

Université de Montréal

Syndrome inflammatoire chez les schizophrènes toxicomanes

Par

Raouf Igué

Département de Pharmacologie

Faculté de Médecine

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

Décembre 2008

©Raouf Igué, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Syndrome inflammatoire chez les schizophrènes toxicomanes

Présenté par :

Raouf Igué

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Graciela Pineyro
président-rapporteur

Dr Emmanuel Stip
directeur de recherche

Dr Édouard Kouassi
co-directeur

Dr Louis Eric Trudeau
membre du jury

Dr Guy Rousseau
membre du jury

RÉSUMÉ

La schizophrénie est une maladie mentale grave qui présente une comorbidité fréquente avec la toxicomanie et avec divers troubles immunitaires. Une méta-analyse réalisée récemment dans notre laboratoire a montré une augmentation d'IL-6 (une cytokine pro-inflammatoire), du récepteur soluble d'IL-2 (un marqueur d'activation du système immunitaire), et d'IL-1RA (une cytokine anti-inflammatoire) dans la schizophrénie, suggérant l'existence d'un syndrome inflammatoire dans cette maladie. La toxicomanie aussi est associée au dérèglement du réseau des cytokines inflammatoires, mais les effets dépendent du type de drogues et ils sont parfois diamétralement opposés. On dispose encore de peu d'informations sur le statut immunitaire et inflammatoire des patients qui ont un double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie. Le but de ce travail était d'explorer l'existence d'un état inflammatoire systémique chez les patients schizophrènes et toxicomanes, et l'influence du traitement avec un médicament antipsychotique atypique, la quétiapine. Les objectifs spécifiques étaient : **1)** Mesurer les concentrations plasmatiques des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomanes avant, pendant et après traitement avec la quétiapine ; et **2)** Faire des études de corrélations entre les taux de cytokines, les symptômes cliniques, et la consommation de drogues. Les résultats montrent que comparativement aux contrôles normaux, les patients avec un double diagnostic présentent une augmentation d'IL-6, d'IL-1RA, du sIL-2R et d'IL-8 avant traitement à la quétiapine. Les augmentations des concentrations plasmatiques d'IL-1RA sont particulièrement importantes chez les patients avec double diagnostic, si on les compare à celles publiées chez les schizophrènes sans toxicomanie. Le traitement à la quétiapine n'influence pas les

concentrations plasmatiques de ces cytokines, sauf sIL-2R qui augmente davantage au cours du traitement. Des corrélations positives de puissance modérée sont retrouvées entre IL-6 et dépression, IL-6 et alcool, IL-1RA et cognition, IL-8 et dépression, IL-8 et alcool, sIL-2R et cannabis. Notre étude révèle que la réponse inflammatoire est activée chez les schizophrènes et toxicomanes. De plus, la toxicomanie semble jouer un rôle facilitant ou potentialisateur dans les augmentations des taux circulants d'IL-1RA. Les études en cours sur différentes populations de schizophrènes avec ou sans toxicomanie, et chez des toxicomanes non schizophrènes permettront de préciser le rôle des différentes drogues d'abus dans le syndrome inflammatoire chez les schizophrènes, ainsi que les implications de ce syndrome sur le plan clinique et thérapeutique.

MOTS CLÉS

Schizophrénie, Toxicomanie, IL-6, IL-1RA, sIL-2R, IL-8, IL-17, Quétiapine,
Symptômes cliniques, Cognition et Dépression.

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychosis which presents a frequent comorbidity with substance use disorders (SUD) and with various immune alterations. Using meta-analysis, we have demonstrated previously establishment of an inflammatory syndrome in schizophrenia patients, illustrated by elevated circulating levels of IL-6 (a pro-inflammatory cytokine), sIL-2R (marker of immune activation) and IL-1RA (an anti-inflammatory cytokine). SUD is also associated with dysregulation of inflammatory cytokines, but the effects may depend on the type of substance of abuse. The goal of this project was: **1)** To measure plasma concentrations of inflammatory cytokines in schizophrenia patients with comorbid SUD, before, during and after treatment with an atypical antipsychotic, quetiapine; and **2)** To perform correlation studies between plasma concentrations of inflammatory cytokines and clinical symptoms, including positive and negative symptoms, cognition, depression and substance use. Relative to normal controls, patients with a dual diagnosis showed increased plasma concentrations of IL-6, IL-1RA, sIL-2R, and IL-8 at baseline, IL-1RA increases being the most important. Quetiapine treatment did not influence plasma cytokine concentrations, except sIL-2R which increased further. Moderate positive correlations were found between IL-6 and depression, IL-6 and alcohol, IL-1RA and cognition, IL-8 and depression, IL-8 and alcohol and between sIL-2R and cannabis. This study demonstrates that the immune and inflammatory response is activated in schizophrenia patients with comorbid SUD. Furthermore, SUD may play a facilitating or potentiating role in the increases in peripheral levels of IL-1RA. Ongoing studies in different patient populations with schizophrenia with or without SUD, and patients with SUD alone will help elucidate the role of different substances

of abuse in the inflammatory syndrome in schizophrenia, as well as the clinical and therapeutic relevance of this syndrome.

KEYWORDS

Schizophrenia, Drug addiction, IL-6, IL-1RA, sIL-2R, IL-8, IL-17, Quetiapine,
clinical Symptoms, Cognition and Depression

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	iii
MOTS CLÉS.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES FIGURES.....	xii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xiii
REMERCIEMENTS.....	xv
CHAPITRE 1	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1. Introduction.....	1
1.2. Étiologie de la schizophrénie	4
1.3. Traitement de la schizophrénie	12
1.4. Causes et traitements de la toxicomanie	23
1.5. Relation entre la schizophrénie et la toxicomanie	25
1.6. Relation entre la schizophrénie et le système immunitaire.....	30
1.7. Relation entre la toxicomanie et le système immunitaire	43
1.8. Justification du projet.....	45
1.9. But.....	47
1.10 Objectifs spécifiques.....	48
CHAPITRE 2	49
ARTICLE 1	49
CHAPITRE 3	73
ARTICLE 2.....	73
CHAPITRE 4	93

DISCUSSION GÉNÉRALE	93
4.1. Cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomane	93
4.2. Études de corrélations entre les taux des cytokines inflammatoires et les variables cliniques.....	100
4.3. Conclusions et perspectives futures	106
CHAPITRE 5	111
RÉFÉRENCES.....	111
ANNEXES.....	148

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Tableau I: Marqueurs des réponses Th1/Th2 dans la schizophrénie (Schwarz et al. 2001a).....	34
--	----

CHAPITRE 2 : ARTICLE 1

Table 1: Baseline plasma concentrations of IL-6, IL-1RA, sIL-2R and IL-17 in schizophrenia patients with comorbid SUD, relative to normal controls.....	70
--	----

Table 2: Plasma IL-6, IL-1RA, sIL-2R and IL-17 in schizophrenia patients with comorbid SUD during treatment with quetiapine (n=24).....	71
--	----

Table 3: Relationship between plasma cytokine concentrations and variables of psychiatric symptoms or substance use disorder in schizophrenia patients with comorbid SUD at baseline (n=29).....	72
---	----

CHAPITRE 3: ARTICLE 2

Table 1: Relationship between IL-8 plasma concentrations and variables of psychiatric symptoms or substance use disorder in schizophrenia patients with comorbid SUD at baseline (n=29).....	92
---	----

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Figure 1 : Génétique de la schizophrénie (Adapté de Owen et al. 2005)	8
Figure 2 : Rôles biologiques de l'interleukine-6 (Cavaillon. 1993).....	37
Figure 3 : Rôle de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (Dinarello. 2005)...	38
Figure 4 : Fonction immunosuppressive du sIL-2R (Witkowska, 2005)	39
Figure 5 : Recrutement des neutrophiles par l'IL-8 (Henson et Vandivier, 2006)...	40
Figure 6 : Différentes sous populations de lymphocyte T et leurs fonctions (Tato, 2006)	41

CHAPITRE 3: ARTICLE 2

Figure 1 : A scattergram of plasma IL-8 levels from schizophrenia patients with comorbid SUD and from controls subjects	90
Figure 2 : A scattergram of plasma IL-8 levels from schizophrenia patients with comorbid SUD during quetiapine treatment.....	91

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACTH	Adrenocorticotropic hormone
AEA	Anandamide
AVP	Arginine-Vasopressine
BDI	Beck Depression Inventory
CMV	Cytomégalovirus
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4 th edition
EEG	Électroencéphalographie
ELISA	Enzyme Linked Immuno-Absorbant Assay
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
HPA	Axe hypothalamo-hypophysaire
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
INF- γ	Interféron- γ
IL-1 α	Interleukine-1 α
IL-1 β	Interleukine-1 β
IL-1RA	Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine-1
IL-2	Interleukine-2
IL-4	Interleukine-4
IL-6	Interleukine-6
IL-6R	Récepteur de l'Interleukine-6

IL-8	Interleukine-8
IL-10	Interleukine-10
IL-12	Interleukine-12
IL-17	Interleukine-17
IL-23	Interleukine-23
LPS	Lipopolysaccharide
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells (cellules mononucléées du sang périphérique)
Récepteurs 5-HT	Récepteurs de la Sérotonine (ou Récepteurs Sérotonergiques)
sIL-2R	Récepteur Soluble de l'Interleukine-2
SNC	Système Nerveux Central
TGF- β 1	Transforming Growth Factor - β 1 (Facteur de croissance transformant- β 1)
TNF- α	Tumor necrosis Factor- α (Facteur de nécrose tumorale - α)
Th1	Cellules T helper 1
Th2	Cellules T helper 2
Th17	Cellules T helper 17

REMERCIEMENTS

Ceci est loin d'être le fruit d'un travail individuel, mais plutôt, le fruit d'une longue et passionnante collaboration avec toute une équipe. Il serait ingrat de déposer ce travail sans remercier les Docteurs Emmanuel Stip et Edouard Kouassi, mon directeur et mon codirecteur de recherche qui n'ont épargné ni temps ni dévouement pour me guider le long de ce cheminement. Merci pour chaque réponse qui m'a sauvé des heures de questionnements et de maintes recherches. Je vous en serai reconnaissant éternellement. Je tiens, sans complaisance aucune, à remercier Docteur Stéphane Potvin pour sa disponibilité lors des analyses statistiques. Ramatoulaye Bah, est pour grande chose dans ce cheminement, il me tient à coeur de lui signifier mes plus profonds remerciements. Cette période d'étude aurait été inéluctablement longue sans la présence de tous les collègues du laboratoire qui m'ont partagé les joies et les rires de même que les peines et les déprimés. Sans vous nommer, merci d'être de cet univers, de sciences et de connaissances. Je remercie Gaël Villanueva-Charbonneau pour son aide dans l'édition des tableaux et des figures. Je tiens aussi à signifier ma gratitude envers mon épouse, Faïssatou ainsi qu'à mon fils, Anis, auprès desquels je trouve les plus nobles raisons d'être.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui touche environ 1,5% de la population mondiale (Meyer et Quenzer, 2005). Elle apparaît vers la fin de l'adolescence, entre 15-25 ans chez les hommes et 19-29 ans chez les femmes. Son taux d'incidence avec l'âge est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (Howard et al., 1993). D'après l'agence de la santé publique du Canada, la schizophrénie affecte une personne sur cent de la population canadienne soit 300 milles cas au Canada (Bryan et al., 2002). Les hommes et les femmes sont affectés de la même manière par la maladie. Elle se manifeste cliniquement par trois groupes de symptômes : 1) les symptômes positifs encore appelés symptômes psychotiques qui sont des manifestations anormales dans le fonctionnement mental. Ils se traduisent entre autres par des hallucinations auditives (voir ou entendre ce qui n'existe pas), des idées délirantes (croyances fausses ou irrationnelles), des troubles

de la pensée; 2) les symptômes négatifs qui traduisent la diminution de fonctions normales. Ils se caractérisent par l'apathie, le retrait social et l'anhédonie; et 3) les symptômes cognitifs qui se manifestent par des difficultés à accomplir des tâches qui nécessitent une mémoire abstraite et une attention soutenue, et des troubles de mémoire. De plus on constate que la dépression fait aussi partie intégrante de la schizophrénie (Möller and von Zerssen, 1982; Leff, 1990; Koreen et al., 1993; Bottlender et al., 2000; Siris, 2000; Jin et al., 2001; Siris et al., 2001; Reine et al., 2003; Serretti et al., 2004; Sim et al., 2004; Zalsman et al., 2004).

Tous les signes et symptômes de la schizophrénie varient grandement selon les personnes atteintes. Il n'existe aucun test de laboratoire pour diagnostiquer la schizophrénie. Le diagnostic se fonde uniquement sur l'observation clinique. Pour porter un diagnostic de schizophrénie, les symptômes doivent être présents la plupart du temps pendant une période d'au moins 1 mois, certains signes du trouble persistant pendant 6 mois. Ces signes et symptômes sont assez graves pour causer un dysfonctionnement social, scolaire ou professionnel. La schizophrénie a un profond effet sur la capacité de la personne à fonctionner efficacement dans tous les aspects de la vie - capacité d'autonomie, relations familiales, études, emploi, logement, vie communautaire et sociale (Keks et al., 2000). Les taux élevés d'hospitalisation chez les hommes et les femmes jeunes et d'âge moyen mettent en lumière l'effet de la schizophrénie chez des personnes qui sont dans leurs années les plus productives - période où la plupart des gens fondent une famille, établissent leur carrière et, en général se créent une vie. Au début du processus de la maladie, les schizophrènes peuvent perdre leur capacité de se détendre, de se concentrer ou de dormir (Poulin et al., 2003; Chouinard et al., 2004), et ils peuvent s'éloigner de leur amis. Le rendement au travail ou à l'école en souffre souvent. L'apparition de la schizophrénie

au début de la vie adulte conduit habituellement à des perturbations dans les études. Les schizophrènes trouvent souvent difficile de conserver un emploi pendant une période soutenue et tendent à être employés à un niveau inférieur à celui de leurs parents. Bien que certaines personnes aient des relations saines, la plupart des schizophrènes (de 60 % à 70 %) ne se marient pas et la plupart ont des contacts sociaux limités. L'aspect chronique du trouble contribue à des problèmes sociaux constants. En conséquence, les schizophrènes sont grandement sur-représentés dans les populations carcérales et sans-abri. Jusqu'à 80 % des schizophrènes seront toxicomanes au cours de leur vie.

La toxicomanie se traduit par un usage répété et excessif (abus) d'une ou plusieurs substances toxiques (analgésiques, psychotropes et psychostimulants) sans justification thérapeutique. Cet usage s'accompagne d'un désir incontrôlable de continuer à consommer le produit, accompagné d'accoutumance et de dépendance (Manuila et al., 1991). Selon le DSM-IV la dépendance se présente comme un mode d'utilisation inapproprié d'un produit (ou d'une substance) entraînant les signes physiques (syndrome de sevrage) et psychiques (manifestations psycho-somatiques) (Benyamina, 2005). La toxicomanie est associée à un faible recouvrement fonctionnel, à un comportement suicidaire et à la violence. Près de 40 à 60 % des schizophrènes tentent de se suicider, et environ 10 % meurent d'un suicide (Bryan et al., 2002). La schizophrénie impose un lourd fardeau économique aux malades, à leur famille et au système de soin de santé. D'après l'agence de la santé publique du Canada, en 1996 le coût direct total de la schizophrénie au Canada était estimé à 2,35 milliards de dollars, soit 0,3% du produit intérieur brut canadien. À l'échelle mondiale, près de 3 % du fardeau total des maladies humaines sont attribués à la schizophrénie (Bryan et al., 2002).

La schizophrénie est une maladie mentale grave. Malheureusement ses causes biologiques ne sont pas encore bien connues. Plusieurs travaux de recherche semblent l'attribuer à une anomalie fonctionnelle des neurotransmetteurs notamment la dopamine. Ce mauvais fonctionnement au niveau du système des neurotransmetteurs pourrait être la conséquence ou la cause d'anomalies cérébrales structurelles. Certains groupes de recherche pensent qu'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux serait responsable du développement de cette anomalie fonctionnelle. Ces facteurs semblent influencer sur le développement du cerveau à des stades critiques pendant la grossesse et après la naissance.

De plus, la schizophrénie est fréquemment associée à d'autres pathologies telles que la toxicomanie, les infections virales et les maladies auto-immunes, bien que les liens de causalité ne soient pas encore très claires. Dans les paragraphes qui suivent nous verrons les différentes hypothèses sur les causes de la schizophrénie, les traitements actuels disponibles ainsi que les relations qui existent entre la schizophrénie, la toxicomanie et les dérèglements du système immunitaire.

1.2. Étiologie de la schizophrénie

1.2.1. Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie implique une hyperactivation de la voie mésolimbique au niveau du système nerveux central (libération excessive de dopamine dans le noyau accumbens). Cette hypothèse qui date de plus de trois décennies reste encore dominante dans la pathophysiologie de la schizophrénie, particulièrement dans la genèse des symptômes positifs. D'autres données supportant cette hypothèse viennent de la pharmacologie des antipsychotiques et des drogues psychostimulantes. Les antipsychotiques ont la

capacité d'améliorer les symptômes psychotiques en bloquant le récepteur D₂ de la dopamine (Dépatie et Lal, 2001). Plusieurs études ont montré qu'à des doses thérapeutiques, les antipsychotiques à l'exception de la clozapine et de la quétiapine occupent 60% à 80% des récepteurs D₂ (Kapur, 1998 ; Seeman et Tallerico, 1999). De plus, certains psychostimulants tels que l'amphétamine et la cocaïne augmentent la neurotransmission dopaminergique par des mécanismes présynaptiques qui induisent chez des sujets sains des psychoses semblables à la schizophrénie (Dépatie et Lal, 2001). D'autres investigations montrent qu'après une exposition à l'amphétamine, une augmentation de la libération de dopamine est plus importante chez les schizophrènes que chez les volontaires sains (Laruelle et Abi-Dargham, 1999 ; Breier et al., 1997). Les travaux de Glenthøj et collaborateurs (2006) montrent une corrélation positive entre l'activité des récepteurs dopaminergiques D₂/D₃ dans le cortex frontal et les symptômes psychotiques positifs. Une corrélation positive a été aussi trouvée entre l'affinité pour les récepteurs D₂ et la concentration thérapeutique des antipsychotiques (Levin et al., 1989; Nakajima et al., 1989).

1.2.2. Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie

Le glutamate est le plus important neurotransmetteur excitateur dans le système nerveux central et il est connu pour interagir avec le système dopaminergique central de plusieurs façons. Par exemple, plusieurs études ont montré une modulation au niveau pré-synaptique de la relâche de la dopamine par les afférences excitatrices corticales et ce contrôle se fait principalement à travers les projections glutamatergiques pré-frontales jusqu'aux neurones dopaminergiques dans les régions sous-corticales (Karreman et al., 1996; Krebs et al., 1991; Youngren et al., 1993). Cette interaction cortico-sous-corticale entre les systèmes glutamatergique et dopaminergique supporte l'hypothèse de dysfonction dopaminergique dans la

schizophrénie (Carlsson et al., 1990; Coyle et al., 1996; Deakin et al., 1989; Kerwin et al., 1993; Kim et al., 1980; Olney et al., 1995). Cette théorie glutamatergique est supportée par les études de Konradi et collaborateurs (2003) qui ont montré des niveaux anormalement bas de récepteurs NMDA (l'un des récepteurs du glutamate) dans le cerveau de patients schizophrènes examinés en post-mortem. D'autres études ont montré que des substances qui bloquent le récepteur NMDA, comme la phencyclidine ou la kétamine, peuvent mimer chez le sujet sain des symptômes et des troubles cognitifs associés à la maladie (Polimeni et al., 2002). Cette hypothèse devient actuellement de plus en plus populaire, en particulier du fait de deux observations : d'une part, le système glutamatergique peut agir sur le système dopaminergique, et d'autre part, une fonction glutamatergique réduite a pu être associée à un faible niveau de performance à des tests qui nécessitent le fonctionnement de l'hippocampe et du lobe frontal, dont on sait qu'ils sont impliqués dans la schizophrénie (Coyle et al., 2003). Cette théorie glutamatergique est étayée par des études cliniques montrant que des molécules qui sont des co-agonistes du complexe associé au récepteur NMDA sont efficaces pour réduire les symptômes schizophréniques. Ainsi, les acides aminés D-sérine, glycine et D-cyclosérine facilitent la fonction du récepteur NMDA grâce à leur action sur le site co-agoniste recevant la glycine. Plusieurs essais cliniques contrôlés par placebo, et visant à augmenter la concentration de glycine dans le cerveau, ont montré une réduction principalement des symptômes négatifs (Kinney et al., 2003). Tout récemment, la compagnie Eli Lilly a développée un agoniste des récepteurs glutamatergiques métabotropes (mGlu2/3), la LY404039. Dans une étude clinique randomisée de phase II, Patil et collaborateurs (2007) ont montré que la LY4004039 était efficace, sécuritaire et bien tolérée chez des patients schizophrènes. Les patients traités avec

cet agoniste glutamatergique ont montré une amélioration significative des symptômes positifs et négatifs par rapport au groupe placebo. De plus, les auteurs n'ont pas notés de différence significative entre l'augmentation de la prolactine, des symptômes extrapyramidaux ou de gain de poids entre le groupe des patients traités à la LY404039 et celui des patients traités au placebo. Ces résultats montrent que face aux antipsychotiques, la LY404039 pourrait être une alternative puisque dépourvue de certains effets secondaires (augmentation de la prolactine, des symptômes extrapyramidaux ou de gain de poids).

1.2.3. Hypothèse génétique

Keks et collaborateurs (2000) ont montré que les membres de la famille immédiate d'un schizophrène sont 10 fois plus susceptibles que la population générale de développer la maladie et les enfants de deux parents schizophrènes ont 40 % de chance de la développer. Plusieurs études d'association génétique ont mis en évidence plusieurs sites sur différents chromosomes pouvant être associés à la schizophrénie. Le schéma ci-contre (Figure 1) illustre certains des sites chromosomiques qui seraient associés à la schizophrénie.

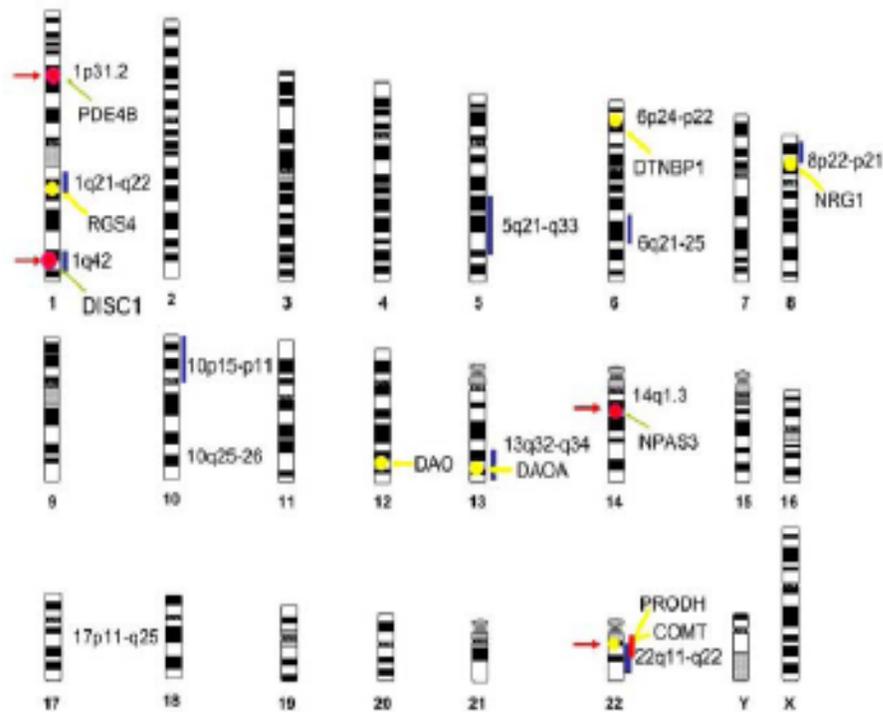


Figure 1 : Génétique de la schizophrénie (Adapté de Owen et al.2005). Les régions chromosomiques associées à la schizophrénie de manière significative sont indiquées par les traits verticaux bleus. Les délétions chromosomiques sont indiquées par les traits verticaux rouges. Les flèches rouges font référence aux endroits des anomalies chromosomiques associées à la schizophrénie. Les flèches et cercles jaunes montrent les endroits des gènes identifiés par association. Les flèches et cercles rouges indiquent les gènes identifiés par translocation.

Les résultats de ces différentes études ont été très peu répliqués sans doute à cause de l'hétérogénéité des populations cliniques et des différents facteurs impliqués dans l'expression de la maladie. Deux de ces études ont été répliquées dans plusieurs laboratoires indépendants. Ces deux études concernent les gènes de la neuréguline I (NGR I) et celui de la Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1). Plusieurs auteurs ont montré une association génétique entre le gène de la NGR I et la schizophrénie (Law et al., 2006 ; Tang et al., 2004 ; Li et al., 2004 ; Yang et al., 2003 ; Stefansson et al., 2002). La NGR I est un gène pléiotropique qui joue un rôle important dans le développement et la plasticité neuronale. Un autre gène important dans la schizophrénie est la Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1). Ce gène produit une protéine-clé pour le fonctionnement des neurones dans le cerveau et un défaut de ce gène est un important facteur de risque dans la schizophrénie. Hikida et collaborateurs (2007) ont montré que des souris avec un gène DISC1 incomplet, devenaient à l'âge adulte, de plus en plus agitées quand elles étaient placées dans un espace ouvert. Ces souris présentaient aussi des difficultés à trouver leur nourriture qui n'était pas directement à leur vue et ne pouvaient pas nager normalement. De tels comportements correspondraient chez des humains à du stress et à de l'apathie, qui sont des symptômes de la schizophrénie. Une autre étude a montré que le gène DISC1 modifié et introduit dans des souris, causait chez ces dernières des déficits d'attention et des troubles de la mémoire, alors que d'autres ont manifesté des signes de dépression. Ces souris traitées avec de l'halopéridol ou de la clozapine, montraient des symptômes améliorés (Clapcote et al., 2007).

