Suppl: 26-30.
- Street, L.J., Baker, R., Davey, W.B., Guiblin, A.R., Jelley, R.A., Reeve, A.J., Routledge, H., Sternfeld, F., Watt, A.P., Beer, M.S., et al. (1995) Synthesis and serotonergic activity of N, N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine and analogues: potent agonists for 5-HT_{1D} receptors. *J Med Chem* **38**(10): 1799-810.
- Struhl, K. (1989) Helix-turn-helix, zinc-finger, and leucine-zipper motifs for eukaryotic transcriptional regulatory proteins. *Trends Biochem Sci* **14**(4): 137-40.
- Suman-Chauhan, N., Webdale, L., Hill, D.R., Woodruff, G.N. (1993) Characterisation of [3H]gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies. *Eur J Pharmacol* **244**(3): 293-301.
- Tada, K., Kasamo, K., Ueda, N., Suzuki, T., Kojima, T., Ishikawa, K. (1999) Anxiolytic 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists suppress firing activity of dorsal hippocampus CA1 pyramidal neurons through a postsynaptic mechanism: single-unit study in unanesthetized, unrestrained rats. *J Pharmacol Exp Ther* **288**(2): 843-8.
- Tanaka, H., Shimizu, H., Kumasaka, Y., Hirose, A., Tatsuno, T., Nakamura, M. (1991) Autoradiographic localization and pharmacological characterization of [3H]tandospirone binding sites in the rat brain. *Brain Res* **546**(2): 181-9.
- Tanaka, H., Tatsuno, T., Shimizu, H., Hirose, A., Kumasaka, Y., Nakamura, M. (1995) Effects of tandospirone on second messenger systems and neurotransmitter release in the rat brain. *Gen Pharmacol* **26**(8): 1765-72.

- Tate, C.G., Blakely, R.D. (1994) The effect of N-linked glycosylation on activity of the Na(+)- and Cl(-)-dependent serotonin transporter expressed using recombinant baculovirus in insect cells. *J Biol Chem* **269**(42): 26303-10.
- Taylor, C.P. (1994) Emerging perspectives on the mechanism of action of gabapentin. *Neurology* **44**(6 Suppl 5): S10-6; discussion S31-2.
- Taylor, C.P., Gee, N.S., Su, T.Z., Kocsis, J.D., Welty, D.F., Brown, J.P., Dooley, D.J., Boden, P., Singh, L. (1988) A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* **29**(3): 233-49.
- Taylor, C.P., Vartanian, M.G., Yuen, P.W., Bigge, C., Suman-Chauhan, N., Hill, D.R. (1993) Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated gabapentin. *Epilepsy Res* **14**(1): 11-5.
- Tazi, A., Farh, M., Hakkou, F. (1991) Behavioral effects of a calcium channel antagonist: nifedipine. *Fundam Clin Pharmacol* **5**(3): 229-36.
- Träskman, L., Tybring, G., Åsberg, M., et al. (1980) Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* **37**: 761-766.
- Tricklebank, M.D., Forler, C., Middlemiss, D.N., Fozard, J.R. (1985) Subtypes of the 5-HT receptor mediating the behavioural responses to 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in the rat. *Eur J Pharmacol* **117**(1): 15-24.
- Tye, N.C., Everitt, B.J., Iversen, S.D. (1977) 5-Hydroxytryptamine and punishment. *Nature* **268**(5622): 741-3.
- Unnerstall, J.R., Niehoff, D.L., Kuhar, M.J., Palacios, J.M. (1982) Quantitative receptor autoradiography using [3H] ultrafilm: application to multiple benzodiazepine receptors. *J Neurosci Methods* **6**(1-2): 59-73.