1.2.4. Hypothèse environnementale

Les facteurs environnementaux tiennent une place importante dans l'étiologie de la schizophrénie. Il s'agit d'évènements extérieurs, non liés au génome de l'individu. La plupart de ceux-ci surviennent au cours de la grossesse, en périodes pré- ou périnatales (McDonald et al., 2000 ; Arnold et al., 1999), mais peuvent également avoir lieu plus tard dans l'évolution (Arnold et al., 1999; Duncan et al., 1999; Lieberman et al., 1999). Des agents infectieux peuvent jouer un rôle dans l'étiopathologie de quelques cas de schizophrénie et activer la cascade des cytokines (Brown et al., 2001 ; Brown et Susser., 2002). Les cytokines sont considérées comme des hormones du système immunitaire. Ce sont des protéines qui sont impliquées dans la régulation des réponses immunologiques et inflammatoires dans les conditions physiologiques et pathologiques (Steinke et Borish, 2006). Les cytokines sont aussi d'importants médiateurs entre le système nerveux central et le système immunitaire, jouant ainsi un rôle dans les maladies psychiatriques (Kronfol et Remick, 2000 ; Raison et Miller, 2004). Elles regroupent les interleukines (IL), les interférons (IFN), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs de croissance transformants (TGF), les chémokines et les récepteurs solubles des cytokines. Elles sont produites en périphérie par les monocytes/macrophages, les lymphocytes T et dans le cerveau par les astrocytes et la microglie (Kapsimalis et al., 2005), mais plusieurs autres types cellulaires, incluant des cellules non immunitaires tels que les adipocytes et les neurones sont capables de produire des cytokines. Différents facteurs peuvent moduler le système immunitaire et contribuer à l'étiologie de la schizophrénie : les infections, les facteurs neuroendocriniens, psychologiques et le stress physique. Plusieurs facteurs interviennent au cours de la grossesse, mais leur signification est controversée: la rubéole (Pearlson et al., 2000 ; Geddes et al., 1999),

la syphilis, l'incompatibilité Rhésus, les hémorragies ante-partum, un travail durant plus de 24 h, les complications liées au cordon, les césariennes ou les présentations anormales (Geddes et al., 1999). Les complications obstétriques incluant les infections prénatales (Brown, 2006) et la pré-éclampsie entraînent une élévation des taux de cytokines augmentant ainsi la vulnérabilité du cerveau en développement chez le fœtus ou le nouveau-né (Brown et al., 2004a; Thomas et al., 2001). Près de 20% des sujets dont les mères ont été exposées à la rubéole, étaient diagnostiqués schizophrènes à l'âge adulte (Brown et al., 2001). De même, l'exposition à l'influenza durant le premier trimestre de la grossesse augmente de 7 fois (Brown et al., 2004b), et de 2 fois (Limousin et al., 2003) le risque d'apparition de schizophrénie chez l'enfant à l'âge adulte. L'augmentation des anticorps IgG maternels suite à l'infection par le toxoplasme Gondii durant la grossesse a été associée à 2,5 fois d'augmentation du risque de développement de la schizophrénie chez le fœtus à l'âge adulte (Brown et al., 2005). Cette association entre d'une part les taux élevés d'IgG maternels dirigés contre le toxoplasme Gondii et d'autre part la schizophrénie est supportée par les études de Leweke et collaborateurs (2004) qui ont montré que les individus avec un récent début de schizophrénie non traités, ont des taux élevés d'anticorps IgG dirigés contre le cytomégalo virus et le toxoplasme Gondii dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien. Par contre ces niveaux d'anticorps sont diminués chez les individus traités. Les taux élevés d'IL-8 maternels sont également associés à un risque de schizophrénie. Ceci est supporté par les travaux de Brown et collaborateurs (2004a) qui ont montré que durant le second et le troisième trimestre de la grossesse, les niveaux d'IL-8 maternels étaient plus élevés chez les mères dont la progéniture a développé la schizophrénie. L'IL-8 maternelle était significativement associée avec le risque de schizophrénie dans la descendance.

1.3. Traitement de la schizophrénie

Avant l'introduction des traitements pharmacologiques, les malades mentaux étaient gardés dans des hôpitaux psychiatriques où le traitement était limité à l'isolement. Les seules thérapies utilisées étaient l'administration d'électrochocs ou la chirurgie telle que la lobotomie préfrontale. Entre 1900 et 1956, le nombre d'hospitalisations aux États-Unis a considérablement augmenté car les patients étaient hospitalisés de façon permanente. Dès 1956, avec l'introduction des antipsychotiques notamment la chlorpromazine le nombre d'hospitalisations a remarquablement été réduit. Ces antipsychotiques ont la capacité de réduire sélectivement les activités émotionnelles et psychomotrices chez les personnes qui souffrent de schizophrénie. Jusqu'à nos jours, deux grandes classes d'antipsychotiques ont été identifiées : les antipsychotiques de la première génération encore appelés les antipsychotiques traditionnels ou typiques et les antipsychotiques de la seconde génération ou atypiques. Des études récentes montrant un rôle possible des infections virales dans l'étiologie de la schizophrénie, suggèrent que les traitements anti-viraux, combinés avec l'utilisation des antipsychotiques, améliorent encore plus les symptômes de la schizophrénie.

1.3.1. Les antipsychotiques typiques et atypiques

Les phénothiazines (ex : la chlorpromazine) et les butyrophénones (ex : l'halopéridol) sont les deux principaux groupes des antipsychotiques typiques. La chlorpromazine est la première drogue de ce groupe à être utilisée dans le monde psychiatrique. Elle fut utilisée pour la première fois à cause de ses propriétés anti-histaminiques en post-anesthésie. La chlorpromazine, administrée à des patients schizophrènes, calme les patients excités et active ceux qui sont profondément isolés.

Les antipsychotiques atypiques, ont la propriété de soulager les symptômes négatifs et cognitifs plus efficacement que les antipsychotiques traditionnels ou typiques et leur profil d'effets secondaires est différent. On peut citer dans cette classe : la clozapine, la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole, l'olanzapine et la ziprasidone.

1.3.2. Mode d'action des antipsychotiques

Les antipsychotiques inhibent la transmission dopaminergique en bloquant les récepteurs de la dopamine (DA). De ce fait, ce sont des antagonistes des récepteurs DA. Ils présentent une forte affinité particulièrement pour les autorécepteurs D₂ et les récepteurs post synaptiques D₂. Lors du traitement avec les antipsychotiques, il y a à court terme une augmentation de l'activité électrique des neurones à dopamine et ainsi à une libération synaptique de dopamine plus grande. Par contre lorsque le traitement devient chronique, il y aurait une diminution du nombre de neurones dopaminergiques qui sont en mesure de générer des potentiels d'action (mécanisme de «blocage par dépolarisation») ; cette théorie est toutefois très controversée. (Boye et al., 2000 ; Grace et al., 1997 ; Grace et al., 1986).

Les antipsychotiques typiques ou de première génération sont caractérisés par la relation de proportionnalité entre leur efficacité thérapeutique et leur capacité à bloquer le récepteur D₂. Les atypiques sont, comme les typiques, des antagonistes dopaminergiques, en particulier du récepteur D₂. Le blocage des récepteurs D₂ par les antipsychotiques typiques étant responsable des signes extrapyramidaux, l'hypothèse la plus communément avancée pour expliquer l'atypie en termes d'effets moteurs a été que les antipsychotiques atypiques présentaient une moindre affinité pour les récepteurs D₂. Au-delà de l'effet moteur, cette hypothèse remettait en cause la théorie selon laquelle il existait une corrélation entre l'antagonisme du récepteur

D₂ et l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques typiques. Cependant, l'analyse du profil pharmacodynamique des antipsychotiques atypiques révèle que la dichotomie concernant le blocage du récepteur D₂ faite entre les antipsychotiques typiques et atypiques n'est peut-être pas aussi tranchée qu'il y paraît (Seeman et al., 1997). Des antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone) ont des constantes d'affinité pour le récepteur D₂ proches de celles de l'halopéridol, alors que d'autres, comme la clozapine, ont une affinité moindre pour ce récepteur (K_i compris entre 30 et 90 nM). La constatation de cette hétérogénéité dans les constantes d'affinité pour le récepteur D₂ a conduit à explorer d'autres pistes pharmacodynamiques pour expliquer l'appellation « atypique ».

Le rôle du blocage d'autres récepteurs dopaminergiques a été avancé pour expliquer l'atypie des antipsychotiques de deuxième génération. La clozapine a une affinité relative plus importante pour le récepteur D₄ que pour le récepteur D₂. L'hypothèse a donc été avancée que l'atypie pharmacologique de la clozapine pouvait s'expliquer par un blocage plus important du récepteur D₄, induisant des effets thérapeutiques en raison de son expression corticale et ne provoquant pas d'effet moteur en raison de son absence dans les noyaux gris centraux. Plusieurs éléments ont cependant conduit à remettre en cause cette hypothèse (Wilson et al., 1998). Premièrement, l'halopéridol a une affinité plus importante pour le récepteur D₄ que la clozapine. En dehors de la clozapine, les autres antipsychotiques atypiques n'ont pas un ratio D₂/D₄ en faveur d'un blocage préférentiel du récepteur D₄. Enfin, le L-745,870, un antagoniste sélectif du récepteur D₄, n'a pas montré d'effet antipsychotique dans des études cliniques (Kramer et al., 1997 ; Bristow et al., 1997). La mise en évidence d'une augmentation de l'expression du récepteur D₃ dans le cerveau de patients schizophrènes non traités et de sa diminution chez les patients

recevant des antipsychotiques a conduit à émettre l'hypothèse que le blocage de ce récepteur pourrait expliquer les effets atypiques des antipsychotiques de deuxième génération (Schwartz et al., 1998 and 2000). Cependant, en dehors des benzamides substitués, les antipsychotiques des deux générations ont une faible affinité pour le récepteur D₃. En outre, même pour les benzamides substitués, il est probable qu'un blocage significatif du récepteur D₃ ne survient que pour des concentrations auxquelles l'occupation du récepteur D₂ est également de l'ordre de 70 à 80 %, rendant difficile la distinction entre les deux effets pharmacologiques.

Le système dopaminergique étant en interaction avec d'autres systèmes de neurotransmission, le caractère atypique des antipsychotiques de deuxième génération pourrait également être lié à des actions sur d'autres types récepteurs. Les récepteurs 5-HT₂ étant capables de moduler la transmission dopaminergique, une théorie 5-HT₂ / D₂ a été proposée, suggérant que les antipsychotiques de deuxième génération avaient une action d'antagoniste 5-HT₂ préférentielle (Remington et al., 2000). Néanmoins, ce mécanisme n'est pas univoque, puisque, si la rispéridone et l'olanzapine sont des antagonistes 5-HT₂, l'occupation des récepteurs 5-HT₂ est déjà maximale à des concentrations plasmatiques auxquelles ces deux produits n'exercent pas encore d'effet thérapeutique, suggérant que ce mécanisme ne serait pas en première ligne dans l'effet antipsychotique (Kapur et al., 2001). Cette action pharmacodynamique pourrait expliquer leur moindre capacité à induire des effets extrapyramidaux, en raison d'une localisation différente de ces récepteurs sérotoninergiques au niveau striatal et cortical. De plus, des antagonistes 5-HT₂ préférentiels, comme la kétansérine, ou une combinaison d'antagoniste 5-HT₂ et d'antipsychotique classique, n'ont jamais démontré de propriétés antipsychotiques ou une meilleure efficacité. Plus encore, les travaux de Den Boer et collaborateurs (2000)

ont d'ailleurs montré que la ritanserine (un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}/5-HT_{2c}) combinée avec des antipsychotiques conventionnels ne donne pas de meilleurs résultats. A noter aussi que l'affinité des antipsychotiques atypiques et typiques est la même pour les récepteurs 5-HT_{2c} (Meltzer et al., 2003). Quelques données suggèrent que certains antipsychotiques pourraient avoir des effets modulateurs du système glutamatergique, qui est, après la dopamine, l'autre système de neurotransmission impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie. Cependant, ces actions modulatrices ne semblent pas directes, et il n'existe aucun argument solide suggérant un effet différentiel des antipsychotiques typiques et atypiques (Heresco-Levy et al., 2003 ; Konradi et al., 2003).

L'absence d'implication convaincante et univoque d'autres récepteurs dopaminergiques ou d'autres systèmes de neurotransmission a conduit à reconsidérer l'effet pharmacodynamique sur le récepteur D₂ des antipsychotiques atypiques. En effet, il a été démontré que, comme pour les antipsychotiques typiques, il existe une corrélation entre le blocage D₂ et l'efficacité des antipsychotiques atypiques (Seeman et al., 2002). Néanmoins, les modalités de ce blocage, en termes de vitesse d'association/dissociation ainsi qu'en termes de localisation, pourraient distinguer les antipsychotiques typiques et atypiques. Il a été démontré que, en cas de compétition avec la dopamine, la clozapine est capable de se dissocier plus rapidement du récepteur D₂ que l'halopéridol, expliquant le fait que, après une prise unique de clozapine, la durée d'occupation du récepteur D₂ est plus brève que pour l'halopéridol (Kapur et al., 2001). L'amisulprine et la quétiapine sont également capables de se dissocier rapidement du récepteur D₂. L'olanzapine et la rispéridone ont une vitesse de dissociation intermédiaire. Ces différences dans la vitesse de dissociation pourrait sous-entendre les différences régionales de blocage du récepteur

D₂ (Lidow et al., 1998 ; Lieberman et al., 2003). Aux doses thérapeutiques, la clozapine et l'olanzapine occupent à 80 % les récepteurs D₂ sous-corticaux, ce qui pourrait expliquer l'existence d'un effet thérapeutique, avec un moindre risque de développement d'effets extrapyramidaux. La capacité de dissociation plus rapide et la richesse en dopamine des régions striatales pourraient expliquer ces différences régionales, bien qu'elles aient été mises en évidence in vitro en l'absence de dopamine endogène. Ces différences pharmacodynamiques n'expliquent probablement pas tout, tous les antipsychotiques atypiques n'ayant pas les mêmes caractéristiques pharmacologiques.

1.3.3. Effets secondaires des antipsychotiques

La réponse clinique au traitement avec les antipsychotiques est associée à une augmentation initiale du métabolisme de la dopamine (concentrations élevées d'acide homovanillique) due à une augmentation de la libération du neurotransmetteur. Cette augmentation d'acide homovanillique diminue graduellement avec le traitement chronique. Les patients qui répondent bien au traitement ont un niveau initial d'acide homovanillique plasmatique élevé par rapport aux patients qui ne répondent pas. Ils montrent aussi une plus grande réduction des métabolites induits dans le temps par la médication (Siever, et al., 1993). Les patients schizophrènes avec des symptômes négatifs ne montrent pas une augmentation initiale d'acide homovanillique. Les principaux effets secondaires des antipsychotiques associés à leur action sur les autorécepteurs D₂ sont résumés ci-dessous, ainsi que les effets secondaires indépendants de ces récepteurs.

- **Les effets secondaires neurologiques aigus**

Les effets indésirables neurologiques aigus dus au blocage des récepteurs D₂ comprennent la **dystonie aiguë**. Elle se caractérise par une fixité des attitudes

musculaires, avec un spasme, une contracture des muscles de la mâchoire, une protrusion de la langue, un torticolis, des crises oculogyres (bouche ouverte, la tête portée en arrière, les yeux fixés vers le haut). Elle apparaît dans un délai de quelques heures ou quelques jours, le plus souvent chez les hommes jeunes. Elle doit être immédiatement traitée par un médicament anticholinergique (procyclidine, benztropine intramusculaire ou intraveineuse).

- **Les effets secondaires neurologiques à moyen terme**

Ces effets dus au blocage des récepteurs D_2 comprennent l'**akathisie** et le **parkinsonisme**. L'akathisie est un état d'agitation, généralement des jambes, accompagné par un sentiment interne d'impatience. Il est habituellement très pénible pour le malade. Le traitement primaire consiste à diminuer les doses de médicament. Le parkinsonisme est dû au blocage des récepteurs D_2 des ganglions de la base. Les symptômes apparaissent après quelques jours ou semaines et le traitement met en œuvre des médicaments anticholinergiques (par ex. la procyclidine, l'orphénadrine), la réduction de la dose de neuroleptique ou le changement pour un neuroleptique atypique (par ex. La quétiapine) qui provoque moins de symptômes extrapyramidaux.

- **Les effets secondaires neurologiques chroniques**

Les effets indésirables neurologiques chroniques dus au blocage D_2 sont la **dyskinésie tardive** et la **dystonie tardive**. La dyskinésie tardive se manifeste habituellement par une dyskinésie orofaciale qui entraîne des claquements des lèvres et une rotation de la langue. La dyskinésie tardive se traduit par des mouvements choréothétosiques de la tête, du cou et du tronc. Elle apparaît après plusieurs mois

ou années de traitement. Le risque de dyskinésie tardive est plus grand chez les patients âgés, les femmes, les personnes édentées et les patients avec des lésions organiques cérébrales. Approximativement 20% des malades traités au long court par les antipsychotiques développent une dyskinésie tardive, mais il n'y a pas de relation avec la durée, la dose totale reçue ou la classe d'antipsychotique utilisée. Il n'existe pas de traitement efficace, aussi la prévention par la limitation de l'emploi des antipsychotiques et par la détection précoce des symptômes est-elle importante. L'augmentation de la dose peut temporairement alléger les symptômes, tandis que la réduction de la posologie peut les aggraver. La clozapine peut améliorer la symptomatologie. Les nouveaux antipsychotiques (par ex la rispéridone) entraînent moins souvent des dyskinésies tardives.

- **Les effets secondaires neuro-endocriniens**

Les effets indésirables neuro-endocriniens dus au blocage des récepteurs D₂ comportent l'hyperprolactinémie, par réduction du rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse antérieure. Les concentrations sériques élevées de cette hormone sont la cause de galactorrhée, d'aménorrhée et, chez certains patients, de stérilité.

- **Le syndrome malin des antipsychotiques (SMA)**

Le SMA est l'effet adverse le plus dangereux pour le pronostic vital. Il est probablement dû à un dérèglement de la fonction dopaminergique, mais la physiopathologie précise n'est pas connue. Les symptômes en sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'instabilité du système végétatif et un état variable de la conscience. C'est une réaction idiosyncrasique qui apparaît quelques jours à quelques

semaines après le début du traitement, mais peut survenir n'importe quand. La mortalité atteint 20% et un traitement immédiat est nécessaire :

- la bromocriptine (un agoniste D₁/D₂ est employée pour lever le blocage dopaminergique;
- le dantrolène (un relaxant des muscles squelettiques) est utilisé contre la rigidité musculaire;
- la déshydratation et l'hyperthermie sont contrôlées par un traitement symptomatique.

L'insuffisance rénale de la rhabdomyolyse est la complication majeure et la cause de la mortalité. Le SMA peut rechuter lors de la réintroduction des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'attendre au moins 2 mois avant la réintroduction et de prescrire un médicament d'une classe différente, à la dose la plus faible possible.

- **Modulation du réseau des cytokines et gain de poids**

Les antipsychotiques peuvent moduler la concentration sérique de certaines cytokines et entraîner un gain de poids chez les patients. Des études ont montré que les concentrations sériques de certaines cytokines comme que l'IL-6, l'IL-1RA, l'IL-8, l'IL-10 et le sIL-2R sont augmentées chez les patients schizophrènes traités avec des antipsychotiques (Zhang et al., 2004 ; Cazzullo et al., 2002 ; Maes et al., 2000; Akiyama et al., 1999 ; Haack et al., 1999). L'IL-2 par contre, se trouve diminuée après un traitement aux antipsychotiques (rispéridone et halopéridol) chez des patients schizophrènes (Zhang et al., 2004). Mais les taux restent élevés par rapport aux volontaires sains. Cazzullo et collaborateurs (2002) ont aussi montré une diminution de l'interféron- γ sérique chez des patients schizophrènes après un traitement à la rispéridone. Les antipsychotiques peuvent aussi in vitro affecter la

production des cytokines par les cellules mononuclées du sang périphérique humain (PBMC) des patients schizophrènes. Ainsi, à des concentrations compatibles avec celles qui sont atteintes après administration in vivo, la clozapine (10^{-6} M et 10^{-8} M), et l'halopéridol (10^{-4} M, 10^{-6} M et 10^{-8} M) augmentent la production d'IL-1RA. Par contre, à des concentrations plus élevées, la clozapine (10^{-4} M) diminue la production d'IL-6, d'IL-10, d'IL-1RA et d'IFN- γ (Song et al., 2000).

Un lien a été établi entre l'utilisation de certains antipsychotiques atypiques et un déficit du métabolisme du glucose (Liebzeit et al., 2001). Les études de Koller et collaborateurs (2001) et Koller et Doraiswamy (2002) ont montré que le traitement des patients avec la clozapine et l'olanzapine entraîne une cétoacidose due à un métabolisme anormal du glucose. Des prises de poids importantes ont été observées dès le début de l'utilisation des antipsychotiques atypiques ; ainsi une méta-analyse des essais cliniques impliquant des antipsychotiques a montré une prise de poids moyenne après un traitement de 10 semaines de : 4,2 kg pour la clozapine et 4,5 kg pour l'olanzapine alors qu'elle n'était que de 2,6 kg pour la chlorpromazine voire 1,1 kg pour l'halopéridol (Kelly et al., 1998). Une autre revue mentionne des prises de poids moyenne de 2,3 kg/mois pour l'olanzapine et 1,7 kg/mois pour la clozapine (Wetterling et al., 2001). D'autres études ont aussi associé le traitement avec la clozapine et l'olanzapine à un gain de poids corporel et à une augmentation des taux de leptines et de triglycérides dans le sérum (Kivircik et al., 2003; Atmaca et al., 2003; Sporn et al., 2005). Parmi les antipsychotiques testés, la quétiapine et la rispéridone avaient un effet modéré et minimal respectivement sur le gain de poids corporel et l'augmentation des niveaux de leptines et de triglycérides dans le sérum, contrairement à la clozapine et l'olanzapine (Atmaca et al., 2003). Ce gain de poids, qui peut refléter une augmentation de la masse grasseuse (le tissu adipeux) résulte en

un déséquilibre de la sécrétion des adipocytokines (Kabinoff et al., 2003). Plusieurs travaux de recherches ont montré une augmentation de la production des cytokines inflammatoires notamment l'interleukine-6 (IL-6) et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) chez les sujets obèses (Bastard et al., 2000 ; Mohamed-Ali et al., 1997 ; Meier et al., 2002). L'augmentation de ces cytokines s'explique par le fait que d'une part chez les sujets obèses, les taux élevés de leptines vont stimuler les monocytes/macrophages à produire de l'IL-1RA (Meier et al., 2002). D'autre part, les adipocytes sont capables de produire l'IL-6 ce qui va favoriser l'augmentation des taux biologiques de cette dernière (Mohamed-Ali et al., 1997).

Des travaux suggèrent que l'action des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs sérotonergiques est responsable des changements dans l'alimentation suivis d'un gain de poids (Gentile, 2006). Il est possible de contrôler ce gain de poids. Les travaux de Stip et collaborateurs (2006) ont montré que des patients préalablement traités avec l'olanzapine conventionnelle, puis avec une nouvelle formulation à dissolution rapide d'olanzapine (Zydis) durant une période de 4 mois montraient moins de prise de poids. Les mécanismes impliqués ne sont toutefois pas encore bien connus. Les auteurs suggèrent que les récepteurs de la sérotonine (spécifiquement 5-HT_{2C}) jouent un rôle.

- **Autres effets additionnels**

- Les effets aduerses anticholinergiques : Typiquement les antipsychotiques sont la cause d'effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit de sécheresse de la bouche (hypersalivation avec la clozapine), de difficulté pour uriner ou de rétention, de constipation et de vision floue. Le blocage muscarinique intense peut produire un état toxique avec confusion.

- Les effets indésirables sédatifs des antipsychotiques peuvent impliquer, de la part de ces médicaments, un effet antagonisme sur les récepteurs histaminiques de type 1 (H1).
- Les effets indésirables par blocage des adrénorécepteurs α . De nombreux antipsychotiques peuvent bloquer les récepteurs α , ce qui contribue à créer une hypotension orthostatique.
- Les effets indésirables particuliers à certains médicaments comme la clozapine sont la neutropénie et la mort soudaine, secondaire à des arythmies cardiaques, avec le pimozide. Il est donc souhaitable de pratiquer un ECG chez les patients devant recevoir du pimozide et de ne pas utiliser ce médicament en cas d'arythmies et d'allongement de l'intervalle QT.

1.4. Causes et traitements de la toxicomanie

Les toxicomanes abusent de plusieurs drogues incluant les analgésiques, les psychotropes et les psychostimulants. En psychiatrie, la toxicomanie se caractérise par des notions de recherche du plaisir et d'aliénation. Elle se définit selon trois axes : plaisir, contrainte et toxicité. C'est la recherche de plaisir ou l'évitement de la situation de déplaisir liée à l'absence de produit qui pousserait à l'usage répété ; cet usage répété induirait, du fait de l'installation d'une accoutumance, un usage contraint subi par l'usager et cet usage contraint installé dans la durée révélerait le caractère toxique du produit. Dans cette optique, plus que le produit, c'est la personnalité de l'usager qui détermine la toxicomanie, se définissant comme ayant « une appétence anormale et prolongée » dont l'origine serait à attribuer à des problèmes affectifs. Une grande partie des consommateurs de drogues ne sont pas abuseurs ni

dépendants. La dépendance est une consommation compulsive maintenue en dépit des conséquences néfastes engendrées. Elle dépend du type de drogues consommées (ex : nicotine > crack > alcool > cocaïne), de la voie d'administration de la drogue (intraveineuse > nasale), de la disponibilité (plus la drogue est facilement disponible plus elle peut être addictive), des facteurs génétiques, de l'historique (usage antérieure), le stress et autres évènements de la vie. Il existe une distinction entre l'initiation (c'est-à-dire la prise de la drogue), le maintien de la consommation et la rechute. L'initiation présente plusieurs variables dont la curiosité, la recherche de sensation, la pression des pairs (renforcement social), l'auto-médication (gestion du stress, dépression, anxiété) et la désinhibition sociale. L'initiation à la drogue dépend des individus mais certains traits semblent être communs aux utilisateurs compulsifs (faible tolérance à la frustration, anxiété, attente d'échec, impulsivité, narcissisme, personnalité antisociale). Le maintien de la consommation dépend essentiellement du type de drogue et de la voie d'administration. Parmi les drogues prises on peut noter principalement le cannabis et les agents psychostimulants tels que la cocaïne, les amphétamines et les opiacés (la morphine, l'héroïne et la codéine).

Il existe quelques traitements pour essayer de contrôler la dépendance, mais ces thérapies sont entravées par le taux de rechute qui est très élevé.

Le traitement de substitution, qui est une modalité de traitement neurobiologique est destiné aux sujets pharmacodépendants dont le principe repose sur l'administration d'une substance ayant une activité pharmacologique similaire à celle d'un psychotrope addictif. Son objectif est de stabiliser la consommation de l'utilisateur voire de la diminuer en prévenant les symptômes du sevrage. Cette stabilisation permet aux patients de retrouver un début d'insertion sociale et de suivi psychologique et social. Il s'agit souvent de traitement sur le long terme dont la

finalité vise à l'abstinence. Ce type de traitement concerne principalement les opiacés (traitement par la méthadone) et le tabagisme (traitement par le tampon bupropion).

La rechute, qui est un gros problème dans le traitement de la toxicomanie, peut être contrôlée par la naltrexone qui est un antagoniste des opiacés: il empêche l'action des opiacés sur leurs récepteurs au niveau du système nerveux central.

1.5. Relation entre la schizophrénie et la toxicomanie

Les études épidémiologiques menées depuis les années 1990 signalent que la prévalence à vie d'un trouble de consommation (abus ou dépendance) est de près de 50 % chez les schizophrènes (Regier et al., 1990). Cette co-occurrence fait aujourd'hui l'objet d'un large consensus. La toxicomanie constitue en elle seule une maladie mentale. Des études épidémiologiques ont révélé que l'impact de la toxicomanie est trois fois plus élevé chez les schizophrènes que dans la population générale (Compton et al., 2004a). Les schizophrènes abusent, dans l'ordre décroissant, de l'alcool, du cannabis et des autres substances psychoactives (héroïne, l'amphétamine, la cocaïne, etc...) (Hambrecht et Hafner, 2000; Compton et al., 2004a ; Dixon., 1999). L'alcool agit entre autre sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et GABA (acide γ -aminobutyrique) fortement exprimés dans le cortex cérébral et l'hippocampe (Meyer et Quenzer, 2005). Le cannabis quant à lui, présente une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 exprimés dans le système nerveux central et CB2 en périphérie sur les cellules immunitaires (Sigiura et al., 2002).

Environ 37% des patients admis à la suite d'un premier épisode de schizophrénie au Canada répondent aux critères d'abus de substances et 14% sont

dépendants au cannabis (Addington et Addington, 2001). Entre 1992 et 1996, l'utilisation de cannabis a doublé chez les jeunes de 13 ans (Monshouwer et al., 2005). Une méta-analyse faite par l'équipe de Henquet et collaborateurs (2005) montre que la consommation du cannabis est associée à une augmentation du risque de schizophrénie. La consommation du cannabis chez les schizophrènes est en quelque sorte paradoxale, car le cannabis peut produire, chez des consommateurs sains, des effets qui s'apparentent à ceux de la psychose en générale, et de la schizophrénie en particulier. Ces propriétés psychotomimétiques du cannabis se manifestent tant dans ses effets aigus et chroniques que dans ses effets adverses qui accompagnent sa consommation. De tous les effets du cannabis (stimulants, déprimeurs, altération de la perception du temps et de l'espace), la fragmentation de la pensée, les atteintes cognitives de même que les altérations perceptuelles sont les manifestations du cannabis qui rappellent le plus étroitement la complexe symptomatologie schizophrénique.

Certaines études menées expérimentalement auprès de volontaires sains accréditent l'hypothèse d'une parenté entre les phénoménologies respectives de l'intoxication du cannabis et de la schizophrénie. Ces études démontrent que le cannabis détériore la mémoire à court terme et porte atteinte à la vigilance attentionnelle (Inversen., 2000), deux fonctions cognitives qui se révèlent altérées dans la schizophrénie. En plus de ces impacts cognitifs, le cannabis produit des perturbations perceptuelles qui ne son pas étrangères au monde de la psychose. Leweke et collaborateurs (1999) ont pu démontrer, à l'aide d'un paradigme de la perception de la profondeur, que le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (le principal constituant psychoactif du cannabis), induisait chez le volontaire sain des illusions visuelles similaires à celles observées chez le schizophrène (Schneider et

al., 1998 ; Emrich et al., 1999). Une autre étude a évaluée l'impact de l'administration du Δ^9 -THC (par voie intraveineuse) à des volontaires sains à l'aide du PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale). Les résultats démontrent que le cannabis peut induire, surtout à de fortes doses, des états psychologiques similaires aux divers symptômes de la schizophrénie, chez les sujets sains, reproduisant avec une fidélité les délires paranoïdes et la désorganisation conceptuelle de cette psychopathologie (D'Souza et al., 1998). Des études plus récentes sont allées dans le même sens en montrant que la consommation chronique du cannabis peut entraîner des troubles psychotiques (Nunez et Gurpegui., 2002) et une manque de motivation (Solowij and Grenyer, 2002) qui vont mimés à la fois les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie. L'étude de Veen et collaborateurs (2004) a montré que chez des consommateurs de cannabis, les problèmes de comportement social apparaissent vers 18 ans suivis du premier épisode psychotique (vers 22 ans) et des premiers symptômes négatifs de la schizophrénie (vers 23 ans). De plus une étude faite en Allemagne démontre que parmi 232 patients avec un premier épisode de schizophrénie, 13% avaient une histoire d'abus de cannabis, soit un pourcentage deux fois plus élevé que chez les sujets témoins (Hambecht et Hafner, 2000). Dans cette même étude, les auteurs ont identifié trois groupes de patients schizophrènes toxicomanes. Le premier groupe correspond aux patients schizophrènes qui sont dépendants au cannabis avant le début des symptômes. Le second groupe concerne les patients schizophrènes qui sont dépendants au cannabis simultanément avec le début des symptômes. Le troisième regroupe les schizophrènes qui abusent le cannabis après le début des symptômes. Les auteurs suggèrent que dans le premier groupe, l'influence de la drogue permet de réduire le seuil de vulnérabilité des symptômes face au stress. Dans le second groupe la drogue peut constituer un facteur

de stress précipitant le début des psychoses parmi ceux qui sont déjà vulnérables à la maladie. Enfin pour le troisième groupe, les auteurs suggèrent que l'abus de cannabis représente un effort d'auto-médication contre les symptômes de la schizophrénie (telle que l'anhédonie) ou les effets secondaires des traitements antipsychotiques (Hambrecht et Hafner, 2000). Les études de Compton et collaborateurs (2004b) ont montré que les patients schizophrènes avec une dépendance au cannabis avaient des symptômes positifs et négatifs faibles comparativement aux patients non dépendants. L'explication potentielle sur les taux élevés de comorbidité chez les schizophrènes est que l'abus de drogues représente une auto-médication de l'anxiété, de la dépression et des symptômes négatifs. L'abus de substances dans la schizophrénie a été associée avec : l'âge, le début de la maladie, les symptômes les plus sévères, les plus grands taux de rechute et d'hospitalisation, et une faible qualité de vie (Compton et al., 2004a). L'ensemble des observations sur les liens entre abus de cannabis et schizophrénie, ainsi que les altérations du réseau des endocannabinoïdes dans la schizophrénie amènent certains auteurs à proposer une « hypothèse cannabinoïde » de la schizophrénie, en interaction avec l'hypothèse dopaminergique bien connue (Müller-Vahl et Emrich, 2008).

L'alcool, l'autre substance consommée régulièrement par les schizophrènes peut également induire des symptomatologies de la schizophrénie. Ainsi la consommation chronique d'alcool peut induire des hallucinations qui sont semblables aux hallucinations auditives et aux désillusions observées dans la schizophrénie. Le développement d'hallucinations chez les alcooliques chroniques a été relié à une hyperactivité dopaminergique, une dysfonction qui est aussi décrite dans la schizophrénie (Soyka, 2000).

Le troisième type de drogues qui est fréquemment consommé par les schizophrènes est la cocaïne. Elle inhibe la récapture de la dopamine en se liant à son transporteur, augmentant le signal dopaminergique au niveau du système nerveux central. De plus, la cocaïne augmente la neurotransmission de la sérotonine et de l'adrénaline en bloquant leur récapture (Meyer et Quenzer, 2005).

Ces différentes similarités pathophysiologiques entre la schizophrénie et la toxicomanie suggèrent ainsi un mécanisme qui leur est commun. Le lien possible entre l'abus de substances et la schizophrénie est l'action des drogues sur la neurotransmission dopaminergique dans le système nerveux central. À cet effet, des travaux de recherche utilisent les hallucinations alcooliques comme un modèle de schizophrénie chez l'homme, suggérant ainsi que l'abus de substances et les symptômes de la schizophrénie peuvent être simultanément traités (Soyka, 2000).

Il y a une grande controverse dans la littérature concernant l'hypothèse d'auto-médication chez les schizophrènes et toxicomanes (Potvin et al., 2003). Certaines études soutiennent l'hypothèse que la consommation des drogues notamment l'alcool aggrave les délires et surtout les hallucinations des schizophrènes (Pristach et Smith, 1996 ; Osher et al., 1994). En ce qui concerne le cannabis, le lien est plus complexe. Baigent et collaborateurs (1995) pensent que la consommation de cannabis augmente la vulnérabilité des schizophrènes et amplifie leurs symptômes positifs. Quelques études suggèrent que les psychostimulants diminuent l'anhédonie chez les schizophrènes (Serper et al., 1999 ; Gut-Fayand et al., 2001). Les travaux de Salyers et Mueser, (2001) montrent que les schizophrènes et toxicomanes ont un bon contact social. Par contre ils présentent plus de problèmes familiaux. Les niveaux de consommation de drogues étaient plus élevés chez les jeunes patients (Salyers et Mueser, 2001). Certaines études suggèrent que la consommation de drogues permet

aux schizophrènes de soulager leur stress psychosocial ou leurs états anxio-dépressifs (Addington et Duchak, 1997). Par contre d'autres recherches ont montré qu'il y a une corrélation positive entre la dépression et la consommation d'alcool (Strakowski et al., 1994). À la lumière de tous ces travaux, des études supplémentaires permettront de comprendre ou de mieux caractériser l'effet réel de la consommation de drogues chez les schizophrènes.

À cause des relations étroites entre schizophrénie et toxicomanie, des efforts importants de recherche fondamentale et clinique sont en cours pour découvrir les mécanismes physiopathologiques communs et les moyens thérapeutiques adéquats de cette comorbidité. Dans ce contexte, la quétiapine est un antipsychotique prometteur pour le traitement de l'abus de substances puisque des études ont montré un effet bénéfique sur la consommation de cocaïne et d'amphétamine (Hanley, Kenna, 2008). Paradoxalement, la quétiapine peut faire l'objet d'une surconsommation pour des fins récréationnelles chez une certaine proportion de patients, notamment en milieu carcéral, et tous les cas documentés à date concernent des patients qui ont des antécédents d'abus de substances (Hanley, Kenna, 2008).

1.6. Relation entre la schizophrénie et le système immunitaire

1.6.1. Schizophrénie et auto-immunité

La schizophrénie est souvent associée à l'auto-immunité. Cette association a été accréditée par les études de plusieurs équipes (DeLisi et al. 1985 ; Kirch, 1993 ; Wright et Murray, 1993 ; Rose, 1998 ; Swedo et al, 1998). Ces études, montrent que, lors des infections virales, certains virus présentent des antigènes qui ressemblent aux protéines du cerveau et que par conséquent l'organisme produit des anticorps

contre ces protéines. Une autre étude faite au Danemark montre une forte prévalence de neuf maladies auto-immunes (la thyrotoxicose, l'anémie hémolytique acquise, la malabsorption intestinale, la cystite intestinale, le syndrome de Sjögren's, l'hépatite chronique active, la pelade, la myosite et la polymyalgie rhumatismale) chez les patients schizophrènes (Eaton et al., 2006).

1.6.2. Modulation du réseau des cytokines inflammatoires

Il existe quatre sources de données importantes dans la schizophrénie suggérant une hyperactivation du système immunitaire.

- L'élévation des taux sériques de la cytokine pléiotrope IL-6 a été observée dans plusieurs études (Zhang et al., 2005 ; Zhang et al., 2004 ; Zhang et al., 2002 ; Kaminska et al., 2001 ; Kim et al., 2000 ; Akiyama et al., 1999). Ces niveaux d'IL-6 ont également été corrélés avec la réponse au traitement (Lin et al., 1998), le jeune âge des patients (Maes et al., 1995) et la durée de la maladie (Ganguli et al., 1994 ; Akiyama et al., 1999). Une autre étude a montré que les taux élevés d'IL-6 chez les schizophrènes étaient significativement affectés par les habitudes de fumer la cigarette, la présence récente d'une maladie infectieuse ou la médication avec des antipsychotiques (Haack et al., 1999). Il convient également de noter que l'augmentation de IL-6 peut aggraver les troubles auto-immuns, en renforçant la synthèse d'IgG au niveau du système nerveux central (CNS) tout en facilitant les perturbations de la barrière hémato-encéphalique (Brett et al., 1995).
- L'IL-1 intervient dans la réponse au stress psychologique en régulant le

métabolisme des monoamines et la sécrétion des facteurs corticotrophines, et donc elle pouvait être impliquée dans diverses maladies psychiatriques (Toyooka et al., 2003). L'IL-1 est une cytokine pléiotrope, qui fonctionne en synergie avec IL-6 dans la création de l'AP (phase aiguë) et elle est citée comme une des cytokines pro-inflammatoires. Des travaux récents ont montré qu'il existe une augmentation de la sécrétion d'IL-1 dans le surnageant des cellules mononucléées (orphelins et al., 1995) et dans le liquide céphalo rachidien de patients schizophrènes (el-Mallakh et al., 1993). L'IL-1RA est une molécule naturelle qui est soluble et antagonise le récepteur de l'IL-1 qui est libéré in vivo à partir de monocytes / macrophages durant la phase aiguë de l'infection et l'inflammation (Dayer et Burger, 1994 ; Dinarello, 1994 ; Watkins et al., 1995 ; Maes et al., 1996). La cascade d'activation des lymphocytes activés à partir de monocytes / macrophages implique la sécrétion, entre autres, d'IL-1, ainsi que d'IL-1ra (Dayer et Burger, 1994).

Plusieurs travaux ont ainsi montré une augmentation des taux sériques d'IL-1RA dans la schizophrénie (Haack et al., 1999 ; Akiyama et al., 1999 ; Maes et al., 2000 ; Sirota et al., 2005).

- Une augmentation des taux sériques du récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) a été généralement observée dans la maladie (Sirota et al. 2005 ; Kowalski et al. 2000 ; Akiyama et al., 1999 ; Naudin et al. 1997). Cette dernière en particulier est considéré comme un excellent indicateur de l'activation du système immunitaire et peut être observée dans plusieurs conditions associées à l'activation du système immunitaire. Ces niveaux élevés du sIL-2R ont été montré associés à l'état d'une psychose aiguë (Rapaport et al., 1994).

Les lymphocytes activés ne sont pas en mesure de produire une réponse à un stimulus externe dans la schizophrénie. Cette hypothèse vient de l'étude de Villemain et collaborateurs (1989) et Muller et collaborateurs (1999), qui montrent une diminution de la production d'IL-2 lorsque les lymphocytes sont stimulés par des mitogènes. Cette défaillance fonctionnelle peut être corrigée sous l'effet des antipsychotiques (Zhang et al., 2004).

- Des études ont montré une augmentation des taux sériques de la chemokine IL-8 chez les schizophrènes (Kaminska et al., 2001 ; Maes et al., 2002 ; Zhang et al., 2004). Une étude épidémiologique a montrée une augmentation de la prévalence de la schizophrénie dans la progéniture de certaines femmes qui avaient un taux sérique d'IL-8 élevé pendant leur grossesses (Brown et al., 2004). L'ensemble de ces études fournissent un appui supplémentaire à un rôle fondamental de l'infection in utero ou de l'inflammation dans l'étiologie de la schizophrénie.

D'autres groupes de recherches ont plutôt associé la schizophrénie à un déséquilibre du réseau des cytokines Th1/Th2 (Tableau I). Les Th1 nécessitent l'IL-12 pour leur différenciation et sont responsables de l'immunité cellulaire. Ils produisent principalement l'IFN- γ . Par contre les Th2 impliquées dans la réponse humorale, produisent principalement l'IL-4 lequel est nécessaire pour leur différenciation.

Tableau I : Marqueurs des réponses Th1/Th2 dans la schizophrénie (Schwarz et al. 2001b)

Markers of Th1/Th2 Responses in Schizophrenia		
Site of cytokine expression	Th1	Th2
<i>in vitro</i> production	IFN- γ ↓↓ IL-2↓↓	IL-10↑ IL-3↑
Peripheral levels	IFN- γ ↔ IL-2↔ sIL-2R↑↑	IgE↑↑ Antibodies against several antigens↑↑ IL-6↑↑ After remission: IL-6↓↓
CSF levels	IL-2↓↑	IgG↑ IL-4↑ TGF- β 1↔ TGF- β 2↔
Hypothesis	A Th2-shift in schizophrenia with predominant negative symptoms and treatment resistance?	

Note. Symbols used include the following: (↑↑ or ↓↓) repeated consistent data for elevation or decrease, respectively; (↑ or ↓) less consistent data; (↔) no changes; (↓↑) controversial results.

Plusieurs études immunologiques ont rapporté une prédominance de la réponse Th2 chez les patients schizophrènes (Tableau I). Elles montrent des quantités élevées d'anticorps IgG dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes avec une prédominance des symptômes négatifs (Schwarz et al., 2001a). Ces anticorps étaient dirigés contre les tissus du cerveau (Schwarz et al., 2001b). D'autres études ont décrit des niveaux élevés d'anticorps dirigés contre des antigènes non spécifiques telles que les protéines de choc thermique. De même, des taux élevés

d'IgE ont été trouvés dans le sérum de patients schizophrènes (Schwarz et al., 2001a ; 2001b).

Des niveaux élevés de cytokines Th2 telle que l'IL-4 ont été trouvés dans le liquide céphalo-rachidien de jeunes patients schizophrènes. Concernant la réponse immune Th1, quelques travaux ont décrit une réduction des taux d'IFN- γ et d'IL-2 dans la schizophrénie aiguë indiquant ainsi une activité réduite des fonctions immunes cellulaires (Schwarz et al., 2001b). Une étude *in vitro* montre une augmentation de la sécrétion d'IFN- γ et d'IL-4 par les PBMC des patients schizophrènes (Avgustin et al., 2005). Le ratio IFN- γ / IL-4 montre un déséquilibre vers la réponse immune Th2 chez les patients schizophrènes comparativement aux volontaires sains (Avgustin et al., 2005).

En somme, certains travaux montrent une activation de la réponse inflammatoire marquée par une augmentation des cytokines inflammatoires (IL-6, IL-1RA, sIL-2R et IL-8). D'autres montrent une augmentation de l'immunité Th2 marquée par la surproduction d'anticorps IgE et IgG et des cytokines favorisant la réponse humorale telle que l'IL-4. Cependant, tous les travaux ne confirment pas la prédominance Th2 au détriment de Th1 dans la schizophrénie, et certains montrent même la tendance inverse (Akiyama et al., 1999 ; Arolt et al., 2000 ; Ebrinc et al., 2002 ; Kaminska et al., 2001 ; Maes et al., 1994 ; Muller et al., 2000). De plus, les critères de classification du réseau des cytokines évoluent (Tato et O'schea, 2006), et on doit tenir compte des développements récents pour bien caractériser le dérèglement des cytokines dans la schizophrénie. En particulier, les cytokines IL-6 (pro-inflammatoire) et IL-1RA (anti-inflammatoire) qui sont altérées chez les schizophrènes, ne sont plus considérées comme des prototypes de cytokines Th2.

Une méta-analyse, réalisée récemment dans notre laboratoire sur l'altération du réseau des cytokines a montré clairement que non seulement l'hypothèse de réponse Th2 préférentielle était inexacte mais qu'en réalité il y a un syndrome inflammatoire dans la schizophrénie. Ce syndrome inflammatoire se traduit par une augmentation des cytokines inflammatoires IL-6, IL-1RA et sIL-2R (Potvin et al., 2008a). Dans cette même étude, les auteurs ont montré que l'augmentation de l'IL-6 et de l'IL-1RA ne dépendaient pas de la médication antipsychotique alors que les taux élevés du sIL-2R étaient observés seulement chez les patients sous médication.

Il faut noter que l'IL-8 n'était pas incluse dans cette méta-analyse car il n'y avait que trois études qui rapportaient les taux de cette chemokine dans la schizophrénie, ce nombre étant insuffisant pour réaliser une méta-analyse. Nous rappelons brièvement ci-dessous le rôle biologique des trois cytokines dont les concentrations sanguines sont augmentées en schizophrénie (IL-6, IL-1RA et sIL-2R), ainsi que le rôle biologique de l'IL-8, et de l'IL-17.

1.6.2.1. Rôle biologique de l'IL-6

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope de type pro-inflammatoire, sécrétée en majeure partie par les monocytes/macrophages sous l'effet de stimuli inflammatoires tels que les bactéries ou bien sous l'action d'autres cytokines inflammatoires (par exemple l'IL-1 β). Son récepteur fonctionnel est un complexe de deux glycoprotéines transmembranaires, l'une de 80 KDa (IL-6R) qui lie l'IL-6 et l'autre de 130 KDa (gp 130) qui sert de molécule de transduction du signal (Yawata et al., 1993). De nombreuses cellules répondent à l'IL-6. Elle agit sur la prolifération des cellules B et stimule la sécrétion d'anticorps. Dans le système nerveux central (SNC), l'IL-6 favorise la survie neuronale, la différenciation des neurones ; elle agit sur les cellules

gliales et régule la fièvre (Schwarz et al., 2001a). L'administration périphérique d'IL-6 induit une augmentation du métabolisme de la dopamine et de la sérotonine dans l'hippocampe et le cortex frontal des rongeurs sans influencer le métabolisme de la noradrénaline. Dans le cerveau, elle est produite non seulement par les cellules gliales mais aussi par les neurones. Ses fonctions immunologiques et neurochimiques constituent un grand intérêt de recherche dans la schizophrénie (Schwarz et al. 2001a). L'IL-6 est impliquée dans plusieurs fonctions biologiques importantes dont entre autres, la stimulation de l'hématopoïèse, la différenciation neuronale, l'activation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, la prolifération des lymphocytes T, la différenciation des lymphocytes B (Figure 2, Cavaillon 1993).

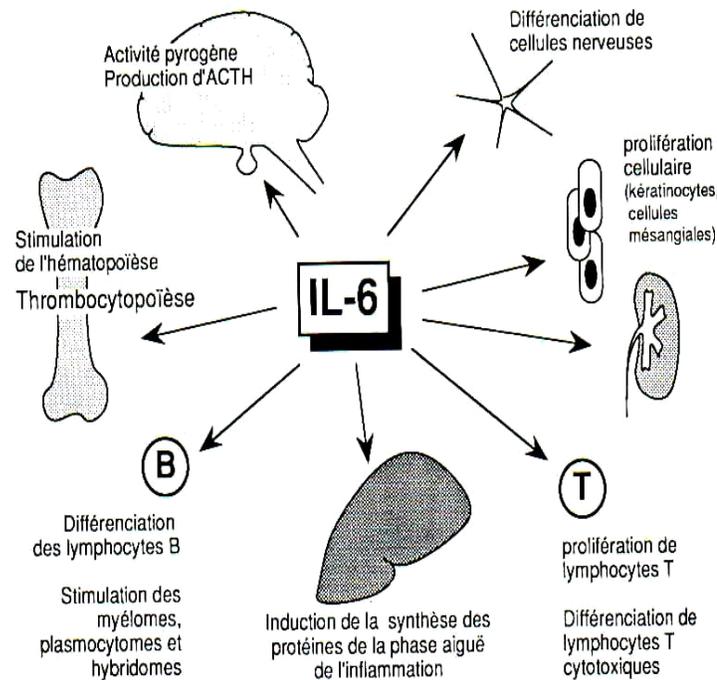


Figure 2 : Les principales fonctions de l'interleukine-6 (Cavaillon. 1993).

1.6.2.2. Rôle biologique de l'IL-1RA

L'IL-1RA est une cytokine anti-inflammatoire. Elle est produite principalement par les monocytes et macrophages en réponse à l'inflammation. La figure 3 ci-dessous montre que l'interleukine-1 β (IL-1 β , soluble dans le milieu biologique) stimule la production d'IL-6 par les cellules endothéliales. L'IL-1RA en se liant au récepteur d'IL-1 inhibe l'action d'IL-1 β . De même elle inhibe l'action de l'interleukine-1 α (IL-1 α , exprimée à la surface des cellules) (Dinarello, 2005).