- Verge, D., Daval, G., Marcinkiewicz, M., Patey, A., el Mestikawy, S., Gozlan, H., Hamon, M. (1986) Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci* **6**(12): 3474-82.
- Verge, D., Daval, G., Patey, A., Gozlan, H., El Mestikawy, S., Hamon, M. (1985) Presynaptic 5-HT autoreceptors on serotonergic cell bodies and/or dendrites but not terminals are of the 5-HT_{1A} subtype. *Eur J Pharmacol* **113**(3): 463-4.
- Vialli, M., Ersprammer, V. (1993) Recherche sul secreto delle cellule enterochromaffini. IX. Intorno alla natura chimica della sostanza specifica. *Boll Soc Med Chir Pavia* **51**: 1111.
- Voigt, M.M., Laurie, D.J., Seeburg, P.H., Bach, A. (1991) Molecular cloning and characterization of a rat brain cDNA encoding a 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. *EMBO J* **10**(13): 4017-23.
- Walden, J., von Wegerer, J., Roed, I., Berger, M. (1995) Effects of the serotonin-1A agonists buspirone and ipsapirone on field potentials in the hippocampus slice: comparison with carbamazepine and verapamil. *Eur Neuropsychopharmacol* **5**(1): 57-61.
- Waldmeier, P.C., Williams, M., Baumann, P.A., Bischoff, S., Sills, M.A., Neale, R.F. (1988) Interactions of isamoltane (CGP 361A), an anxiolytic phenoxypropanolamine derivative, with 5-HT₁ receptor subtypes in the rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **337**(6): 609-20.
- Walley, E.J., Beebe, D.K., Clark, J.L. (1994) Management of common anxiety disorders. *Am Fam Physician* **50**(8): 1745-53, 1757-8.
- Walsh, D.M., Beattie, D.T., Connor, H.E. (1995) The activity of 5-HT_{1D} receptor ligands at cloned human 5-HT_{1D} alpha and 5-HT_{1D} beta receptors. *Eur J Pharmacol* **287**(1): 79-84.

- Wamsley, J.K., Palacios, J.M. (1983) Apposition techniques of autoradiography for microscopic receptor localisation. Dans *Current methods in Cellular Neurobiology*. Eds. Barker JI, McKelvy. Wiley: New York. Pp.153-174.
- Watson, W.P., Robinson, E., Little, H.J. (1997) The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology* **36**(10): 1369-75.
- Weinstein, H., Osman, R. (1990) On the structural and mechanistic basis of function, classification, and ligand design for 5-HT receptors. *Neuropsychopharmacology* **3**(5-6): 397-409.
- Welty, D.F., Schielke, G.P., Rothstein, J.D. (1995) Potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis with gabapentin: a hypothesis. *Ann Pharmacother* **29**(11): 1164-7.
- Wender, P.H. (1969) Platelet serotonin levels in children with "minimal brain dysfunction". *Lancet* **2**(7628): 1021.
- Witkin, J.M., Mansbach, R.S., Barrett, J.E., Bolger, G.T., Skolnick, P., Weissman, B. (1987) Behavioral studies with anxiolytic drugs. IV. Serotonergic involvement in the effects of buspirone on punished behavior of pigeons. *J Pharmacol Exp Ther* **243**(3): 970-7.
- Wong, D.T., Horng, J.S., Bymaster, F.P., Hauser, K.L., Molloy, B.B. (1974) A selective inhibitor of serotonin Uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropyl-amine. *Life Sci* **15**: 471-479.
- Wreggett, K.A., De Lean, A. (1984) The ternary complex model. Its properties and application to ligand interactions with the D2-dopamine receptor of the anterior pituitary gland. *Mol Pharmacol* **26**(2): 214-27.

- Xiao, W.H., Bennett, G.J. (1995) Synthetic omega-conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **274**(2): 666-72.
- Yamada, J., Sugimoto, Y., Wakita, H., Horisaka, K. (1988) The involvement of serotonergic and dopaminergic systems in hypothermia induced in mice by intracerebroventricular injection of serotonin. *Jpn J Pharmacol* **48**(1):145-8.
- Yocca, F.D., Eison, A.S., Hyslop, D.K., Ryan, E., Taylor, D.P., Gianutsos, G. (1991) Unique modulation of central 5-HT₂ receptor binding sites and 5-HT₂ receptor-mediated behavior by continuous gepirone treatment. *Life Sci* **49**(24): 1777-85.
- Yocca, F.D., Maayani, S. (1990) 5-HT receptors linked to adenylyl cyclase activity in mammalian brain. *Ann N Y Acad Sci* **600**: 212-23.
- Zhou, F.C., Tao-Cheng, J.H., Segu, L., Patel, T., Wang, Y. (1998) Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence. *Brain Res* **805**(1-2): 241-54.
- Zhuang, X., Gross, C., Santarelli, L., Compan, V., Trillat, A.C., Hen, R. (1999) Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B} receptors. *Neuropsychopharmacology* **21**(2 Suppl): 52S-60S.
- Zifa, E., Fillion, G. (1992) 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev* **44**(3): 401-58.
- Zohar, J., Insel, T.R. (1987) Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* **13**(2): 193-202.