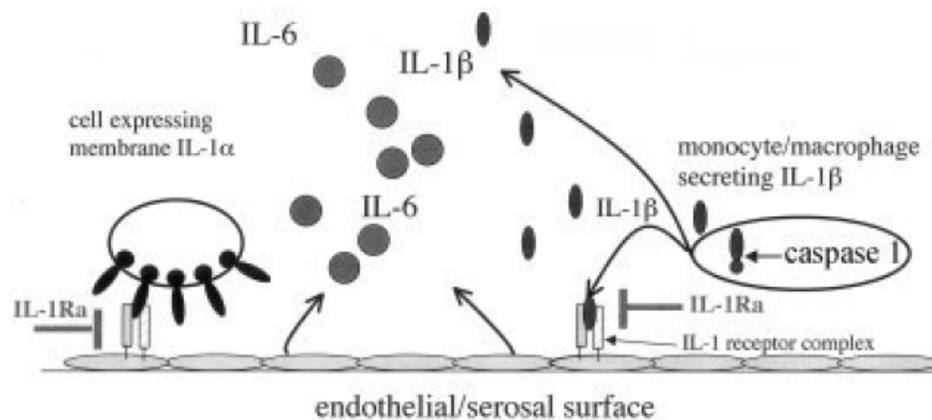


Figure 3 : Le rôle de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (Dinarello, 2005).

L'IL-1 est un médiateur clé dans les dommages neuronaux (Rothwell and Luheshi, 2000; Allan and Rothwell, 2001) et l'IL-1RA à un rôle neuroprotecteur (Garcia et al., 1995; Loddick and Rothwell, 1996; Stroemer and Rothwell, 1997).

1.6.2.3. Rôle biologique du sIL-2R

Le sIL-2R est un marqueur d'activation des lymphocytes T. Il est relâché dans le milieu par les lymphocytes T activés. Il lie l'IL-2 avec une même affinité que le récepteur d'IL-2 présent à la surface des lymphocytes T (Gilad et al., 1997). Le sIL-2R inhibe l'activité biologique de l'IL-2 qui est un facteur de croissance des

lymphocytes T. Le schéma ci-dessous (Figure 4) explique comment le sIL-2R joue son rôle immunosuppresseur. L'antigène internalisé par les cellules présentatrices d'antigènes (APC) est présenté aux TCR des cellules T via le complexe majeur d'histocompatibilité. En réponse à la stimulation par l'antigène, les cellules T activées produisent de l'IL-2 et expriment le récepteur de IL-2 (IL-2R) sur leur surface (1). L'IL-2 produit va lier le complexe $\alpha\beta\gamma$ de l'IL-2R à la surface des lymphocytes. Cette interaction va induire la transduction du signal dans la cellule et la prolifération des lymphocytes T (2). Le clivage protéolytique de la chaîne α de l'IL-2R va permettre à l'IL-2 de rester fixée au complexe $\beta\gamma$ avec une affinité intermédiaire (3). Le sIL-2R en liant l'IL-2 empêche cette dernière d'être fixée sur les récepteurs membranaires (4).

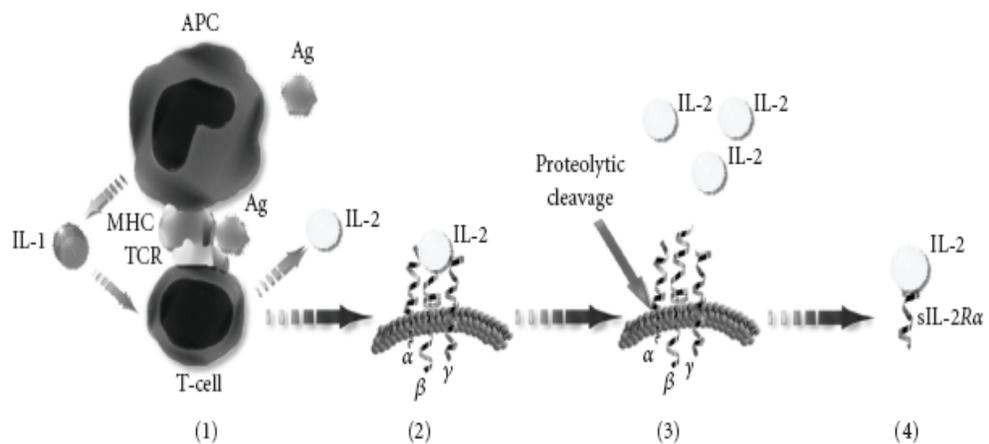


Figure 4 : Fonction immunosuppressive du sIL-2R (Witkowska, 2005)

1.6.2.4. Rôle biologique de l'IL-8

L'IL-8 est une chemokine sécrétée par les macrophages activés mais aussi par d'autres types cellulaires comme les lymphocytes T activés, les monocytes activés et les cellules épithéliales. Elle est aussi produite et stockée par les cellules endothéliales (Oloff et al., 1998 ; Utgaard et al., 1998). La fonction de l'IL-8 est

l'induction de la chimiotaxie de ses cellules cibles (par exemple, les granulocytes neutrophiles). Comme le montre le schéma ci-contre (Figure 5), dans les minutes qui suivent un dommage, les polymorphonucléaires neutrophiles circulants, sous l'influence de l'IL-8, interagissent avec l'endothélium vasculaire sur le site de l'inflammation et commencent leur migration vers les vaisseaux sanguins.

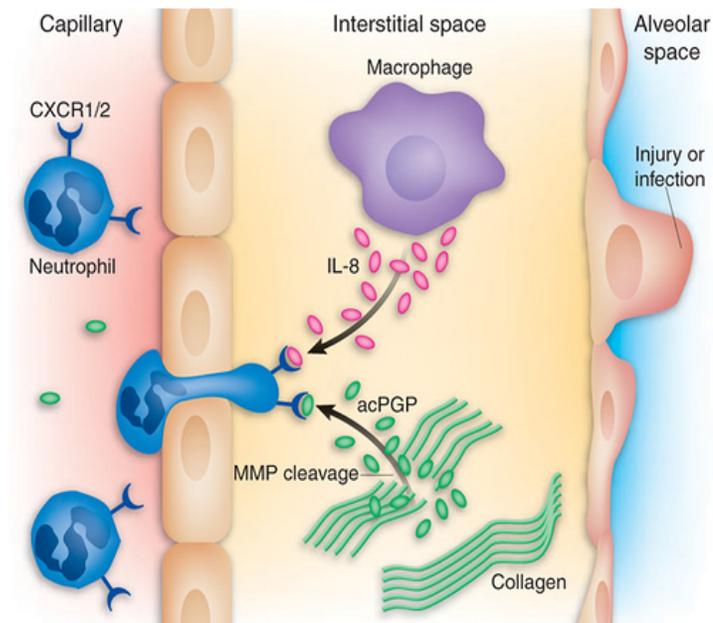


Figure 5 : Recrutement des neutrophiles par l'IL-8 (Henson et Vandivier, 2006)

L'IL-8 peut être sécrétée par n'importe quelles cellules possédant le Toll-like receptors, lesquels sont des récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire innée. La fonction principale de l'IL-8 est de recruter les neutrophiles aux sites d'inflammation et la phagocytose des antigènes qui induisent le pattern des Toll-Like receptors. Les chemokines sont impliquées dans les maladies comme les maladies auto-immunes, les infections virales ou bactériennes et les cancers (Proost et al., 1996). Quelques études ont démontré que les niveaux circulants d'IL-8 pourraient être augmentés dans certaines maladies auto-immunes. Par exemple,

Siddiqi et collaborateurs (1999), ont montré que les patients ayant la thyrotoxicose avaient un taux élevé d'IL-8 par rapport aux volontaires sains. Une autre étude a montré que les taux d'IL-8 circulants sont augmentés chez les patients souffrant de pelade (Kuwano et al., 2007).

1.6.2.5. Rôle biologique de l'IL-17

Tout récemment, il a été démontré que l'IL-17 est produite principalement par une nouvelle population de cellules T nommée Th 17. Ces cellules nécessitent la présence à la fois d'IL-6 et de TGF- β 1 pour leur différenciation et d'IL-23 pour leur prolifération (Tato et al., 2006). La figure ci-contre (Figure 6) montre les différentes sous population de lymphocyte T et leurs fonctions.

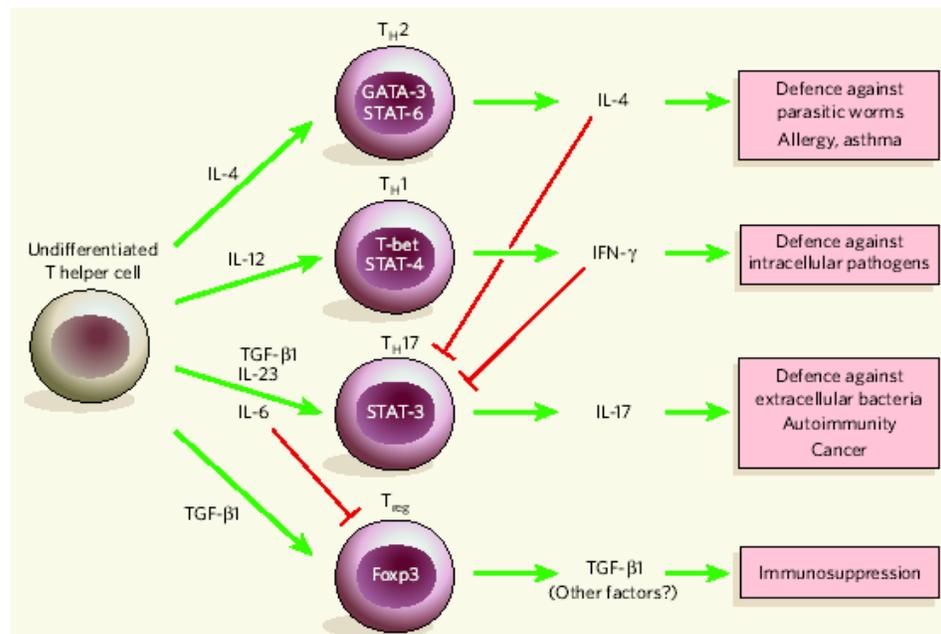


Figure 6 : Différentes sous populations de lymphocyte T et leurs fonctions (Tato, 2006)

La sous population de lymphocyte Th17 est impliquée dans l'exacerbation des pathologies auto-immunes (Langrish et al., 2005; Zhang et al., 2003; Chabaud et al., 1999). L'IL-17 évoque largement l'inflammation en induisant la production des chemokines, des facteurs de stimulation des granulocytes et des macrophages (GMSF) (Park et al., 2005). Plusieurs données ont montré le rôle prédominant de cette cytokine dans les maladies auto-immunes. Les études de Hellings et collaborateurs ont montré une corrélation positive entre les taux élevés d'IL-17 et l'intensité de l'allergie. Une augmentation de cette cytokine a été aussi observée chez des souris infectées par le *Bacteroides fragilis* (Chung et al., 2003), dans l'arthrite rhumatoïde (Ziolkowska et al., 2000), dans la sclérose en plaques (Matusevicius et al., 1999) et dans le psoriasis (Teunissen et al., 1998). À notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué les taux circulants d'IL-17 chez des patients schizophrènes.

1.6.3. Les anti-viraux dans le traitement de la schizophrénie

Certaines données suggèrent un rôle des infections virales dans l'étiologie de la schizophrénie (Brown., 2006). Ceci a emmené les chercheurs à vérifier si les traitements anti-viraux en combinaison avec les antipsychotiques pouvaient entraîner une amélioration des symptômes de la schizophrénie. Les études de Dickerson et collaborateurs (2003) ont montré que, parmi soixante-cinq patients schizophrènes sous médications avec des antipsychotiques et traités avec le valacyclovir (valtrex) durant seize semaines, vingt-cinq patients qui sont séropositifs au cytomégalovirus (CMV) ont montré une amélioration des symptômes psychiatriques. Le valacyclovir est connu pour ses propriétés suppressives de la synthèse de l'ADN et donc de la réplication virale de plusieurs membres de la famille du virus de l'herpes incluant le

cytomégalovirus. Par contre les patients schizophrènes séropositifs à d'autres virus n'ont pas montré une amélioration des symptômes de la schizophrénie.

L'infection au CMV entraîne une augmentation de l'expression de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), une enzyme importante dans la synthèse de plusieurs médiateurs inflammatoires lipidiques de la famille des prostanoïdes, telles que les prostaglandines. Les études de Zhu et collaborateurs (2002) ont montré qu'en inhibant COX-2, la réplication de CMV est bloquée. Ceci suggère que l'efficacité des anti-viraux dans la schizophrénie repose au moins en partie sur l'inhibition de l'inflammation. Une étude plus directe utilisant la célécoxib (célébrex), un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), a montré une amélioration des symptômes psychiatriques des schizophrènes ayant reçu conjointement la rispéridone et le célécoxib (Mueller et al., 2002).

1.7. Relation entre la toxicomanie et le système immunitaire

Tout comme il a été observé chez les schizophrènes, les toxicomanes montrent une altération des paramètres immuns, bien qu'on dispose encore de peu d'informations à ce sujet. Le groupe de Gonzalez-Quintela et collaborateurs (1999; 2000) et celui de Nicolaou et collaborateurs (2004) ont trouvé des concentrations élevées d'IL-6 chez les patients alcooliques chroniques. De même, les travaux de Latvala et al (2005) ont démontré que les concentrations d'IL-6 sont augmentées chez les alcooliques et qu'il y a une corrélation significative entre la consommation d'alcool et les niveaux d'IL-6. Contrairement à l'alcool, la cocaïne et le cannabis (marijuana) diminuent la production d'IL-6. En effet, les études de Halpern et collaborateurs (2003) ont montré que la production d'IL-6 était remarquablement diminuée dans le sérum des cocaïnomanes. On sait que la cocaïne stimule l'axe

hypothalamo-adréno-pituitaire. Donc, la suppression de la production d'IL-6 pourrait être une conséquence de la libération des corticostéroïdes. Lorsque les macrophages alvéolaires de cocaïnomanes ou de fumeurs de marijuana sont stimulés in vitro avec le lipopolysaccharide bactérien (LPS), ils produisent moins d'IL-6 que les macrophages alvéolaires des témoins (Baldwin et al. 1997).

En ce concerne l'IL-1RA, une seule étude jusqu'à maintenant a montré que, les analogues synthétiques du principe active du cannabis (Δ -THC) peuvent augmenter les taux d'IL-1RA par les neurones ou les cellules gliales en culture et en présence du lipopolysaccharide bactérien LPS (Molina-Holgado et al., 2003).

Des concentrations élevées du sIL-2R ont été trouvées chez les patients alcooliques (Sopeña et al., 1998). Par contre les études de Chen et collaborateurs (1991) ont montré que les lymphocytes issus du sang périphérique des personnes qui abusent de la cocaïne produisent in vitro moins de sIL-2R. Ces deux études montrent que l'alcool et la cocaïne ont des effets opposés sur la production du sIL-2R.

Tout comme l'IL-6 et le sIL-2R, l'alcool peut augmenter les taux circulants d'IL-8. Gonzalez-Quintela et collaborateurs (2007) ont en effet trouvé une augmentation des taux circulants d'IL-8 chez des patients alcooliques. Les études de Mao et collaborateurs (1996) ont par contre montré que in vitro la cocaïne inhibe la production d'IL-8 induite par l'IL-2 dans les lymphocytes du sang périphérique humain. Les études de Mormina et collaborateurs (2006) ont montré également que caannabinoïdes in vitro peuvent également altérer la production d'IL-8.

En somme, toutes les substances d'abus n'ont pas les mêmes effets sur les cytokines inflammatoires. Parmi celles qui sont fréquemment consommées par les schizophrènes, l'alcool stimule, alors que la cocaïne et le cannabis diminuent la production d'IL-6, du sIL-2R et de l'IL-8. On ignore encore l'effet net de la

schizophrénie et de la toxicomanie sur les cytokines inflammatoires, et il est logique de penser que cet effet peut dépendre du type de substance d'abus. Notre étude est la toute première à explorer les désordres inflammatoires chez les patients qui ont un double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie. Cette étude permettra donc de mieux caractériser le statut immunitaire et inflammatoire chez ce groupe de patients, ce qui peut avoir un impact à plus long terme, à la fois sur le plan diagnostique et sur le plan thérapeutique en identifiant de nouveaux marqueurs biologiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

1.8. Justification du projet

Nous avons montré récemment à l'aide d'une méta-analyse, l'existence d'un syndrome inflammatoire dans la schizophrénie. Ce syndrome inflammatoire est illustré par une augmentation des taux circulants d'IL-6, IL-1RA et sIL-2R (Potvin et al., 2008a). La schizophrénie présente une comorbidité fréquente avec la toxicomanie où environ 50% des schizophrènes sont toxicomanes ou le seront au cours de leur vie (Regier et al., 1990). Des études suggèrent que la consommation de drogues chez les schizophrènes permet de soulager leurs états anxio-dépressifs (Addington et Duchak, 1997). De plus, de nombreux travaux ont rapporté une altération des cytokines inflammatoires chez les toxicomanes (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000 ; Nicolaou et al., 2004 ; Latvala et al., 2005 ; Halpern et al., 2003). Le sens du dérèglement dépend de la substance consommée et les patients avec le double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie abusent généralement de plus d'une substance. Sachant que la plupart des études sur les cytokines inflammatoires portent sur les schizophrènes sans histoire de toxicomanie, nous avons voulu savoir ce qu'il en est chez les patients qui ont le double diagnostic de schizophrénie et de

toxicomanie. Nous avons pris avantage d'une étude clinique en cours évaluant l'efficacité clinique d'un antipsychotique, la quétiapine, sur les symptômes de la schizophrénie et l'abus de substances, pour explorer la modulation des concentrations plasmatiques des cytokines inflammatoires chez ce groupe de patients.

En plus des cytokines IL-6, IL-1RA et sIL-2R qui sont augmentées en périphérie chez les schizophrènes, nous avons ajouté l'IL-8 et l'IL-17. Le choix de l'IL-8 est justifié par les travaux antérieurs qui, bien qu'en nombre limité, ont montré de façon concordante que cette cytokine était augmentée chez les schizophrènes. Le choix de l'IL-17 est motivé par le fait que cette cytokine joue un rôle pathologique dans l'arthrite rhumatoïde qui est la seule maladie autoimmune associée négativement à la schizophrénie. Cette cytokine peut servir de contrôle négatif par rapport aux autres cytokines inflammatoires dont les concentrations plasmatiques sont augmentées chez les schizophrènes. Nos travaux sont donc présentés dans deux manuscrits distincts, le premier regroupant les données sur IL-6, IL-1RA, sIL-2R et IL-17, et le second sur IL-8. Les cytokines IL-6, IL-1RA et sIL-2R sont regroupées ensemble parce que notre méta-analyse antérieure montre clairement que ces cytokines sont augmentées en schizophrénie (Potvin et al., 2008a). Les données sur l'IL-8 sont présentées séparément dans l'article 2 parce que les données disponibles dans la littérature chez les patients schizophrènes sont encore en nombre limité, comme indiqué ci-haut.

Le choix de la quétiapine est motivé par plusieurs études et par différentes observations. En raison de leur activité anti-dopaminergique, les antipsychotiques typiques ont à maintes reprises montré une diminution de l'auto-administration de cocaïne chez les rongeurs (Wise et al., 1987; Soka et al., 2000b). Toutefois les

données cliniques disponibles suggèrent que les antipsychotiques typiques manquent d'efficacité sur l'abus de substance chez les patients schizophrènes (Brady et al., 1990). Quelques études cliniques aussi bien rétrospectives qu'ouvertes suggèrent que la clozapine (un antipsychotique atypique) diminue l'abus de substances chez les patients schizophrènes (Drake et al., 2000 ; Green et al., 2002). Cependant les patients qui sont sous la clozapine développent une agranulocytose, ce qui limite son utilisation. La quétiapine partage avec la clozapine plusieurs propriétés pharmacologiques à savoir: - la dissociation rapide avec les récepteurs D_2 , - l'affinité $5HT_{2A}/D_2$ est similaire, - ils sont tous deux agonistes partiels des récepteurs $5HT_{1A}$ (Meltzer et al., 2003 ; Cheer et al., 2004). De plus, une étude utilisant la quétiapine a montré une diminution de prise de cocaïne par des patients bipolaires (Brown et al., 2002). Le même groupe a montré que des patients souffrant de troubles psychiatriques et initialement sous antipsychotiques typiques puis par la suite sous la quétiapine montraient une amélioration dans l'abus de substances (Brown et al., 2003). En choisissant d'évaluer les changements des concentrations plasmatiques de cytokines inflammatoires chez les patients schizophrènes avec une comobordité de toxicomanie qui reçoivent un seul antipsychotique –la quétiapine, nous minimisons les variations sur les cytokines inflammatoires reliées à différents antipsychotiques. De plus, nous serons en mesure d'évaluer les corrélations potentielles entre l'efficacité clinique de la quétiapine et les variations des cytokines plasmatiques.

1.9. But

La schizophrénie et la toxicomanie partagent certains mécanismes pathophysiologiques parmi lesquels les cytokines inflammatoires jouent un rôle important. Ces deux pathologies sont associées à des altérations de la réponse

inflammatoire, mais on ignore encore le sens précis du désordre inflammatoire chez les patients double diagnostic souffrant à la fois de schizophrénie et de toxicomanie. De plus, les effets des substances d'abus sur les cytokines inflammatoires diffèrent en fonction du type de substances, et ils sont parfois diamétralement opposés. Par conséquent, le but de ce travail exploratoire est d'évaluer chez les patients double diagnostic les concentrations plasmatiques des cytokines inflammatoires qui sont augmentées chez les schizophrènes : IL-6, IL-1RA, sIL-2R et IL-8, et de comparer les résultats chez les double diagnostic à ceux publiés chez les schizophrènes sans abus de substances.

1.10. Objectifs spécifiques

- 1) Mesurer les concentrations plasmatiques des cinq cytokines inflammatoires IL-6, IL-1RA, sIL-2R, IL-8 et IL-17 chez les schizophrènes et toxicomanes avant, pendant et après traitement avec la quétiapine.

- 2) Faire des études de corrélations entre les taux de cytokines et les variables cliniques.

CHAPITRE 2

Article 1

Contribution de l'étudiant

Dans cet article j'ai contribué à l'élaboration des hypothèses de recherche. J'ai effectué les dosages de l'IL-17 et du sIL-2R par ELISA ainsi que l'analyse des résultats. J'ai contribué aussi au recrutement de certains volontaires sains. J'ai participé activement dans la rédaction de l'article incluant la revue bibliographique.

L'article 1 sera soumis à *Molecular Psychiatry*

Elevated plasma concentrations of interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and soluble interleukin-2 receptor, but not interleukin-17 in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders

Ramatoulaye Bah^a, Raouf Igué^b, Stéphane Potvin^c, Alain Gendron^d, Emmanuel Stip^c and Edouard Kouassi^{a,*}

^a *Department of Medicine, University of Montreal, and Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada;*

^b *Department of Pharmacology, University of Montreal, and Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada;*

^c *Department of Psychiatry, University of Montreal, and Fernand-Seguin Research Center, Louis-H Lafontaine Hospital, Montreal, QC, Canada*

^d *AstraZenecal Pharmaceuticals, Mississauga, ON, Canada*

Corresponding author: Edouard Kouassi, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, 5415 boulevard l'Assomption, Montreal, QC, H1T 2M4, Canada. Tel.: (514) 252-3400 poste 3347 Fax: (514) 252-3569.

Abstract

Schizophrenia is frequently associated with comorbid substance use disorders (SUD) and with various immune alterations. Using meta-analysis, we have shown previously establishment of an inflammatory syndrome in schizophrenia patients without SUD, as illustrated by elevated circulating levels of interleukin-6 (IL-6) interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) and soluble interleukine-2 receptor (sIL-2R). The goal of the present study was to investigate whether similar systemic inflammation occurs in schizophrenia patients with SUD focusing on plasma levels of IL-6, IL-1RA, sIL-2R and IL-17. IL-17 was chosen because it plays a pathogenic role in rheumatoid arthritis, which is negatively associated with schizophrenia. Patients (n=29) were recruited at baseline, and they were switched from their current antipsychotics to quetiapine therapy in a 12-week open-label trial. A total of 24 patients completed the trial. The substances of abuse or dependence included cannabis (n=18), alcohol (n=13), cocaine (n=7), amphetamine (n=1), hallucinogens (n=1) and phencyclidine (n=1). Controls (n=28) consisted of healthy volunteers without history of schizophrenia or SUD. Plasma levels of IL-6, IL-1RA, sIL-2R and IL-17 were measured by sensitive ELISA. The results show elevated IL-6, IL-1RA and sIL-2R plasma levels in dual diagnosis patients at baseline compared to normal controls, whereas IL-17 levels were not affected. The cytokine levels did not change significantly during quetiapine therapy except sIL-2R which increased further after 6- and 12-week of treatment. Interestingly, the increases in plasma IL-1RA observed in schizophrenia patients with SUD were more pronounced than those reported previously in schizophrenia without SUD (6-fold versus 2-fold increases). In addition IL-6 was positively correlated with alcohol and with depressive symptoms, IL-1RA was positively correlated with cognitive deficits, while sIL-2R was positively

correlated with cannabis consumption. These results suggest that: 1) The increases of IL-6 and IL-1RA are intrinsic to schizophrenia, while those of sIL-2R is associated with antipsychotic drugs; 2) The potential contribution of some substances of abuse in increased plasma levels of IL-1RA; 3) IL-6 and IL-1RA play distinct roles in clinical variables in schizophrenia with comorbid SUD.

Keywords: Schizophrenia; Substance use disorder; Inflammation; Interleukin-6; Interleukin-1 receptor antagonist; Soluble interleukine-2 receptor; Interleukin-17; Quetiapine

1. Introduction

Using meta-analysis, we have shown previously establishment of an inflammatory syndrome in schizophrenia patients, as illustrated by elevated circulating levels of interleukin-6 (IL-6) interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) (Potvin et al., 2008a). In most of the previous immunological studies, patients with a dual diagnosis of schizophrenia and substance use disorders (SUD) were systematically excluded. The lifetime prevalence of comorbid SUD in schizophrenia is close to 50% (Regier et al., 1990). It is associated with a poor outcome and challenging treatment issues (Green, 2006). Some of the primary substances of misuse (e.g., alcohol) may have pro-inflammatory effects by increasing endogenous IL-6 and sIL-2R levels (Sopeña et al., 1998; Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000; Latvala et al., 2005; Nicolaou et al., 2004), while others (e.g., cannabis and cocaine) may have the opposite effects (Baldwin et al., 1997; Halpern et al., 2003). It is still unknown whether the inflammatory syndrome described in schizophrenia patients without SUD is present or absent in those with SUD. Schizophrenia is positively associated with several autoimmune diseases including intestinal malabsorption, acquired haemolytic anaemia, thyrotoxicosis, intestinal cystitis, myositis, chronic active hepatitis, rheumatic polymyalgia, Sjögren Syndrome and alopecia areata (Eaton et al., 2006). Conversely, schizophrenia is negatively associated with rheumatoid arthritis, another autoimmune disease (Eaton et al., 1992; Mors et al., 1999; Oken et al., 1999). IL-17 is an inflammatory cytokine produced by the Th17 lymphocyte subset, and it plays a pathogenic role in rheumatoid arthritis.

It is still unknown whether the inflammatory syndrome described in schizophrenia patients without SUD is present or absent in those with SUD.

Therefore, we took advantage of an open-label trial of the efficacy of the antipsychotic drug quetiapine on psychiatric symptoms and SUD (Potvin et al., 2006), to investigate whether plasma concentrations of IL-6, IL-1RA, sIL-2R and IL-17 are altered in schizophrenia patients with comorbid SUD.

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

Patients were diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder and a comorbid SUD (abuse or dependence) (last 3 months), using the Structured Clinical Interview for DSM-IV. All patients signed a detailed informed consent form. The study was approved by the local scientific and ethics committee.

The criteria used for subject selection were described elsewhere (Potvin et al., 2006). Briefly, exclusion criteria were the following: (i) patients already on quetiapine or clozapine; (ii) patients hospitalized or acutely ill; (iii) patients in need of an inpatient addiction treatment program; (iv) total score lower than 65 on the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987); (v) pregnancy; (vi) female subjects of childbearing potential without adequate contraception; (vii) abnormal liver function (hepatic enzymes more than 3 times the upper normal limits); (viii) any clinically meaningful unstable renal, hepatic, cardiovascular, respiratory, cerebrovascular disease or other serious, progressive physical disease; and (ix) patients with evidence of infection or inflammatory diseases.

Thirty-three dual diagnosis outpatients were screened two weeks prior to the baseline. Four patients did not meet our inclusion criteria. At baseline, 29 patients were thus switched to quetiapine for a 12-week open-label trial. Five patients were drop-outs. The drop-outs were related to the following reasons: lost-to-follow-up (2 patients), dissociative experience (1 patient), heightened hostility (1 patient) and tachycardia (1 patient). Twenty-three patients completed the whole trial while one patient completed 9 weeks. The 29 patients assessed at baseline suffered from schizophrenia (n=16), schizoaffective disorder (n=11) or schizophreniform disorder (n=2). Mean duration of illness was 91.3 months \pm 97.4. Mean education level was

11.0 years \pm 2.1. Patients responded to one or more of the following SUD: cannabis (18 patients); alcohol (13 patients); cocaine (7 patients); amphetamine (1 patient); hallucinogens (1 patient) and phencyclidine (PCP) (1 patient). SUD diagnoses were complemented with drug urine screenings. Normal controls consisted of 28 healthy volunteers without any known history of schizophrenia or SUD. Patients and controls were similar in terms of age (patients: 30.2 \pm 10.1 years, mean \pm SD vs. controls: 28.2 \pm 6.3; $t=0.880$; $p=0.383$), sex (patients: 25M/4F vs. controls: 22M/6F; $\chi^2=0.574$; $p=0.449$). The body mass index (BMI) of patients was 13% higher than that of controls (patients: BMI = 26.0 \pm 5.2 vs. controls: BMI = 23.0 \pm 3.8), but the difference did not reach statistical significance ($F = 3.779$; $p=0.059$). Before being switched to quetiapine, study completers ($n=24$) were treated with one or more of the following antipsychotics: olanzapine (15 patients); risperidone (5 patients); ziprasidone (1 patient); haloperidol (3 patients) and other conventional antipsychotics (4 patients). Dosage of quetiapine (between 200 and 800 mg/once daily) and titration followed the guidelines specified in the Product Monograph. Compliance to quetiapine was assessed via pill count, complemented with information from the family, pharmacy and/or social worker. Mean prescribed dose of quetiapine (week 12) for trial completers ($n=24$) was 545.8 mg \pm 258.2, whereas the mean taken dose was 466.6 mg \pm 227.3 (pill count). Concomitant drugs were allowed.

2.2. Assessment of substance use disorder

To measure SUD in schizophrenia, a collection of instruments were administered on weeks 0 (baseline), 6 and 12 (end-point). Quantities of PAS used in the last week were also registered, using the TimeLine Follow-Back (TLFB) procedure (Sobell and Sobell, 1992). Quantities used were noted for all PAS, not

only the patient's drug of choice. Amount spent on PAS was calculated based on the value market in Quebec province (Canada). Days of consumption (last week) were also registered. Apart from cravings and PAS use, SUD severity was measured with the Alcohol Use and the Drug Use Scales (AUS & DUS) on baseline and end-point (applied for the last 3 months) (Drake et al., 1990). The AUS and DUS are 5-point scales based on DSM criteria for severity of disorder: 1= abstinence; 2= use without impairment; 3= abuse; 4= dependence; and 5= severe dependence. SUD severity (all PAS) was also evaluated with an adapted 8-item scale, based on DSM-IV criteria of substance dependence. A trained student and a trained nurse scored [from 0 (no problem) to 5 (severe problem)] the patient's SUD severity on the following items: (i) loss of control; (ii) time spent on PAS; (iii) impact of SUD on social life; (iv) impact of SUD on daily occupations; (v) physical impact of SUD; (vi) psychiatric impact of SUD; (vii) impact of SUD on compliance; and (viii) ability to enjoy pleasures other than substance use. The psychiatric and depressive symptoms of schizophrenia were evaluated, respectively with the PANSS and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1992), on weeks 0, 6 and 12, by psychiatrists and a trained doctoral student.

2.3. Assessment of cognition

Cognition was assessed using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Elliot et al., 1998), a series of computerised tasks. The tests were run on computers with touch-sensitive colour monitors. Patients first completed a « motor screening task » (MOT), an index of psychomotor speed. Then, patients completed the “spatial working memory” (SWM) task and the « paired

associates learning » (PAL), which measures visuospatial explicit memory (for further details, see Potvin et al., 2006).

2.4. Assessment of cytokines

Blood samples were withdrawn between 13:00 and 16:00 pm. They were centrifuged within an hour, and plasma samples were collected and stored at -80°C until analysis. Plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA were measured by sensitive sandwich ELISA (R&D Systems), sIL-2R was measured by sensitive sandwich ELISA (Biosource) and IL-17 by sensitive sandwich ELISA (eBioscience). Briefly, this assay employs the quantitative sandwich enzyme immunoassay technique. A monoclonal antibody specific for a relevant cytokine has been pre-coated onto a microplate. Standards and samples are pipetted into the wells and any relevant cytokine present is bound by the immobilized antibody. After washing away any unbound substances, an enzyme-linked polyclonal antibody specific for this cytokine is added to the wells. Following a wash to remove any unbound antibody-enzyme reagent, a substrate solution is added to the wells and color develops in proportion to the amount of cytokine bound in the initial step. The color development is stopped and the intensity of the color is measured.

2.5. Statistical analyses

Comparisons in cytokine levels between the two groups were performed using an analysis of variance (ANOVA). Changes in time were measured using an ANOVA for repeated measures. Significance tests were two-tailed, and the α level for rejecting the null hypothesis was set at 0.05. Dichotomous data were analyzed with the Pearson chi-square test. Correlation analyses were conducted with the Pearson test. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 10.0.

3. Results and Discussion

At baseline, plasma concentrations of cytokines are higher in dual diagnosis patients compared to normal controls, for IL-6 [$F(1,55)= 5.889$; $p= 0.019$] and IL-1RA [$F(1,55)= 20.987$; $p= 0.0001$] and sIL-2R [$F(1,50)= 8.751$; $p= 0.005$] (Table 1). There were no significant changes in IL-17 [$F(1,55)= 1.715$; $p=0.196$] levels in dual diagnosis patients compared to normal controls (Table 1). The increases remained significant when BMI was considered as a covariate by ANCOVA analysis, with the following results: IL-6 ($F= 3.925$; $p= 0.029$), IL-1RA ($F= 6.814$; $p= 0.003$) and sIL-2R ($F=4.222$; $p= 0.024$).

There were no significant changes in plasma IL-6, IL-1RA and IL-17 concentrations after 6 or 12 weeks of quetiapine treatment, in comparison with baseline levels in dual diagnosis patients, while sIL-2R levels were significantly increased ($F=5.286$; $p=0.031$) (Table 2).

Table 3 shows the relationship (Pearson correlation) between plasma cytokines levels and psychiatric symptoms or SUD scores at baseline. The significant associations found were positive correlations between IL-6 and depressive symptoms ($r = 0.408$; $P = 0.028$), IL-6 and alcohol use ($r = 0.704$; $P = 0.0001$), between IL-1RA and cognitive dysfunction ($r = 0.455$; $P = 0.013$) and between sIL-2R and cannabis consumption ($r = 0.484$; $P = 0.008$).

This is the first study to examine inflammatory cytokine levels in the plasma of schizophrenia patients with comorbid SUD. The results show that IL-6, IL-1RA and sIL-2R are elevated in the patients in comparison with normal controls. This is in accordance with previous studies in schizophrenia without SUD (Sirota et al., 2005; Kowalski et al., 2000, Akiyama et al., 1999; Lin et al., 1998; Maes et al., 1997, 2000; Naudin et al., 1997), suggesting that the inflammatory syndrome is predominant in

different subgroups of schizophrenia patients, irrespective of their comorbidities. The molecular mechanisms underlying increases in plasma concentrations of inflammatory cytokines, and their clinical implications in schizophrenia with or without SUD are still unknown. Alcohol abuse may contribute, at least partly, to elevated plasma IL-6, but not to elevated IL-1RA, as shown here in dual diagnosis patients. Since the adipose tissue is a major source of inflammatory cytokines including IL-6 (Bastard et al., 2000) and IL-1RA (Meier et al., 2002), which increase in human obesity, one may consider the possibility that the elevated plasma concentrations of these cytokines could be due to weight gain that develops in schizophrenia. However, there was no significant difference between BMI values of dual diagnosis patients and normal controls in this study. Furthermore, when BMI was considered as a covariate in the statistical analyses, plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA remained significantly greater in dual diagnosis patients, relative to normal controls.

Findings from other psychiatric diseases including major depression, suggest that the inflammatory syndrome observed in these diseases are related to inadequate coping with stress, due to defective glucocorticoid-mediated feedback inhibition of immune activation (Pace et al., 2006), and/or exaggerated sympathetic nervous system-mediated activation of immune responses (Bierhaus et al., 2003). Stress is known to trigger psychotic relapses in schizophrenia (Corcoran et al., 2003). Whether stress-related immunological disturbances are responsible for increased inflammatory cytokines in schizophrenia remained to be elucidated.

IL-17 was not affected in schizophrenia patients with SUD compared to controls. The lack of increases in IL-17 is consistent with the fact that this cytokine

may play a pathogenic role in rheumatoid arthritis, which is negatively associated with schizophrenia (Eaton et al., 1992; Mors et al., 1999; Oken et al., 1999).

Interestingly, the increases in plasma IL-1RA observed in schizophrenia patients with SUD (6-fold) were more pronounced than those reported previously in schizophrenia without SUD (2-fold). This suggests a potential contribution of some substances of abuse in the increase of IL-1RA level. Our patients abuse mainly cannabis and this drug is known to have anti-inflammatory effects. Cannabis in vivo effects is mediated by the cannabinoid receptors CB1 and CB2, which have anti-inflammatory roles. Cannabinoid agonists can elevate IL-1RA levels in neurons and glia cells (Molina-Holgado et al., 2003). Furthermore, anandamide, one of the endogenous cannabinoids can increase IL-1RA levels in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS (data not shown). Additional studies are required to evaluate the exact role of substances of abuse in the increased IL-1RA levels in schizophrenia patients with comorbid SUD.

Our study shows that IL-6 was positively correlated with depressive symptoms in the dual diagnosis patients, consistent with observations in other studies in non-schizophrenia patients with major depression (Pace et al., 2006). IL-1RA, but not IL-6 was positively correlated with cognitive deficits in the dual diagnosis patients, suggesting that the behavioral changes in this subgroup of schizophrenia are distinctly regulated by IL-6 and IL-1RA.

We also found in this study that circulating sIL-2R levels was positively correlated with cannabis use. The sIL-2R is shed from the membrane surface of activated immune cells and can inhibit the biological activity of IL-2, an important T-cell growth factor, by preventing its binding to membrane-anchored receptors. Therefore, sIL-2R is viewed as a marker of immune activation. To date, there is no

evidence linking cannabis consumption to sIL-2R production. However, several studies have shown the immunosuppressive role of cannabis in both in vivo and in vitro models (Klein et al., 1998a; Klein et al., 1998b; Cabral GA and Staab A, 2005). Concomitantly to the improvement of psychiatric symptoms and SUD severity, IL-6 and IL-1RA levels did not change, while sIL-2R levels increase during quetiapine treatment.

The increase in sIL-2R during quetiapine treatment is consistent with previous studies which show that increased sIL-2R levels are directly related to antipsychotic medication and not to the disease per se (Ganguli et al., 1989; Rapaport et al., 1989 & 1994; Barack et al., 1995; Baker et al., 1996; Maes et al., 1996; Naudin et al., O'Donnell et al., 1996; 1997; Haack et al., 1999). This observation suggests that sIL-2R levels measured at baseline are due to the patient previous medications (see Materials and Methods). These results suggest that quetiapine and other antipsychotics mainly the atypical antipsychotics have a specific immunomodulatory effects on circulating sIL-2R levels. Patients were all medicated with various antipsychotics before switching to quetiapine. It is likely that quetiapine does not affect the immunological effects of the previous antipsychotics. Alternatively, the 12-week duration of quetiapine treatment is not sufficient to influence circulating levels of IL-6 and IL-1RA. Further studies are required to address these issues.

In conclusion, the results of this study suggest that the increase in sIL-2R levels is directly related to medication, while those of IL-6 and IL-1RA are common to schizophrenia patients with or without SUD, and these cytokines may play distinct roles in the pathophysiology of schizophrenia.

Acknowledgments

The study was supported by a grant from AstraZeneca Pharmaceuticals. ES is holder of the Eli Lilly Chair on Schizophrenia for the University of Montreal. SP is holder of a doctoral scholarship from CIHR. This report is dedicated to our late collaborator Dr. Jean-Yves Roy, MD, a pioneer psychiatrist in Quebec, Canada.

References

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., Joyce, J., 1992. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 6 (3) 201-208.
- Akiyama, K., 1999. Serum levels of soluble IL-2 receptor α , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr. Res.* 37 (1) 97-106.
- Baker I, Masserano J, Wyatt RJ (1996): Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1996 20: 199-203.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. 1997. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med.* 156 (5) 1606-13.
- Barak V, Barak Y, Levine J, Nisman B, Roisman I (1995): Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 6: 61-69.
- Bastard, J-P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M., Vidal H, Hainque B., 2000. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 85 (9) 3338-3342.
- Bierhaus, A., Wolf, J., Andrassy, M., Rohleder, N., Humpert, P.M., Petrov, D., Ferstl, R., von Eynatten, M., Wendt, T., Rudofsky, G., Joswig, M., Morcos, M., Schwaninger, M., McEwen, B., Kirschbaum, C., Nawroth, P.P., 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (4) 1920-1925.

- Cabral GA, Staab A. 2005. Effects on the immune system. In: R Pertwee (ed) Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag, Heidelberg, pp 385-423.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., Malaspina, D., 2003. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull.* 29 (4) 671-692.
- Drake, R.E., Osher, F.C., Noordsy, D.L., Hurlbut, S.C., Teague, G.B., Beaudett, M.S. 1990. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 16 (1) 57-67.
- Eaton, W.W., Hayward, C. And Ram, R. 1992. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: A review, *Schizophr Res* 6 181-192.
- Elliott, R., McKenna, P.J., Robbins, T.W., Sahakian, B.I. 1998 Specific neuropsychological deficits in schizophrenic patients with preserved intellectual function. *Cogn. Neuropsychiatry.* 3 (1) 45-69.
- Ganguli R, Rabin BS (1989): Increased serum interleukin 2 receptor concentration in schizophrenic and brain-damaged subjects. *Arch Gen Psychiatry* 46: 292.
- Gonzalez-Quintela, A., Vidal, C., Lojo, S., Perez, L. F., Otero-Anton, E., Gude, F., Barrio, E 1999. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83 (1) 61-67.
- Gonzalez-Quintela, A., Dominguez-Santalla, M.J., Perez, L.F., Vidal, C., Lojo, S., Barrio, E 2000. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine.* 12 (9) 1437-1440.
- Gonzalez-Quintela A, Campos J, Gude F, Perez LF, Tomé S. 2007. Serum concentrations of interleukin-8 in relation to different levels of alcohol consumption. *Cytokine.* 38(1):54-60.

- Green, A.I., 2006. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J. Clin. Psychiatry*. 67 (Suppl 7) 31-35.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A et al (1999): Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 33: 407-418.
- Halpern JH, Sholar MB, Glowacki J, Mello NK, Mendelson JH, Siegel AJ. 2003. Diminished interleukin-6 response to proinflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 88 (3) 1188-1193.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987 The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 13 (2) 261-276.
- Klein, T.W., Newton, C. and Friedman, H., 1998a. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol. Today* 19, pp. 373–381.
- Klein, T.W., Newton, C. and Friedman, H., 1998b. Cannabinoid receptors and the cytokine network. *Adv. Exp. Med. Biol*. 437, pp. 215–222.
- Kowalski J, Blada P, Kucia K, Lawniczek T, Madej A, Belowski D, Herman ZS. 2000. In-vitro immunomodulatory effects of haloperidol and perazine in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 1(4):190-6.
- Latvala, J., Hietala, J., Koivisto, H., Jarvi, K., Anttila, P., Niemela, O., 2005. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 100 (6) 1303-1310.
- Lin, A., Kenis, G., Bignotti, S., Tura, G.-J.B., De Jong, R., Bosmans, E., Pioli, R., Altamura, C., Scharpe, S., Maes, M., 1998. The inflammatory response

system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr. Res.* 32 (1) 9-15.

Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E, Meltzer HY, De Ley M et al (1996): Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 21: 39-50.

Maes, M., Bosmans, E., Kenis, G., De Jong, R., Smith, R.S., Meltzer, H.Y., 1997. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 26 (2-3) 221-225.

Maes, M., Bocchio Chiavetto, L., Bignotti, S., Tura, G.-j. B., Pioli, R., Boin, F., Kenis, G., Bosmans, E., De Jongh, R., Lin, A., Racagni, G., Altamura, C.A., 2000. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10 (2) 119-124.

Meier, A.C., Bobbioni, E., Gabay, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Golay, A., Dayer, J.-M. 2002. IL-1 Receptor antagonist levels are increased in human obesity: A possible link to the resistance to leptin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (3) 1184-1188.

Mors, O., Mortensen, P.B., and Ewald, H. 1999. A population-based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophr Res* 40 67-74

Naudin, J., Capo, C., Giusano, B., Mege, J.L., Azorin, J.M., 1997. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 26 (2-3) 227-233.

- Naudin, J., Mège, J.L., Azorin, J.M., Dassa, D., 1996. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 20 (3) 269-273.
- Nicolaou, C., Chatzipanagiotou, S., Tzivos, D., Tzavellas, E.O., Boufidou, F., Liappas, I.A., 2004. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol.* 32 (3) 243-247.
- O'Donnell MC, Catts SV, Ward PB, Liebert B, Lloyd A, Wakefield D et al (1996): Increased production of interleukin-2 (IL-2) but not soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in unmedicated patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 65: 171-178.
- Oken, R.J., and Schulzer, M., At issue: Schizophrenia and rheumatoid arthritis: The negative association revisited. 1999. *Schizophr Bull* 25 625-638.
- Pace, T.W., Mletzko, T.C., Alagbe, O., Musselman, D.L., Nemeroff, C.B., Miller, A.H., Heim, C.M.2006. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 163 (9) 1630-1633.
- Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Mancini-Marië, A., Élie, R., Roy, M-A., Demers, M-F., Roy, M-C., Bouchard, R-H., Gendron, A., 2006. Quetiapine in patients with schizophrenia-spectrum and comorbid substance use disorder: an open-label trial. *Current Med. Res. Opin.* 22 (7) 1277-1285.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. 2008. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 63(8):801-8.
- Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Nelson DL, Paul SM (1989): Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46: 291- 292.

- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 264 (19) 2511-2518.
- Rapaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DL et al (1994): Increased serum soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 35: 767-771.
- Sirota P, Meiman M, Herschko R, Bessler H. 2005. Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 134(2):151-9.
- Sobell, L.C., Sobell, M.B. 1992. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption; in: Littren RZ, Allen JP, editors. *Measuring alcohol consumptions: psychosocial and biochemical methods*. Towota: Humana Press. 41-72.
- Sopeña B, Fernández-Rodríguez CM, Martínez Vázquez C, Méndez MX, de la Fuente J, Freire M, Arnillas E, Outon A. 1998. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in alcoholic patients. *An Med Interna*. 15(4):189-93.
- Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H (1996): Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246: 279-284. Wilke *et al.* (1996)

Table 1

Baseline plasma concentrations of IL-6, IL-1RA, sIL-2R and IL-17 in schizophrenia patients with comorbid SUD, relative to normal controls

Plasma cytokines	Patients at baseline (n=29)	Normal controls (n=28)	Statistics (ANOVA)
IL-6 (pg/ml)	1.278 ± 1.117	0.729 ± 0.438	F= 5.889 (p= 0.019)
IL-1RA (pg/ml)	376 ± 366	59 ± 26	F= 20.987 (p= 0.0001)
sIL-2R (pg/ml)	125.578 ± 105.952	53.319 ± 49.48	F= 8.751(p= 0.005)
IL-17 (pg/ml)	5.556 ± 3.587	7.273 ± 5.063	F= 2.192 (p= 0.144)

SUD=substance use disorder

Values of cytokine concentrations are mean ± standard deviation.

Table 2

Changes of plasma IL-6 and IL-1RA in schizophrenia patients with comorbid SUD during treatment with quetiapine (n=24)

Cytokines	Week 0 (Baseline)		Week 6		Week 12		ANOVA	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F	p-value
IL-6 (pg/ml)	1.362	1.187	1.689	1.597	1.197	1.027	1.927	0.157
IL-1RA (pg/ml)	398	399	320	385	393	385	0.520	0.598
sIL-2R (pg/ml)	132.5	114.06	171.61	83.877	193.08	118.77	5.286	0.031
IL-17 (pg/ml)	5.556	3.587	8.549	7.827	7.576	4.636	1.759	0.179

SUD=substance use disorder

SD=standard deviation

Table 3

Relationship between plasma cytokine concentrations and variables of psychiatric symptoms or substance use disorder in schizophrenia patients with comorbid SUD at baseline (n=29)

Cytokines	Variables	Pearson correlation, r coefficient	p-value
IL-6	PANSS positive	0.096	0.620
	PANSS negative	0.166	0.391
	PANSS general	0.276	0.147
	Depression	0.408	0.028*
	PAL	0.121	0.532
	Alcohol use	0.704	0.0001*
	Cannabis use	-0.316	0.095
IL-1 RA	PANSS positive	0.047	0.808
	PANSS negative	0.050	0.771
	PANSS general	0.197	0.307
	Depression	-0.044	0.820
	PAL	0.455	0.013*
	Alcohol use	0.104	0.591
	Cannabis use	-0.085	0.662
sIL-2R	PANSS positive	-0.223	0.244
	PANSS negative	-0.078	0.686
	PANSS general	-0.133	0.491
	Depression	-0.111	0.568
	PAL	0.001	0.994
	Alcohol use	-0.252	0.188
	Cannabis use	0.484	0.008*

*Significant correlations between cytokines and the indicated variables (p<0.05)

SUD=substance use disorder

PANSS=positive and negative syndrome scale

PAL=paired associates learning

CHAPITRE 3

Article 2

Contribution de l'étudiant

Dans cet article j'ai contribué à l'élaboration des hypothèses de recherche. J'ai effectué tous les dosages de l'IL-8 par ELISA ainsi que l'analyse des résultats. J'ai contribué aussi au recrutement de certains volontaires sains. J'ai participé activement dans la rédaction de l'article incluant la revue bibliographique.

L'article 2 sera soumis à *Schizophrenia Research*

High plasma IL-8 in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders

Raouf Igué^a, Ramatoulaye Bah^b, Stéphane Potvin^c, Alain Gendron^d, Emmanuel Stip^c and Edouard Kouassi^{a,*}

^a Department of Pharmacology, University of Montreal, and Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada;

^b Department of Medicine, University of Montreal, and Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada;

^c Department of Psychiatry, University of Montreal, and Fernand-Seguin Research Center, Louis-H Lafontaine Hospital, Montreal, QC, Canada

^d AstraZenecal Pharmaceuticals, Mississauga, ON, Canada

Corresponding author: Edouard Kouassi, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, 5415 boulevard l'Assomption, Montreal, QC, H1T 2M4, Canada. Tel.: (514) 252-3400 poste 3347 Fax: (514) 252-3569.

Abstract

Activation of the inflammatory response system and varied levels of cytokines in schizophrenia have been suggested by recent studies. Psychopharmacologic agents can differentially affect cytokine production, which suggests that therapeutic function of neuroleptics may involve immunomodulation. Schizophrenia is frequently associated with comorbid substance use disorder (SUD). The goal of the present study was to investigate plasma levels of IL-8 in schizophrenia patients with comorbid SUD. Patients (n=29) were recruited at baseline, and they were switched from their current antipsychotics to quetiapine therapy in a 12-week open-label trial. A total of 24 patients completed the trial. The substances of abuse or dependence included cannabis (n=18), alcohol (n=13), cocaine (n=7), amphetamine (n=1), hallucinogens (n=1) and phencyclidine (n=1). Controls (n=22) consisted of healthy volunteers without history of schizophrenia or SUD. Plasma cytokine levels were measured by sensitive ELISA. According to our results, plasma levels of IL-8 were elevated in dual diagnosis patients at baseline compared to normal controls. During the quetiapine treatment, plasma IL-8 levels did not change. Interestingly, IL-8 was positively correlated with alcohol and with depressive symptoms. The present study demonstrates that the inflammatory syndrome is predominant in different subgroups of schizophrenia patients, irrespective of their comorbidities and the therapeutic efficacy of quetiapine in the dual diagnosis is not associated with immunomodulatory effects on circulation levels of IL-8.

Keywords: Schizophrenia; Substance use disorder; Inflammation; IL-8; Quetiapine

Introduction

The precise etiology and pathophysiology of schizophrenia remain unknown. Cytokines known as chemical messengers between immune cells with numerous important functions in immune regulation have been one of the recent focal point of immunologic research in schizophrenia (Rothermundt et al., 2001; Kronfol et al., 2000; Muller et al., 1998). Several studies have provided a number of indications that schizophrenia may be accompanied by alterations in cytokines, cytokine receptors, and cytokine activity modifiers, suggesting suppression of some immune functions and activation of others (Kaminska et al., 2001; Kowalski et al., 2000; Rothermundt et al., 2000). For example, some studies have reported increased circulating levels of IL-8, sIL-2R, IL-6 and IL-1RA (Zhang et al., 2005; Sirota et al., 2005). In most of the previous immunological studies, patients with a dual diagnosis of schizophrenia and substance use disorders (SUD) were systematically excluded. The lifetime prevalence of comorbid SUD in schizophrenia is close to 50% (Regier et al., 1990). It is associated with a poor outcome and challenging treatment issues (Green, 2006). Some of the primary substances of misuse (e.g., alcohol) may have effects by increasing endogenous sIL-2R (Sopeña et al., 1998) and IL-8 (Gonzalez-Quintela et al., 2007) levels, while others (e.g., cannabis and cocaine) may have the opposite effects (Chen et al., 1991; Mao et al., 1996; Mormina et al., 2006;). It is still unknown whether the inflammatory syndrome described in schizophrenia patients without SUD is present or absent in those with SUD. Therefore, we took advantage of an open-label trial of the efficacy of the antipsychotic drug quetiapine on psychiatric symptoms and SUD (Potvin et al., 2006), to investigate whether plasma concentrations of IL-8 is altered in schizophrenia patients with comorbid SUD and the effects of quetiapine on the levels of this cytokine.

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

Patients were diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder and a comorbid SUD (abuse or dependence) (last 3 months), using the Structured Clinical Interview for DSM-IV. All patients signed a detailed informed consent form. The study was approved by the local scientific and ethics committee.

The criteria used for subject selection were described elsewhere (Potvin et al., 2006). Briefly, exclusion criteria were the following: (i) patients already on quetiapine or clozapine; (ii) patients hospitalized or acutely ill; (iii) patients in need of an inpatient addiction treatment program; (iv) total score lower than 65 on the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987); (v) pregnancy; (vi) female subjects of childbearing potential without adequate contraception; (vii) abnormal liver function (hepatic enzymes more than 3 times the upper normal limits); (viii) any clinically meaningful unstable renal, hepatic, cardiovascular, respiratory, cerebrovascular disease or other serious, progressive physical disease; and (ix) patients with evidence of infection or inflammatory diseases.

Thirty-three dual diagnosis outpatients were screened two weeks prior to the baseline. Four patients did not meet our inclusion criteria. At baseline, 29 patients were thus switched to quetiapine for a 12-week open-label trial. Five patients were drop-outs. The drop-outs were related to the following reasons: lost-to-follow-up (2 patients), dissociative experience (1 patient), heightened hostility (1 patient) and tachycardia (1 patient). Twenty-three patients completed the whole trial while one patient completed 9 weeks. The 29 patients assessed at baseline suffered from schizophrenia (n=16), schizoaffective disorder (n=11) or schizophreniform disorder (n=2). Mean duration of illness was 91.3 months \pm 97.4. Mean education level was

11.0 years \pm 2.1. Patients responded to one or more of the following SUD: cannabis (18 patients); alcohol (13 patients); cocaine (7 patients); amphetamine (1 patient); hallucinogens (1 patient) and phencyclidine (PCP) (1 patient). SUD diagnoses were complemented with drug urine screenings. Normal controls consisted of 22 healthy volunteers without any known history of schizophrenia or SUD. Patients and controls were similar in terms of age (patients: 30.2 \pm 10.1 years, mean \pm SD vs. controls: 28.2 \pm 6.3; $t=0.880$; $p=0.383$), sex (patients: 25M/4F vs. controls: 22M/6F; $\chi^2=0.574$; $p=0.449$). The body mass index (BMI) of patients was 13% higher than that of controls (patients: BMI = 26 \pm 5.2 vs. controls: BMI = 23 \pm 3.8), but the difference did not reach statistical significance ($F = 3.779$; $p=0.059$). Before being switched to quetiapine, study completers ($n=24$) were treated with one or more of the following antipsychotics: olanzapine (15 patients); risperidone (5 patients); ziprasidone (1 patient); haloperidol (3 patients) and other conventional antipsychotics (4 patients). Dosage of quetiapine (between 200 and 800 mg/once daily) and titration followed the guidelines specified in the Product Monograph. Compliance to quetiapine was assessed via pill count, complemented with information from the family, pharmacy and/or social worker. Mean prescribed dose of quetiapine (week 12) for trial completers ($n=24$) was 545.8 mg \pm 258.2, whereas the mean taken dose was 466.6 mg \pm 227.3 (pill count). Concomitant drugs were allowed.

2.2. Assessment of substance use disorder

To measure SUD in schizophrenia, a collection of instruments were administered on weeks 0 (baseline), 6 and 12 (end-point). Quantities of PAS used in the last week were also registered, using the TimeLine Follow-Back (TLFB) procedure (Sobell and Sobell, 1992). Quantities used were noted for all PAS, not only the patient's drug of

choice. Amount spent on PAS was calculated based on the value market in Quebec province (Canada). Days of consumption (last week) were also registered. Apart from cravings and PAS use, SUD severity was measured with the Alcohol Use and the Drug Use Scales (AUS & DUS) on baseline and end-point (applied for the last 3 months) (Drake et al., 1990). The AUS and DUS are 5-point scales based on DSM criteria for severity of disorder: 1= abstinence; 2= use without impairment; 3= abuse; 4= dependence; and 5= severe dependence. SUD severity (all PAS) was also evaluated with an adapted 8-item scale, based on DSM-IV criteria of substance dependence. A trained student and a trained nurse scored [from 0 (no problem) to 5 (severe problem)] the patient's SUD severity on the following items: (i) loss of control; (ii) time spent on PAS; (iii) impact of SUD on social life; (iv) impact of SUD on daily occupations; (v) physical impact of SUD; (vi) psychiatric impact of SUD; (vii) impact of SUD on compliance; and (viii) ability to enjoy pleasures other than substance use. The psychiatric and depressive symptoms of schizophrenia were evaluated, respectively with the PANSS and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1992), on weeks 0, 6 and 12, by psychiatrists and a trained doctoral student.

2.3. Assessment of cognition

Cognition was assessed using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Elliot et al., 1998), a series of computerised tasks. The tests were run on computers with touch-sensitive colour monitors. Patients first completed a « motor screening task » (MOT), an index of psychomotor speed. Then, patients completed the “spatial working memory” (SWM) task and the « paired

associates learning » (PAL), which measures visuospatial explicit memory (for further details, see Potvin et al., 2006).

2.4. Assessment of cytokines

Blood samples were withdrawn between 13:00 and 16:00 pm. They were centrifuged within an hour, and plasma samples were collected and stored at -80°C until analysis. Measurements of IL-8 in plasma samples were performed using the human IL-8 or Cytokine Assay (Biosource, Montréal, CA). All procedures were performed according to the manufacturer's instructions. Briefly, cytokine standard and samples were mixed in appropriate buffer and added to each well of a 96-well filter plate. Sonicated antibody-conjugated beads solution was added to each well and incubated in the dark at room temperature for 2 hours. Following 3 washes with wash buffer (using Multi-Well Plate Vacuum Manifold), detection antibody was added to each well and incubated for 1 hour at room temperature. Fluorescence intensity was determined by incubation with streptavidin–phycoerythrin solution for 30 minutes. All readings were carried out using the Luminex system (Luminex 100TM). Standard curves were generated from 6.49 to 4730 pg/ml.

2.5. Statistical analyses

Comparisons in cytokine levels between the two groups were performed using an analysis of variance (ANOVA). Changes in time were measured using an ANOVA for repeated measures. Significance tests were two-tailed, and the α level for rejecting the null hypothesis was set at 0.05. Dichotomous data were analyzed with the Pearson chi-square test. Correlation analyses were conducted with the Pearson test.

Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 10.0.

3. Results and Discussion

At baseline, plasma concentrations of IL-8 are twice higher in dual diagnosis patients than in normal controls ($F= 21$; $p= 0.0001$) (Figure 1). The treatment with quetiapine for 12 week did not change the IL-8 levels ($F=4.157$; $p=0.053$) (Figure 2).

Table 1 shows the relationship (Pearson correlation) between plasma cytokines levels and psychiatric symptoms or SUD scores at baseline. The only significant associations found were positive correlations between IL-8 and depressive symptoms ($r = 0.450$; $P = 0.014$) and between IL-8 and alcoholism severity ($r = 0.446$; $P = 0.015$).

At baseline, peripheral levels of IL-8 were increased in dual diagnosis patients, compared with healthy volunteers. This result is consistent with the studies of Maes et al. (2002), Zhang et al. (2002), and Kaminska et al. (2001) in schizophrenia without SUD. These results suggest that the inflammatory syndrome is predominant in different subgroups of schizophrenia patients, irrespective of their comorbidities. The molecular mechanisms underlying increases in plasma concentrations of inflammatory cytokines, and their clinical implications in schizophrenia with or without SUD are still unclear. The association studies in dual diagnosis, shows that alcoholism severity was positively correlated with IL-8. This observation suggests that, alcohol abuse may contribute, at least partly, to elevated plasma IL-8. The relationship between alcohol abuse and IL-8 level increases is consistent with the fact that several studies have showed increase IL-8 levels in alcohol patients (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000; Nicolaou et al., 2004; Latvala et al., 2005). It is also consistent with the finding of works which shows that,

increase circulating IL-8 levels in alcoholic hepatitis patients (Fukui, 2005; Fujimoto et al., 2000; Sheron et al., 1993; Masumoto et al., 1993).

Findings from other psychiatric diseases including major depression, suggest that the inflammatory syndrome observed in these diseases are related to inadequate coping with stress, due to defective glucocorticoid-mediated feedback inhibition of immune activation (Pace et al., 2006), and/or exaggerated sympathetic nervous system-mediated activation of immune responses (Bierhaus et al., 2003). Stress is known to trigger psychotic relapses in schizophrenia (Corcoran et al., 2003). Whether stress-related immunological disturbances are responsible for increased inflammatory cytokines in schizophrenia remained to be elucidated. Our study shows that IL-8 was positively correlated with depressive symptoms in the dual diagnosis patients, consistent with observations in other studies in non-schizophrenia patients with major depression or bipolar depression (O'brien et al., 2006; Maes et al., 2002; Mikova et al., 2001; Song et al., 1998).

The IL-8 levels did not change significantly during quetiapine therapy, while psychiatric symptoms and SUD severity were improved in the same time period. Our results suggest that the therapeutic efficacy of quetiapine is not associated with immunomodulatory effects on circulating IL-8 levels. Patients were all medicated with various antipsychotics before switching to quetiapine. It is likely that quetiapine does not affect the immunological effects of the previous antipsychotics. Alternatively, the 12-week duration of quetiapine treatment is not sufficient to influence circulating levels of IL-8. Further studies are required to address these issues.

Together, the results of this study and those reported previously suggest that the increase in IL-8 is common to schizophrenia patients with or without SUD and

the therapeutic efficacy of quetiapine on psychiatric symptoms and SUD severity is not associated with immunomodulatory effects on these cytokine levels in plasma.

Acknowledgments

The study was supported by a grant from AstraZeneca Pharmaceuticals. ES is holder of the Eli Lilly Chair on Schizophrenia for the University of Montreal. SP is holder of a doctoral scholarship from CIHR. This report is dedicated to our late collaborator Dr. Jean-Yves Roy, MD, a pioneer psychiatrist in Quebec, Canada

References

- Akiyama K. 1999. Serum levels of soluble IL-2 receptor α , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res.* 37: 97-106.
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP. 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100: 1920-1925.
- Chen GJ, Pillai R, Erickson JR, Martinez F, Estrada AL, Watson RR. 1991. Cocaine immunotoxicity: abnormal cytokine production in Hispanic drug users. *Toxicol Lett.* 59(1-3):81-8.
- Cabral GA, Staab A. 2005. Effects on the immune system. In: R Pertwee (ed) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer-Verlag, Heidelberg, pp 385–423.
- Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, et al. 2003. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr. Bull.* 29(4):671–92.
- Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, Tsujita S, Hoppo K, Tamagawa T, et al. 2000. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Alcohol Clin Exp Res.* 24(Suppl. 4):48S–54S.
- Fukui H. 2005. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res;*29(Suppl. 11):172S–9S.

- Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Perez LF, Otero-Anton E, Gude F, Barrio E., 1999. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83: 61-67.
- Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. 2000. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine.* 12: 1437-1440.
- Gonzalez-Quintela A, Campos J, Gude F, Perez LF, Tomé S. 2007. Serum concentrations of interleukin-8 in relation to different levels of alcohol consumption. *Cytokine.* 38(1):54-60.
- Green, A.I., 2006. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J. Clin. Psychiatry.* 67 (Suppl 7) 31-35.
- Kamińska T, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Kandefler-Szerszeń M. 2001. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 49(6):439-45.
- Klein, T.W., Newton, C. and Friedman, H., 1998a. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol. Today* 19, pp. 373–381.
- Klein, T.W., Newton, C. and Friedman, H., 1998b. Cannabinoid receptors and the cytokine network. *Adv. Exp. Med. Biol.* 437, pp. 215–222.
- Kowalski J, Blada P, Kucia K, Lawniczek T, Madej A, Belowski D, Herman ZS. 2000. In-vitro immunomodulatory effects of haloperidol and perazine in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 1(4):190-6.
- Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Jarvi K, Anttila P, Niemela O. 2005. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver disease. *Am J Gastroenterol.* 100: 1303-1310.

- Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Altamura CA. 2002. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res.* 54(3):281-91.
- Mao JT, Huang M, Wang J, Sharma S, Tashkin DP, Dubinett SM. 1996. Cocaine down-regulates IL-2-induced peripheral blood lymphocyte IL-8 and IFN-gamma production. *Cell Immunol.* 172(2):217-23.
- Masumoto T, Onji M, Horiike N, Ohta Y. 1993; Assay of serum interleukin-8 levels in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol. Suppl.* 1A:99–102.
- Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. 2001. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacology* 11:203–8.
- Mormina ME, Thakur S, Molleman A, Whelan CJ, Baydoun AR. 2006. Cannabinoid signalling in TNF-alpha induced IL-8 release. *Eur J Pharmacol.* 540(1-3):183-90.
- Müller N, Ackenheil M. 1998. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 22(1):1-33.
- Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, Tzavellas EO, Boufidou F, Liappas IA. 2004. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol.* 32: 243-247.

- O'Brien Sinead M., Scully Paul, Scott Lucinda V., Dinan Timothy G.. 2006. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. *Journal of Affective Disorders* 90 : 263– 267.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. 2006. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 163: 1630-1633.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 264 (19) 2511-2518.
- Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA.2001. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 15(4):319-39.
- Sheron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, et al. 1993. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 18:41–6.
- Sirota P, Meiman M, Herschko R, Bessler H. 2005. Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 134(2):151-9.
- Sopeña B, Fernández-Rodríguez CM, Martínez Vázquez C, Méndez MX, de la Fuente J, Freire M, Arnillas E, Outon A. 1998. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in alcoholic patients. *An Med Interna*. 15(4):189-93.

Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. 2002. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res.* 57: 247-258.

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. 2005. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 30(8):1532-8.

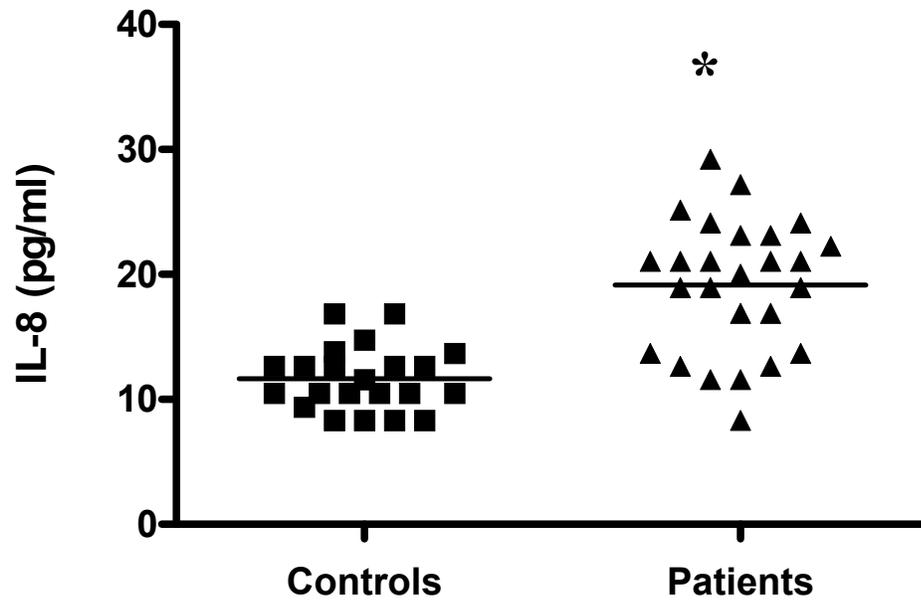


Figure 1: This figure presents a scattergram of plasma IL-8 levels from schizophrenia patients with comorbid SUD (n = 26) and from control subjects (n = 22). The sample means are indicated by the black bars. * p = 0.0001.

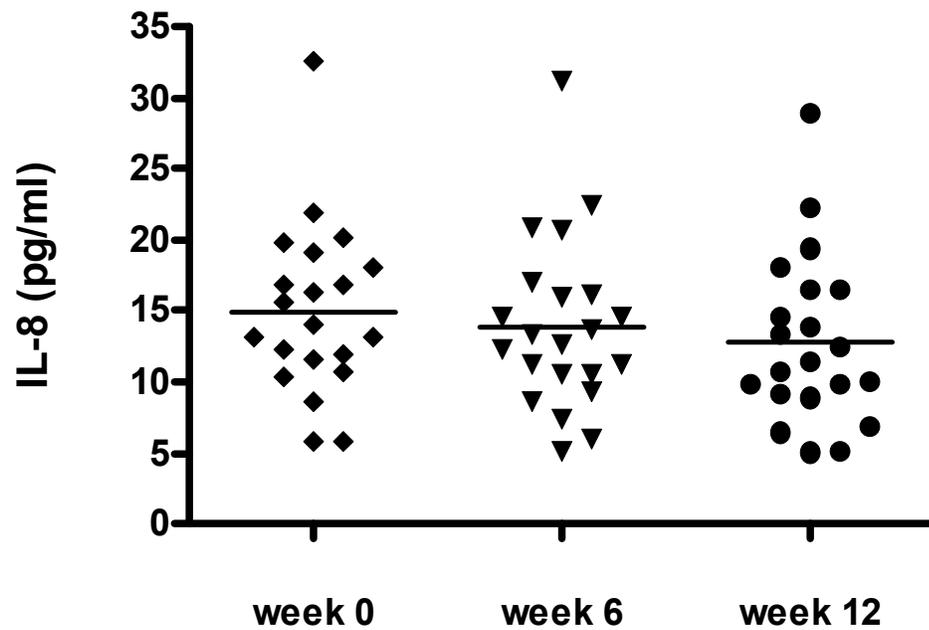


Figure 2: This figure presents a scattergram of plasma IL-8 levels from schizophrenia patients with comorbid SUD ($n = 24$) during quetiapine treatment. The sample means are indicated by the black bars.

Table 1

Relationship between plasma IL-8 concentrations and variables of psychiatric symptoms or substance use disorder in schizophrenia patients with comorbid SUD at baseline (n=29)

Cytokine	Variables	Pearson correlation, r coefficient	p-value
IL-8	PANSS positive	0.120	0.536
	PANSS negative	-0.244	0.202
	PANSS general	0.012	0.949
	Depression	0.450	0.014*
	PAL	0.30	0.877
	Alcohol use	0.446	0.015*
	Cannabis use	-0.200	0.299

*Significant correlations between cytokines and the indicated variables ($p < 0.05$)

SUD=substance use disorder

PANSS=positive and negative syndrome scale

PAL=paired associates learning

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1. Variables cliniques et cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomanes traités par la quétiapine

4.1.1. Effets de la quétiapine sur les variables cliniques

Les patients schizophrènes et toxicomanes considérés dans notre étude étaient préalablement traités avec différents antipsychotiques (essentiellement l'olanzapine). La quétiapine a été introduite graduellement à partir de la semaine 0 jusqu'à la semaine 6. De la semaine 6 à la semaine 12, tous les patients étaient stabilisés sous quétiapine. Les résultats montrent une amélioration des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, une amélioration de la dépression et du déficit cognitif, ainsi qu'une diminution de la consommation de drogues au cours du traitement (Potvin et al., 2006). Cela confirme les travaux antérieurs qui ont démontré que la quétiapine a une grande efficacité contre les symptômes positifs/négatifs et cognitifs (Kasper et al., 2001). La consommation chronique d'alcool entraîne des hallucinations qui sont semblables aux hallucinations auditives et aux désillusions observées dans la schizophrénie. Le développement d'hallucinations chez les alcooliques chroniques a été relié à une hyperactivité dopaminergique, une dysfonction qui est aussi décrite dans la schizophrénie (Soyka, 2000). Le cannabis quand à lui, provoque chez des sujets sains, la détérioration de la mémoire à court terme et la perte de la vigilance attentionnelle (Inversen., 2000), deux fonctions

cognitives qui se révèlent altérées dans la schizophrénie. De plus la consommation de cocaïne entraîne une augmentation de la transmission des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et adrénaline) en inhibant leur recapture (Meyer et Quenzer, 2005). Les traitements avec les antipsychotiques atypiques (tel que la quétiapine) ont pour effet de diminuer la neurotransmission dopaminergique en bloquant les récepteurs dopaminergiques incluant les récepteurs D₂. La quétiapine, en plus de bloquer les récepteurs D₂, antagonise les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c}, 5-HT₆ et 5-HT₇ et est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} (Kasper et al., 2001). Sachant que le traitement à la quétiapine a diminué à la fois les symptômes de la schizophrénie et l'abus de drogues, cela suggère que la schizophrénie et la toxicomanie ont des mécanismes pathophysiologiques communs sur lesquels agit la quétiapine. Toutefois, il est possible que les effets bénéfiques de la quétiapine sur les symptômes de la schizophrénie et l'abus de substances passent par des mécanismes totalement indépendants. Des études plus approfondies permettront de vérifier ces hypothèses.

4.1.2. Concentrations plasmatiques des cytokines

Les concentrations plasmatiques des cytokines ont été mesurées chez les schizophrènes et toxicomanes traités avec la quétiapine pour une période de 12 semaines. Les patients qui étaient préalablement traités avec la clozapine ont été exclus de l'étude, parce que la quétiapine et la clozapine ont des propriétés pharmacologiques semblables en terme d'affinité pour les récepteurs de neurotransmetteurs (Meltzer et al., 2003).

○ IL-6 , IL-1RA et sIL-2R

Nos résultats montrent que les taux circulants d'IL-6 et d'IL-1RA sont élevés chez les schizophrènes et toxicomanes d'environ 2 et 6 fois. Ces résultats sont semblables à ceux des travaux portant sur les schizophrènes sans histoire de toxicomanie où les concentrations plasmatiques d'IL-6 augmentent d'une part jusqu'à 3 fois (Maes et al., 1997; van Kammen et al., 1999; Zhang et al., 2002, 2004; Haack et al., 1999) et d'autre part de 7 à 16 fois (Maes et al., 2000; Naudin et al., 1997; Lin et al., 1998). Les études sur l'IL-1RA chez les schizophrènes non toxicomanes montrent des augmentations jusqu'à 2 fois (Maes et al., 1997, 2000; Naudin et al., 1997; Haack et al., 1999) par rapport aux volontaires sains. On remarque que dans les premières études portant sur les schizophrènes non toxicomanes, l'ordre d'augmentation des taux d'IL-6 est légèrement supérieure à nos résultats contrairement aux secondes études où les niveaux d'augmentation sont nettement supérieurs aux nôtres. Concernant l'IL-1RA, on remarque que l'ordre d'augmentation est inférieur à celui de nos résultats. Ces discordances pourraient s'expliquer par le fait que l'augmentation de la production des cytokines chez les schizophrènes est reliée à la durée de la maladie, à l'âge et au traitement (Naudin et al., 1997; Schwarz et al., 2001a). De plus, les taux d'IL-6 bas et d'IL-1RA élevés chez les schizophrènes toxicomanes par rapport aux schizophrènes qui n'ont pas de problème de consommation seraient reliés aux différentes substances consommées par les schizophrènes. En effet, nos patients abusent principalement du cannabis et cette substance est connue pour avoir des effets anti-inflammatoires, donc capable de diminuer les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 (Halpern et al., 2003) et d'augmenter les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-1RA (Molina-Holgado et

al., 2003). Pour confirmer l'implication des drogues (notamment le cannabis) dans l'augmentation des taux d'IL-1RA observés, nous avons comparé des volontaires sains à différents groupes de patients (schizophrènes sans problème d'abus de substances, les toxicomanes sans histoire de schizophrénie aux patients ayant un double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie). Les résultats (Annexe 1) montrent que les trois groupes de patients ont un taux d'IL-1RA élevé par rapport aux volontaires sains. De plus les taux circulants d'IL-1RA chez les patients schizophrènes et toxicomanes sont nettement supérieurs à ceux des schizophrènes sans problème d'abus de substances et des toxicomanes sans histoire de schizophrénie. Le cannabis, substance principale consommée par les patients de notre étude a un effet relayé in vivo par le système cannabinoïde. Ce système est constitué de deux récepteurs couplés aux protéines G (CB1 principalement présent au niveau du système nerveux central et CB2 retrouvé plus souvent sur les cellules immunitaires) et de ligands naturels (anandamide ou AEA et le 2-arachydonylglycérol ou 2-AG). Des études récentes dans notre laboratoire ont montré que nos patients schizophrènes toxicomanes présentaient un taux circulant d'AEA 3 fois plus élevé que les volontaires sains et ces taux sont corrélés avec la consommation de cannabis (Potvin et al., 2008b). Ces taux d'AEA pourraient expliquer en partie l'augmentation des taux d'IL-1RA observés. De plus, nous avons vérifié in vitro si l'AEA pouvait avoir un effet sur la production d'IL-1RA par les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de volontaires sains. L'annexe 2 montre que l'ARNm et la protéine des récepteurs CB1 et CB2 sont présents sur les PBMC avec une prédominance de CB2, au niveau de l'ARNm. L'annexe 3 montre que les PBMC stimulées par le LPS (pour mimer l'inflammation) produisent de l'IL-1RA et le niveau de ce dernier est augmenté lorsque les cellules sont en présence d'AEA. Le

taux basal d'IL-1RA (en l'absence de LPS) n'est pas affecté par l'AEA, suggérant que ce dernier agit comme potentialisateur de l'effet du LPS. Ces résultats supportent l'effet des drogues notamment le cannabis dans l'augmentation des taux d'IL-1RA observée chez nos schizophrènes et toxicomanes.

Au cours du traitement avec la quétiapine, il n'y a pas eu de changements dans la production d'IL-6 et d'IL-1RA. Leurs concentrations sont restées élevées par rapport aux volontaires sains. Les patients au départ de l'étude étaient sous un autre médicament (principalement l'olanzapine) et il se peut que les taux de cytokines mesurés soient l'effet de l'olanzapine. Certaines études ont montrées que les antipsychotiques peuvent entraîner l'augmentation de la production des cytokines inflammatoires incluant IL-6 et IL-1RA (Maes et al., 1997, 2000 ; Naudin et al., 1997). Mais il a été démontré que les antipsychotiques atypiques (telle que la quétiapine) diminuent les niveaux d'IL-6 (Altschuler et Kast, 2005). Il est donc possible que les effets observés chez les patients de cette étude soient la combinaison des effets de la schizophrénie, des médicaments antipsychotiques et des drogues consommés. Ces effets sont probablement opposés sur l'IL-6 et additifs ou synergiques sur l'IL-1RA. Des travaux additionnels seront nécessaires pour mieux connaître les effets des médicaments antipsychotiques sur les cytokines inflammatoires.

Par ailleurs les antipsychotiques ont pour effets secondaires d'entraîner une prise de poids chez les patients. Des groupes de recherche ont démontré que le tissu adipeux chez les sujets souffrant d'obésité entraîne une augmentation de la production des cytokines inflammatoires incluant l'IL-6 et l'IL-1RA (Bastard et al., 2000 et Meier et al., 2002). Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC) des patients versus les volontaires sains afin de vérifier si l'augmentation des

cytokines n'est pas due à un gain de poids. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre l'IMC des patients (26 kg/m^2) versus celui des volontaires sains (23 kg/m^2). Selon l'organisation mondiale de la santé l'indice de masse corporelle est reparti comme suit: $\text{IMC} < 18$ (maigreur), $18 < \text{IMC} < 25$ (poids santé), $25 < \text{IMC} < 30$ (surpoids), $30 < \text{IMC} < 35$ (obésité classe I), $35 < \text{IMC} < 40$ (obésité classe II) et $\text{IMC} \geq 40$ (obésité classe III). On remarque que nos patients schizophrènes et toxicomanes ont un IMC légèrement supérieur au poids santé, mais non significatif par rapport aux volontaires sains. Par conséquent l'augmentation des taux des cytokines ne peut s'expliquer par un surpoids chez les patients. De plus, lorsqu'on analyse les résultats en prenant l'IMC comme covariable, les cytokines restent significativement élevées chez les patients versus les témoins. De ce fait, nos résultats suggèrent que les effets bénéfiques de la quétiapine sur les symptômes de la schizophrénie et la consommation de drogues ne sont pas reliés à la modulation de la production des cytokines, dans les conditions de cette étude.

Pour le sIL-2R, les taux plasmatiques sont augmentés d'environ 2 fois chez les schizophrènes toxicomanes comparativement aux volontaires sains. Ces résultats vont dans le même sens que les travaux antérieurs sur les schizophrènes non toxicomanes (Sirota et al., 2005; Kowalski et al., 2000; Akiyama et al., 1999). La quétiapine affecte les taux circulants du sIL-2R puisque les taux au cours du traitement sont significativement plus élevés que les taux au niveau basal. La méta-analyse réalisée par Potvin et collaborateurs (2008) avait en effet montré que les augmentations des taux du sIL-2R étaient observées uniquement chez les patients sous traitement, suggérant que l'augmentation de ce récepteur de cytokine ne soit pas intrinsèque à la schizophrénie. Se basant sur les rôles immunosuppresseurs du sIL-2R, on peut penser que les effets thérapeutiques de la quétiapine sur les différentes

variables cliniques chez les patients schizophrènes et toxicomanes passeraient par une augmentation des taux circulants du sIL-2R. Cependant il est important de noter que des études additionnelles sont nécessaires afin de savoir exactement le rôle du sIL-2R dans l'effet thérapeutique de la quétiapine ou d'autres antipsychotiques. Il faut aussi noter que les augmentations des taux du sIL-2R observées avant le traitement à la quétiapine seraient l'effet des antipsychotiques (olanzapine principalement) sous lesquels les patients étaient avant le début de l'étude.

○ IL-17

C'est la première fois qu'une étude porte une attention sur cette cytokine dans la schizophrénie. Nos résultats montrent que l'IL-17 n'est pas affectée chez les schizophrènes toxicomanes lorsqu'on les compare aux volontaires sains. L'IL-17 joue un rôle majeur dans l'exacerbation des pathologies auto-immunes (Langrish et al., 2005; Zhang et al., 2003; Chabaud et al., 1999). La schizophrénie est souvent associée à l'auto-immunité. Par contre l'arthrite rhumatoïde dans laquelle l'IL-17 joue un rôle central est inversement associée à la schizophrénie (Eaton et al., 1992; Mors et al., 1999; Oken et al., 1999). Le fait que l'IL-17 n'est pas affecté, alors que l'IL-1RA est augmenté chez nos patients est consistant avec le fait que les patients schizophrènes font moins d'arthrite rhumatoïde que la population générale (Eaton et al., 2006). Une forme recombinante humaine de l'IL-1RA (Anakinra : Kineret®) est utilisée pour traiter les formes sévères d'arthrite rhumatoïde. Il est donc possible que les taux élevés d'IL-1RA contribuent à protéger les patients schizophrènes (avec ou sans comorbidité de toxicomanie) contre l'arthrite rhumatoïde, mais cette hypothèse mérite d'être étudiée davantage dans des travaux ultérieurs.

○ IL-8

Les taux circulants d'IL-8 sont élevés chez les schizophrènes et toxicomanes d'environ 2 fois. Ces résultats sont compatibles avec ceux des travaux portant sur les schizophrènes sans histoire de toxicomanie où les concentrations plasmatiques d'IL-8 augmentent jusqu'à 4 fois (Maes et al., 2002; Zhang et al. 2002; Kaminska et al., 2001). L'ordre de grandeur de l'augmentation des taux d'IL-8 chez les patients schizophrènes et toxicomanes est moindre que dans le cas des schizophrènes sans histoire de toxicomanie. Cette différence pourrait s'expliquer encore une fois par les substances (le cannabis principalement) qu'abusaient les patients double diagnostic. En effet le cannabis peut diminuer les taux circulants d'IL-8 (Mormina et al., 2006).

Au cours du traitement avec la quétiapine, les taux circulants d'IL-8 n'ont pas significativement changé même si la tendance était à la baisse. La tendance à la baisse du taux d'IL-8 circulant au cours du traitement à la quétiapine suggère de faire des études additionnelles en prolongeant le temps d'analyse après traitement, et en augmentant le nombre de sujets afin de voir un éventuel effet immunomodulateur de la quétiapine.

4.2. Études de corrélations entre les taux des cytokines inflammatoires et les variables cliniques

4.2.1. Corrélation IL-6, IL-8 et dépression

Les résultats de notre étude ont montré une association positive entre les taux d'IL-6, d'IL-8 et la dépression chez les schizophrènes et toxicomanes. Ces résultats sont concordants avec d'autres travaux qui ont montré une augmentation des

concentrations plasmatiques d'IL-6 (Frommberger et al., 1997; Song et al., 1998; Basterzi et al., 2005; Kim et al., 2008) et d'IL-8 (Song et al., 1998; Mikova et al., 2001; Maes et al., 2002) chez des sujets déprimés, sans histoire de schizophrénie ni de toxicomanie. O'Brien et collaborateurs (2006) ont aussi trouvé des taux élevés d'IL-8 chez des patients atteints d'un trouble bipolaire. La schizophrénie a été associée au stress et à des états anxio-dépressifs (Phillips et al. 2007; Megna et al. 2005; Corcoran et al., 2003; Addington et Duchak, 1997). La relation entre stress physique ou psychologique et l'augmentation de la sécrétion d'IL-6 par le système immunitaire périphérique a été bien établi (LeMay et al. 1990; Salas et al. 1990; Zhou et al. 1993; Miyahara et al. 2000 ; Pace et al., 2006). Des études cliniques et expérimentales ont démontré que la diminution du stress psychosocial par les antagonistes β -adrénergiques conduit à la réduction de la mortalité cardiovasculaire (Blumenthal et al., 2002; Denollet et Brutsaert, 2001). Ceci peut être relié à des changements dans la fonction neuroendocrine incluant l'augmentation des réponses du système nerveux sympathique et/ou l'altération de la régulation du feedback des glucocorticoïdes (Pace et al., 2006; Bierhaus et al., 2003). En effet, l'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation des réponses inflammatoires, donc des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-8. De plus, les patients souffrant de dépression majeure ont montré une augmentation des réponses du système nerveux sympathique face au stress. De même les altérations du rétro contrôle des glucocorticoïdes, lequel joue un important rôle dans la modulation négative des réponses inflammatoires, ont été décrites dans la dépression majeure (Pace et al., 2006; Bierhaus et al., 2003). Il faut aussi noter que le stress provoque une augmentation de la coexpression de l'arginine-vasopressine (AVP) et de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) dans le locus coeruleus et le

cortex dorsolateral préfrontal (Merali et al., 2006). Des études ont montré une augmentation de l'AVP plasmatique chez les patients déprimés avec intention de se suicider (Inder et al., 1997).

Des données existent aujourd'hui sur les liens possibles entre cytokines, stress et dépression, liens qui commencent à être bien clarifiés (Anisman et al., 2005). En effet, les agents de stress sont connus pour leur capacité à moduler l'activité des neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine et sérotonine) dans les régions du cerveau impliquées dans la dépression (Anisman et al., 1991). De plus, les cytokines sont capables d'affecter l'activité des monoamines dans certaines régions du cerveau entraînant ainsi des symptômes dépressifs (Hayley et al., 2003). Les études de Lacosta et collaborateurs (1998 et 1999), de Brebner et collaborateurs (2000) ainsi que de l'équipe de Dunn (2001) ont montré que l'administration systémique d'IL-1 β et de TNF- α augmente l'activité de la noradrénaline et de la sérotonine dans l'hypothalamus, dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Hayley et collaborateurs (1999), puis Brebner et collaborateurs (2000) ont quant à eux montré que l'administration d'IL-6 ou du TNF- α augmente l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA). Les travaux de Buckingham et collaborateurs (1994) ont montré également que l'IL-8 pouvait activer l'axe HPA. L'équipe de Taylor (1995) a aussi montré que l'administration par voie intra-péritonéale de l'IL-8 chez des rats pouvait augmenter la production de l'AVP. Les travaux de Loxley et collaborateurs (1993) ont aussi montré que *in vitro* l'IL-8 pouvait augmenter la libération de l'AVP par l'hypothalamus des rats. Shintani et collaborateurs ont montré par ailleurs que, le prétraitement avec l'IL-1RA (inhibition de l'activité de l'IL-1, donc des cytokines pro-inflammatoires comme IL-6, TNF- α et aussi d'IL-8) bloque chez les rats l'altération de la noradrénaline hypothalamique induite par le stress et augmente

l'hormone corticotrope (ACTH) plasmatique. Plusieurs études ont rapporté une altération des cytokines chez les sujets déprimés (Maes et al., 1999 ; Griffiths et al., 2000 ; Nishida et al., 2002). De plus les traitements avec les antidépresseurs entraînent une réduction des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IFN- γ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (Kenis et Maes, 2002). Nos résultats d'association des niveaux circulants d'IL-6, d'IL-8 et la dépression chez les schizophrènes toxicomanes suggèrent que la schizophrénie et la dépression partagent des mécanismes pathophysiologiques communs impliquant le stress.

4.2.2. Corrélation IL-6, IL-8 et abus d'alcool

Les études de corrélation réalisées entre les substances d'abus et la production de cytokines ont montré que les niveaux d'IL-6 et d'IL-8 sont positivement corrélés avec l'alcool. Les niveaux d'IL-6 sont corrélés avec la quantité d'alcool consommée par les patients alors que les niveaux d'IL-8 sont corrélés avec la sévérité de l'alcoolisme, tel qu'évaluée par l'Alcohol Use Scale (AUS). Ces associations sont consistantes avec le fait que l'alcool est une drogue pro-inflammatoire et que des taux plasmatiques élevés d'IL-6 et d'IL-8 ont été trouvés chez des sujets alcooliques sans histoires de schizophrénie, de toxicomanies, ni de dépression (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000; Nicolaou et al., 2004 ; Latvala et al., 2005). Une étude faite chez la souris, a montré aussi que de forte dose d'éthanol induit une augmentation des taux circulants d'IL-6 (Dai et al., 2000). Les travaux de Gonzalez-Quintela et collaborateurs (2007) ont montré que l'effet de l'alcool sur les niveaux circulants d'IL-8 est dose dépendante. Les concentrations sériques d'IL-8 sont augmentées chez les patients souffrant d'hépatite alcoolique (Fukui, 2005 ; Fujimoto

et al., 2000; Sheron et al., 1993 ; Masumoto et al., 1993) et tendent à diminuer au cours de la rémission (Taieb et al., 2000; Hill et al., 1993).

Nous avons fait une corrélation entre la consommation d'alcool et la dépression chez les mêmes patients. Les résultats ont montré une corrélation positive entre la consommation d'alcool et la dépression ($r = 0.4599$; $p=0.0121$). Nos résultats sont concordants avec la méta-analyse réalisée par Cornner et collaborateurs (2008) qui ont trouvé une association positive entre la dépression et la consommation d'alcool. Ces observations viennent renforcer nos résultats sur les associations positives trouvées à la fois entre IL-6/IL-8 et dépression d'une part, et entre IL-6/IL-8 et abus d'alcool d'autre part.

En ce qui concerne l'IL-1RA et le sIL-2R, nos résultats ne montrent pas de corrélations significatives avec l'abus d'alcool. Il y a très peu d'études sur l'IL-1RA ou le sIL-2R chez les alcooliques. Une étude récente réalisée en Chine a néanmoins démontré qu'un polymorphisme du gène d'IL-1RA est légèrement plus fréquent chez les alcooliques (98%) par rapport aux contrôles (93%) (Chen et al. 2005). Sopeña et collaborateurs (1998) ont montré aussi que les niveaux plasmatiques du sIL-2R sont augmentés chez des patients avec cirrhose alcoolique, et les auteurs suggèrent un défaut d'élimination d'IL-1RA chez ces patients en raison de leurs fonctions hépatiques diminuées.

4.2.3. Corrélation sIL-2R et abus de cannabis

Dans notre étude, une association a été trouvée entre la consommation de cannabis et les taux circulants du sIL-2R. Le sIL-2R est un marqueur d'activation des lymphocytes T. Il est relâché dans le milieu par les lymphocytes T activés. Il inhibe l'activité proliférative de l'IL-2, et de ce fait, il a un rôle d'immunosuppresseur.

Bien qu'il n'y pas à jour d'études montrant un lien direct entre les taux circulants de sIL-2R et la consommation de cannabis, plusieurs travaux ont montré que le THC (le principe actif du cannabis) et de nombreux cannabinoïdes synthétiques inhibent l'activité fonctionnelle des lymphocytes T et autres cellules immunitaires ((Klein et al., 1998a; Klein et al., 1998b; Cabral GA and Staab A, 2005). Il sera intéressant d'évaluer par des études *in vitro* et *in vivo* si ces effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes sur les lymphocytes T impliquent une augmentation de production de sIL-2R, ce qui pourrait représenter un mécanisme de rétrocontrôle négatif.

4.2.4. Corrélation IL-1RA et cognition

La cognition regroupe les divers processus mentaux allant de l'analyse perceptive de l'environnement à la commande motrice (en passant par la mémorisation, le raisonnement, les émotions, le langage etc...). Dans la schizophrénie, il y a une altération de ces processus mentaux ; celle-ci se manifeste par des difficultés à accomplir des tâches qui nécessitent une mémoire abstraite et une attention soutenue et par des troubles de mémoire. Certaines études ont associé l'augmentation de la production d'IL-6 au déficit cognitif. Les travaux de Meyers et collaborateurs (2005) ont montré que plus les niveaux circulants d'IL-6 sont élevés, plus la fonction exécutive est affectée. L'endotoxine bactérienne injectée à des sujets sains à des doses moyennes, entraîne une augmentation des taux circulants d'IL-6 et une altération de la fonction cognitive chez ces derniers (Reichenberg et al., 2001). Par contre si l'endotoxine est donnée à des doses induisant une faible production d'IL-6, la fonction cognitive n'est pas affectée (Krabbe et al., 2005). Ces deux études montrent que le déficit cognitif dépend beaucoup des niveaux circulants d'IL-6. Une preuve supplémentaire de l'implication de l'IL-6 dans l'altération des fonctions

cognitives vient de l'étude de Braida et collaborateurs qui ont montré que des souris knock-out (KO) pour l'IL-6 montraient une réduction des erreurs de mémoire comparativement aux souris Wild-Type.

D'autres études ont montré qu'en injectant l'IL-1RA recombinant dans un modèle expérimental de dommages du cerveau, le déficit cognitif est atténué (Sanderson et al., 1999). Dans notre étude seule l'IL-1RA montre une corrélation positive avec le déficit cognitif (mémoire exécutive). Notre étude semble contredire les résultats de Sanderson et al. (1999). Cela pourrait s'expliquer par le fait que Sanderson et collaborateurs (1999) ont utilisé un modèle animal (le rat) de dommage du cerveau qui est différent de la schizophrénie chez l'humain. Pour que ces résultats soient comparables, il faudrait utiliser un modèle animal de schizophrénie pour évaluer l'effet de l'IL-1RA recombinant sur le déficit cognitif. Sachant que la plupart des études ont associé l'IL-6 à la cognition, on s'est posé la question de savoir pourquoi dans notre cas l'IL-6 n'est pas corrélée à la cognition. Cela pourrait probablement s'expliquer par les faibles niveaux d'augmentation de la production d'IL-6 (environ 2 fois) contrairement à l'IL-1RA (environ 6 fois).

4.3. Conclusions et perspectives futures

Les résultats de notre étude suggèrent l'existence d'un syndrome inflammatoire chez les schizophrènes toxicomanes. Ce syndrome inflammatoire est illustré par l'augmentation à la fois de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8), du marqueur d'activation des lymphocytes T (sIL-2R) et de cytokine anti-inflammatoire (IL-1RA). Nous avons trouvé une association positive entre les taux circulants d'IL-6 et l'alcool d'une part, ainsi qu'entre l'IL-8 et l'alcool, d'autre part. Ceci suggère que les taux élevés de ces deux cytokines s'expliquent en partie par la

consommation d'alcool. De plus le traitement n'a pas affecté les taux circulants des cytokines, sauf pour le sIL-2R. Lorsqu'on compare les patients de cette étude aux patients schizophrènes sans histoire d'abus de substances, on constate que l'effet des drogues a été d'augmenter encore plus les taux d'IL-1RA et de diminuer les taux d'IL-6 et d'IL-8 et que malgré ceci, ces taux demeurent toujours plus élevés que ceux des individus normaux. Pour le sIL-2R, aussi bien dans notre étude que dans d'autres, son niveau est élevé chez les patients sous médication. Toutes ces observations suggèrent que l'augmentation d'IL-6, d'IL-1RA et d'IL-8 sont des facteurs intrinsèques de la schizophrénie alors que l'augmentation des taux circulants du sIL-2R est le résultat de l'effet des antipsychotiques.

Nos résultats ont aussi montré que les taux circulants d'IL-1RA chez les schizophrènes toxicomanes sont beaucoup plus élevés que ceux rapportés par la littérature chez les schizophrènes sans histoire de toxicomanie. De plus les taux circulants d'IL-6 et d'IL-8 (cytokines pro-inflammatoires) sont moins élevés chez les patients schizophrènes et toxicomanes par rapport aux taux trouvés auparavant chez les schizophrènes qui n'ont pas de problème d'abus de drogues. Vu que nos patients schizophrènes et toxicomanes consommaient principalement du cannabis, et que ce dernier a un rôle anti-inflammatoire, ces différences de taux de cytokines pourraient être dues aux substances consommées par les patients. Ceci est soutenu d'une part par les résultats de nos études préliminaires comparant les schizophrènes toxicomanes aux schizophrènes sans problème de toxicomanie et aux toxicomanes sans histoire de schizophrénie. Le nombre de sujets dans chaque groupe doit être élevé afin d'augmenter le pouvoir statistique et de tirer des conclusions définitives. D'autre part, les études in vitro sur les PBMC ont montré que l'AEA un endocannabinoïde relayant l'effet du cannabis in vivo est capable d'augmenter les

taux de cytokines notamment les taux d'IL-1RA produits par les PBMC stimulés par le LPS. Des études en cours dans notre laboratoire utilisant des ligands sélectifs permettront de déterminer le rôle des récepteurs CB1 et CB2 dans cet effet. Bien que nos observations suggèrent le rôle du cannabis et de la perturbation des endocannabinoïdes, on ne peut pas exclure la contribution d'autres drogues dans la modulation des cytokines plasmatiques chez les schizophrènes toxicomanes. Des travaux récents indiquent que les concentrations sériques d'IL-2 et d'IL-6, mais non celles d'IL-8 ni de TNF- α , sont significativement plus faibles chez les schizophrènes fumeurs de cigarettes que chez les schizophrènes non fumeurs, suggérant le rôle de la nicotine dans la diminution des concentrations d'IL-2 et d'IL-6 (Zhang et al., 2008).

La dépression qui est une composante intrinsèque de la schizophrénie se trouve corrélée positivement avec les taux d'IL-6 et d'IL-8. Le stress est un facteur commun à la schizophrénie et à la dépression. Il a été montré que les niveaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8) sont augmentés aussi bien dans le physique que psychologique. Donc les taux circulants des cytokines observés chez les patients pourraient être liés au stress qui porte en eux.

Dans nos résultats comme dans d'autres chez les schizophrènes, les augmentations des taux circulants du sIL-2R semblent avoir été influencées par les antipsychotiques. Au cours du traitement à la quétiapine, les taux du sIL-2R ont encore augmenté par rapport au début de l'étude. Ceci suggère que les effets bénéfiques de la quétiapine sur les variables cliniques passent en partie par la modulation des taux plasmatiques du sIL-2R.

Notre étude a été la première à évaluer les niveaux circulants d'IL-17 dans la schizophrénie. Cette cytokine joue un rôle important dans de nombreuses maladies auto-immunes incluant l'arthrite rhumatoïde. Plusieurs études ont montré un lien

négatif entre la schizophrénie et l'arthrite rhumatoïde. Le fait que les taux circulants de l'IL-17 chez les patients double diagnostic sont aussi faibles que ceux des volontaires sains suggère que les anomalies inflammatoires en schizophrénie et toxicomanie ne sont pas généralisées à toutes les cytokines. En particulier, l'absence de modification des taux d'IL-17 indique que les lymphocytes T inflammatoires de type Th17 ne sont pas affectés, alors que le système inné (représenté notamment par les cytokines IL-6, IL-1RA et IL-8) semble jouer un rôle de premier plan.

Ce projet de maîtrise donne de bonnes indications sur le dérèglement des cytokines inflammatoires en périphérie chez les patients à la fois schizophrènes et toxicomanes. Les observations en périphérie donnent une indication de ce qui se passe au niveau du système nerveux central, mais elles ne reflètent pas nécessairement ce qui se passe dans le cerveau. C'est pour cela qu'il serait important de compléter ces résultats en dosant ces mêmes cytokines inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes et toxicomanes. On suggère aussi d'utiliser un modèle animal de schizophrénie chez lequel plusieurs paramètres peuvent être simultanément vérifiés telles que : la production des cytokines inflammatoires au niveau central, la survie des cellules nerveuses dans les régions du cerveau impliquées dans la schizophrénie (l'hippocampe, le cortex préfrontal). À partir des données recueillies, on pourra faire des études de corrélation. Il serait aussi intéressant d'exposer ce modèle animal de schizophrénie à certaines drogues tels que le cannabis et l'alcool afin d'obtenir un modèle animal à la fois schizophrène et toxicomane. À ce modèle, on pourrait associer un traitement avec un antipsychotique atypique telle que la quétiapine et mesurer les paramètres mentionnés ci-haut.

En conclusion, ce projet a permis de montrer une dérégulation de la production des cytokines inflammatoires chez les patients schizophrènes ayant un problème de consommation de drogues. L'amélioration des symptômes cliniques de la schizophrénie et de l'abus de substances suite au traitement avec la quétiapine est corrélée seulement à la modulation de la production du sIL-2R et non pas à celle de l'IL-6, de l'IL-1RA et de l'IL-8. Sachant que les cytokines ont été dosées seulement douze semaines après l'introduction de la quétiapine, on peut poser la question de savoir ce qu'il en est au delà des douze semaines.

CHAPITRE 5

RÉFÉRENCES

- Abi-Saab, WM, Bubser M, Roth RH, Deutch AY. 1999. 5-HT₂ receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacol.* 20: 92–96.
- Addington J, Addington D. 2001. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr Rehabil J.* 25: 60-67.
- Addington J, Duchak V. 1997. Reasons for use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 96: 329-333.
- Addington J, Duchak V. 1997. Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 96: 329-333.
- Akiyama K. 1999. Serum levels of soluble IL-2 receptor α , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res.* 37: 97-106.
- Allan SM, Rothwell NJ. 2001. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2:734–744.

- Altschuler EL, Kast RE. 2005. Using histamine (H1) antagonists, in particular atypical antipsychotics, to treat anemia of chronic disease via interleukin-6 suppression. *Med Hypotheses*. 65: 65-67.
- Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. 2005. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des*. 11: 963-972.
- Anisman H, Zalcman S, Shanks N, Zacharko RM. 1991. Multisystem regulation of performance deficits induced by stressors: an animal model of depression, In: Boulton A, Baker G and Martin-Iverson M. eds, *Neuromethods*. V. 19: *Animal Models of Psychiatry, II* (Humana Press, New Jersey), pp. 1–59.
- Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, Kirchner H. 2000. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry*. 5: 150-158.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. 2003. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 108: 208-214.
- Avgustin B, Wraber B, Tavcar R. 2005. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Croat Med J*. 46: 268-274.
- Baigent M, Holme G, Hafner RJ. 1995. Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 29: 69-74.
- Baker FC, Shah S, Stewart D, Angara C, Gong H, Szymusiak R, Opp MR, McGinty D. 2005. Interleukin 1beta enhances non-rapid eye movement sleep and

- increases c-Fos protein expression in the median preoptic nucleus of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 288: R998-R1005.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. 1997. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med.* 156: 1606-1613.
- Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. 2000. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 85 : 3338-3342.
- Basterzi AD, Aydemir Ç, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Göka E. 2005. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* 20: 473-476.
- Benyamina A. 2005. *Le cannabis et les autres drogues.* Solar, editeur. (ISBN 2-263-03904X).
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP. 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100: 1920-1925.
- Bland CJ, Meurer LN, Maldonado G. 1995. A systematic approach to conducting a non-statistical meta-analysis of research literature. *Acad Med.* 70: 642-653.
- Blumenthal J A, Babyak M, Wei J, O'Connor C, Waugh R, Eisenstein E, Mark D, Sherwood A, Woodley P S, Irwin R J, Reed G. 2002. Usefulness of psychosocial

- treatment of mental stress-induced myocardial ischemia in men. *Am J Cardiol.* 89: 164–168.
- Bottlender, R., Strauß, A., Möller, H.J., 2000. Prevalence and background factors of depression in first admitted schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101: 153–160.
- Boye SM, Rompré PP. 2000. Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. *20:1229-39.*
- Brady K, Anton R, Ballenger JC, et al. 1990. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.*147:1164-7.
- Braida D, Sacerdote P, Panerai AE, Bianchi M, Aloisi AM, Iosue S, Sala M. 2004. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behav Brain Res.* 153: 423-429.
- Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H. 2000. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacol.* 22: 566-580.
- Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. 1992. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry.* 49: 921-926.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. 1997. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94: 2569-2574.

- Brett .F.M., Mizisin. A.P., Powell. H.C. and Campbell. I.L. 1995. Evolution of neuropathologic abnormalities associated with blood–brain barrier breakdown in transgenic mice expressing interleukin-6 in astrocytes, *J Neuropathol Exp Neurol* 54: 766–775.
- Bristow LJ, Kramer MS, Kulagowski J, Patel S, Ragan CI, Seabrook GR. 1997. Schizophrenia and L-745,870, a novel dopamine D4 receptor antagonist. 1997. *Trends Pharmacol Sci.* 18:186-8.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. 2004a. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 161: 889-895.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. 2004b. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 61: 774-780.
- Brown AS, Susser ES. 2002. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 8: 51-57.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. 2001. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 49: 473-486.
- Brown AS. 2006. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 32: 200–202.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr, Liu L, Babulas VP, Susser ES. 2005. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 162: 767–773.

- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, et al. 2003. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 23:384-8
- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, et al. 2002. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord*;4:406-11.
- Bryan S, Campbell LA, Dunbar L, Stewart P, Sales P, Scott G, Walsh P. Rapport sur les maladies mentales au Canada. Agence de la santé publique du Canada. Dernière mise à jour, octobre 2002. [En ligne] (Document consulté le 15 octobre 2006) «http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmacc/index_f.html»
- Buchanan RW, Vladar K, Barta, PE, Pearlson GD. 1998. Structural Evaluation of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 155: 1049-1055.
- Buckingham JC, Loxley HD, Taylor AD, Flower RJ. 1994. Cytokines, glucocorticoids and neuroendocrine function. *Pharmacol Res*. 30:35-42.
- Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lonnqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M. 1998. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 55: 1084-1091.
- Carlsson M., Carlsson A.. 1990. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—implications for schizophrenia and Parkinson's disease, *Trends Neurosci*. 13: 272–276.
- Cavaillon JM. 1993. Les cytokines. Masson: Paris.
- Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Adorni A, Pegoraro M, Bosis S, Colombo F, Trabattoni D, Zagliani A, Clerici M. 2002. Cytokine profiles in

- schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 26: 33-39.
- Chabaud, M., J.M. Durand, N. Buchs, F. Fossiez, G. Page, L. Frappart, and P. Miossec. 1999. Human interleukin-17: a T cell- derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 42: 963–970.
- Cheer SM, Wagstaff AJ. 2004. Quetiapine: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 18:173-99.
- Chen WX, Xu GY, Yu CH, Wang P, Yu M, Xu P, Liu YS, Li YM. 2005. Correlation of polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene intron 2 with alcoholic liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 4: 41-45.
- Chen GJ, Pillai R, Erickson JR, Martinez F, Estrada AL, Watson RR. 1991. Cocaine immunotoxicity: abnormal cytokine production in Hispanic drug users. *Toxicol Lett*. 59: 81-88.
- Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. 2004. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 30: 957-967.
- Chung, D. R., Kasper, D. L., Panzo, R. J., Chitnis, T., Grusby, M. J., Sayegh, M. H. and Tzianabos, A. O. 2003. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J. Immunol*. 170: 1958–1963.
- Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y, Kaneda H, Shiroishi T, Houslay MD, Henkelman RM, Sled JG, Gondo Y, Porteous DJ, Roder JC. 2007. Behavioral phenotypes of *Disc1* missense mutations in mice. *Neuron*. 54: 387-402.

- Compton MT, Furman AC, Nadine J, Kaslow NJ. 2004a. Cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug and Alcohol Dependence* 76: 311–316.
- Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. 2004b. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res.* 71: 61-64.
- Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, et al. 2003. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr. Bull.* 29: 671–92.
- Conner KR, Pinquart M and Gamble SA. 2008. Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat.* In Press.
- Coyle J.T. 1996. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia, *Harv. Rev. Psychiatry* 3:241–253.
- Coyle JT, Tsai G, Goff D. 2003. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003: 318-27.
- Dai J, Lin D, Zhang J, et al. 2000. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest* 106: 887–95.
- D'Agostino RB, Weintraub M. 1995. Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clin Pharmacol Therapeut.* 58: 605-616.
- Dayer JM, Burger D. 1994. Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors. *Eur Cytokine Netw.* 5: 563-571.

- Deakin J.F., Slater P., Simpson M.D., Gilchrist A.C., Skan W.J., Royston M.C., Reynolds G.P., Cross A.J. . 1989. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia, *J. Neurochem.* 52 : 1781–1786.
- Deakin J.F.. 1994. Neuropsychological implications of brain changes in schizophrenia: an overview, *Psychopathology* 27: 251–254.
- DeLisi LE, Weber RJ, Pert CB. 1985. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patients? review and prospectus. *Biol Psychiatry.* 20: 110–115.
- Den Boer JA, Vahlne JO, Post P, Heck AH, Daubenton F, Olbrich R. 2000. Ritanserin as add-on medication to neuroleptic therapy for patients with chronic or subchronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 15: 179-189.
- Denollet J, Brutsaert DL. 2001. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease: 9-year mortality in a clinical trial of rehabilitation. *Circulation* 104: 2018–2023.
- Dépatie L, Lal S. 2001. Apomorphine and the dopamine hypothesis of schizophrenia: a dilemma? *J Psychiatr Neurosci.* 26: 203-220.
- Dersimonian R, Laird N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials.* 7: 177-188.
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Yolken RH. 2003. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 160: 2234-2236.
- Dinarello CA. 1994. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw.* 5: 517-31.
- Dinarello CA. 2005. The many worlds of reducing interleukin-1. *Arthritis Rheum.* 52: 1960-1967.

- Dixon, L. 1999. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res*, 35(Suppl.), S93-100.
- Drake RE, Xie H, McHugo GJ, et al. 2000. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 26:441-9.
- Dunn AJ. 2001. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry, In: Ader, R., Felten, D.L. and Cohen, N., eds, *Psychoneuroimmunology V. 2* (Academic Press, New York) Vol. 2, pp. 649–666.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen C-Y, Agerbo E, Mortensen PB. 2006. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of danish national registers. *Am J Psychiatry* 163: 521-528.
- Ebrinc S, Top C, Oncul O, Basoglu C, Cavuslu S, Cetin M. 2002. Serum interleukin-1 alpha and interleukin-2 levels in patients with schizophrenia. *J Int Med Res*. 30: 314-317.
- El-Mallakh RS, Clausnitzer L, Zigun JR.1993. Negative symptoms probably not responsible for infection acquisition among schizophrenic inpatients. *Psychiatry Res*.47: 297-8.
- Emrich, H.M., Leweke, F.M., and Schneider, U. 1997. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia : cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharm Bioch Behav*, 56: 803-807.
- Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z. 2001. Serotonin receptors modulate GABA (A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J. Neurosci*. 21: 6502– 6511.

- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. 1997. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247:228_233.
- Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, Tsujita S, Hoppo K, Tamagawa T, et al. 2000. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Alcohol Clin Exp Res*. 24(Suppl. 4): 48S–54S.
- Fukui H. 2005. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res*;29(Suppl. 11): 172S–9S.
- Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS. 1994. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res*. 51: 1-10.
- Garcia JH, Liu KF, Relton JK. 1995. Interleukin-1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion. *Am J Pathol* 147:1477–1486.
- Gentile S. 2006. Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf*. 29: 303-319.
- Gilad R, Lampl Y, Eshel Y, Barak V, Sarova-Pinhas I. 1997. Cerebrospinal fluid soluble interleukin-2 receptor in cerebral lupus. *Br J Rheumatol*. 36: 190–193.
- Glenthøj BY, Mackeprang T, Svarer C, Rasmussen H, Pinborg LH, Friberg L, Baare W, Hemmingsen R, Videbaek, C. 2006. Frontal Dopamine D2/3 Receptor Binding in

- Drug-Naïve First-Episode Schizophrenic Patients Correlates with Positive Psychotic Symptoms and Gender. *Biol Psychiatry*. 60: 621-629.
- Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Perez LF, Otero-Anton E, Gude F, Barrio E., 1999. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 83: 61-67.
- Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. 2000. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine*. 12: 1437-1440.
- Gonzalez-Quintela A, Campos J, Gude F, Perez LF, Tomé S. 2007. Serum concentrations of interleukin-8 in relation to different levels of alcohol consumption. *Cytokine*. 38: 54-60.
- Grace AA, Bunney BS.1986. Induction of depolarization block in midbrain dopamine neurons by repeated administration of haloperidol: analysis using in vivo intracellular recording.. *J Pharmacol Exp Ther*. 238: 1092-100.
- Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL. Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. 1997. *Trends Neurosci*. 20: 31-37.
- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, et al. 2002. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord*;1:129-39.
- Griffiths J, Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. 2000. Dysthymia: a review of pharmacological and behavioral factors. *Mol Psychiatry*. 5: 242-261.

- Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié J-P et al. 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatr Res.* 102: 65-72.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. 1999. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res.* 33: 407-418.
- Hayley S, Merali Z, Anisman H. 2003. Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress.* 6: 19-32.
- Halpern JH, Sholar MB, Glowacki J, Mello NK, Mendelson JH, Siegel AJ. 2003. Diminished interleukin-6 response to proinflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 1188-1193.
- Hambrecht M, Hafner H. 2000. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry.* 34: 468-475.
- Hanley MJ, Kenna GA. Quetiapine: treatment for substance abuse and drug of abuse. *Am J Health Syst Pharm.* 65: 611-618.
- Hellings, P. W., Kasran, A., Liu, Z., Vandekerckhove, P., Wuyts, A., Overbergh, L., Mathieu, C. and Ceuppens, J. L. 2003 Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 28: 42–50.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. 2005. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 31: 608–612.

- Henson PM, Vandivier RW. 2006. The matrix degrades, neutrophils invade. *Nat Med.* 12: 280-281.
- Heresco-Levy U. 2003. Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 27:1113-23.
- Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, Wu D, Xue R, Andrade M, Tankou S, Mori S, Gallagher M, Ishizuka K, Pletnikov M, Kida S, Sawa A. 2007. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104: 14501-6.
- Hill DB, Marsano LS, McClain CJ. 1993. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 18: 576–580.
- Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. 2006. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 20: 389-409.
- Howard R, Castle D, Wessely S, Murray R. 1994. A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 164: 127- 128.
- Inder WJ, Donald RA, Prickett TC, Frampton CM, Sullivan PF, Mulder RT, et al. 1997. Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol Psychiatry.* 42: 744 –747.
- Jin, H., Zisook, S., Palmer, B.W., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Jeste, D.V., 2001. Association of depressive symptoms with worse functioning in schizophrenia: a study in older outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* 62: 797–803.

- Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM, McGuire HC, Hay DP. 2003. Metabolic Issues with Atypical Antipsychotics in Primary Care: Dispelling the Myths. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry.* 5: 6-14.
- Kaminska T, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Kandeferszyszen M. 2001. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 49: 439-445.
- Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. 2005. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulmon Med.* 11: 481-484.
- Kapur S. 1998. A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry.* 3: 135-140.
- Kapur S, Seeman P. 2001. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 158:360-9.
- Karreman M., Moghaddam B., 1996. The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area, *J. Neurochem.* 66: 589–598.
- Kasper S, Tauscher J, Heiden A. 2001. Quetiapine: efficacy and tolerability in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol. Suppl 4:* S405-413.
- Keks N, Mazumdar P, Shields R. 2000. New developments in schizophrenia. *Aust Fam Physician* 29: 129-131, 135-136.

- Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM. 1998. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 8: 151-159.
- Kenis G, Steinbusch H, De Baets M, Maes M. 2003. Influence of antidepressants on intracellular levels of cyclic adenosine monophosphate in human peripheral blood mononuclear cells. *Eur Neuropsychopharmacol.* 13: 53-56.
- Kerwin R.W. 1993. Glutamate receptor, microtubule associated proteins and developmental anomaly in schizophrenia: an hypothesis, *Psychol. Med.* 23: 547-551.
- Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia, *Neurosci. Lett.* 20: 379-382.
- Kim YK, Kim L, Lee MS. 2000. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res.* 44: 165-175.
- Kim YK, Lee SW, Kim SH, Shim SH, Han SW, Choi SH, Lee BH. 2008. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 32: 356-61.
- Kinney GG, Sur C, Burno M, Mallorga PJ, Williams JB, Figueroa DJ, Wittmann M, Lemaire W, Conn PJ. 2003. The Glycine Transporter Type 1 Inhibitor N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine potentiates NMDA receptor-mediated responses in vivo and produces an antipsychotic profile in rodent behavior. *J Neurosci.* 23: 7586-7591.

- Kirch DG. 1993. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal. *Schizophr Bull.* 19: 355–370.
- Kivircik BB, Alptekin K, Caliskan S, Comlekci A, Oruk G, Tumuklu M, Kurklu K, Arkar H, Turk A, Caliskan M, Yesil S. 2003. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 27: 795-799.
- Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. 2001. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med.* 111: 716-723.
- Koller EA, Doraiswamy PM. 2002. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 22: 841-852.
- Konradi C, Heckers S. (2003) Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, 97: 153-179.
- Koreen, A.R., Siris, S.G., Chakos, M., Alvir, J., Mayerhoff, D., Lieberman, J., 1993. Depression in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 150: 1643–1648.
- Kowalski J, Blada P, Kucia K, Lawniczek T, Madej A, Belowski D, Herman ZS. 2000. In-vitro immunomodulatory effects of haloperidol and perazine in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.*1: 190-6.
- Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. 2005. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun.* 19: 453-60.

- Kramer MS, Last B, Getson A, Reines SA. The effects of a selective D4 dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D4 Dopamine Antagonist Group. 1997 . Arch Gen Psychiatry. 54: 567-72.
- Krebs M.O., Desce J.M., Kemel M.L., Gauchy C., Godeheu G., Chéramy A., Glowinski J. i. 1991. Glutamatergic control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic NMDA receptors on dopaminergic nerve terminals, J. Neurochem. 56: 81–85.
- Kronfol Z, Remick DG. 2000. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry. 157: 683-694.
- Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Ohno Y, Yano S, Yazawa N, Okochi H, Tamaki K. 2007. Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata. Br J Dermatol. 157: 466-73.
- Lacosta S, Merali Z, Anisman H. 1998. Influence of interleukin-1 on exploratory behaviors, plasma ACTH and cortisol, and central biogenic amines in mice. Psychopharmacol. 137: 351–361.
- Lacosta S, Merali Z, Anisman H. 1999. Behavioral and neurochemical consequences of lipopolysaccharide in mice: anxiogenic-like effects. Brain Res. 818: 291–303.
- Langrish, C.L., Y. Chen, W.M. Blumenschein, J. Mattson, B. Basham, J.D. Sedgwick, T. McClanahan, R.A. Kastelein, and D.J. Cua. 2005. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J. Exp. Med. 201: 233–240.

- Laruelle M, Abi-Dargham A. 1999. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol.* 13: 358-371.
- Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Jarvi K, Anttila P, Niemela O. 2005. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver disease. *Am J Gastroenterol.* 100: 1303-1310.
- Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, Harrison PJ, Kleinman JE, Weinberger DR. 2006. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103: 6747-6752.
- Leff, J., 1990. Depressive symptoms in the course of schizophrenia. In: Delisi, L.E. (Ed.), *Depression in Schizophrenia.* American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, pp. 1–23.
- LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. 1990. The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiol Behav* 47: 957-961.
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. 2004. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 254: 4-8.
- Levin ED, See RE, South D. 1989. Effects of dopamine D1 and D2 receptor antagonists on oral activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 34(1):43-8.
- Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wursted, U., Emrich, H.M., and Piomelli, D. 1999. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10: 1665-1669.
- Lidow MS, Williams GV, Goldman-Rakic PS. 1998. The cerebral cortex: a case for a common site of action of antipsychotics. *Trends Pharmacol Sci.* 19:136-40.
- Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M et al. 2003. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a

randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*. 160:1369-404.

Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. 2001. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropharmacotherapy* 11: 25-32.

Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. 2003. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 107: 331-335.

Lin AS, Chen CH, Hwu HG, Lin HN, Chen JA. 1998. Psychopathological dimensions in schizophrenia: a correlational approach to items of the SANS and SAPS. : *Psychiatry Res*.77: 121-130.

Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura G-JB, De Jong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S, Maes M. 1998. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*. 32: 9-15.

Li, T., Stefansson, H., Gudfinnsson, E., Cai, G., Liu, X.,Murray, R. M., Steinthorsdottir, V., Januel, D., Gudnadottir, V. G., Petursson, H., Ingason, A., et al. 2004 Identification of a novel neuregulin 1 at-risk haplotype in Han schizophrenia Chinese patients, but no association with the Icelandic/Scottish risk haplotype. *Mol. Psychiatry* 9: 698–704.

Loddick SA, .Rothwell NJ. 1996. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 932–940.

Loxley HD, Cowell AM, Flower RJ, Buckingham JC. 1993. Modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to cytokines in the rat by

lipocortin 1 and glucocorticoids: a role for lipocortin 1 in the feedback inhibition of CRF-41 release? *Neuroendocrinology*. 57: 801-14.

Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. 1995. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res*. 29: 141-52.

Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. 1994. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 89: 346-351.

Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. 1997. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res*. 26: 221-225.

Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Tura G-jB, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, De Jongh R, Lin A, Racagni G, Altamura CA. 2000. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 10: 119-124.

Maes M. 1999. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*. 461: 25-46.

Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Altamura CA. 2002. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res*. 54: 281-91.

- Manuila L, Manuila A, Nicoulin M. 1991. Dictionnaire médical. Éditions Masson. 4^e ed (ISBN 2-225-81957-2).
- Mao JT, Huang M, Wang J, Sharma S, Tashkin DP, Dubinett SM. 1996. Cocaine down-regulates IL-2-induced peripheral blood lymphocyte IL-8 and IFN-gamma production. *Cell Immunol.* 172: 217-23.
- Masumoto T, Onji M, Horiike N, Ohta Y. 1993; Assay of serum interleukin-8 levels in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol. Suppl.* 1A:99–102.
- Matusevicius, D., Kivisakk, P., He, B., Kostulas, N., Ozenci, V., Fredrikson, S. and Link, H. 1999. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 5: 101–104.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JL, Fischer IA, Shenton ME. 1999. MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 45: 1099–1119.
- Megna JL, Gupta S, Ursino A, Dewan M. 2005. Variable effects of psychosocial factors on the clinical course of schizophrenia. *Ann. Clin. Psychiatry* 17: 19–21.
- Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer J-M. 2002. IL-1 Receptor antagonist levels are increased in human obesity : A possible link to the resistance to leptin ? *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 1184-1188.
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. 2003. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:1159-72.
- Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Bedard T, Anisman H. 2006. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry.* 59: 594-602.

- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. 2003. Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 27: 1159-1172.
- Meyer JS, Quenzer LF. 2005. Drugs, the brain, and behavior. *Psychopharmacology*. Sunderland, MA 01375 U.S.A. PP 445-462.
- Meyers CA, Albitar M, Estey E. 2005. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 104: 788-793.
- Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. 2001. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacology* 11: 203–8.
- Mills PJ, Dimsdale JE. 2004. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain Behav Immun*. 18: 298-303.
- Miyahara S, Komori T, Fujiwara R, et al. 2000. Effects of repeated stress on expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus and midbrain. *Life Sci* 66 :PL93-98.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 82: 4196-4200.
- Möller, H.J., von Zerssen, D., 1982. Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 8: 109–117.
- Molina-Holgado F, Pinteaux E, Moore JD, Molina-Holgado E, Guaza C, Gibson RM, Rothwell NJ. 2003. Endogenous interleukin-1 receptor antagonist mediates anti-

- inflammatory and neuroprotective actions of cannabinoids in neurons and glia. *J Neurosci.* 23: 6470-4.
- Monshouwer K, Smit F, de Graaf R, van Os J, Vollebergh W. 2005. First cannabis use: does onset shift to younger ages? Findings from 1988 to 2003 from the Dutch National School Survey on Substance Use. *Addiction.* 100: 963–970.
- Mormina ME, Thakur S, Molleman A, Whelan CJ, Baydoun AR. 2006. Cannabinoid signalling in TNF-alpha induced IL-8 release. *Eur J Pharmacol.* 540: 183-90.
- Mueller N, Riedel M, Scheppach C, et al. 2002. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 1029-1034.
- Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. 1999. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 249: (Suppl 4) 62-68.
- Müller N, Ackenheil M. 1998. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 22: 1-33.
- Muller. N, Riedel. M, Hadjamu. M, Schwarz. M.J, Ackenheil. M and Gruber. R. 1999. Increase in expression of adhesion molecule receptors on T helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood–brain barrier permeability in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 156: 634–636.
- Müller-Vahl KR, Emrich HM. 2008. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 8: 1037-1048.

- Nakajima S, Baker JD. 1989. Effects of D2 dopamine receptor blockade with raclopride on intracranial self-stimulation and food-reinforced operant behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*.98(3):330-3.
- Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. 1997. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res*. 26: 227-233.
- Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, Tzavellas EO, Boufidou F, Liappas IA. 2004. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol*. 32: 243-247.
- Nishida A, Hisaoka K, Zensho H, Uchitomi Y, Morinobu S, Yamawaki S. 2002. Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *Int Immunopharmacol*. 2: 1619–1626.
- Norton N, Williams HJ, Owen MO. 2006. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 19: 158–164.
- Núñez LA, Gurpegui M., 2002. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 105: 173-8.
- O'Brien Sinead M., Scully Paul, Scott Lucinda V., Dinan Timothy G.. 2006. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. *Journal of Affective Disorders* 90: 263– 267.
- Olf B, Burns AR, Middleton J, Rot A. 1998. Endothelial cell "memory" of inflammatory stimulation: human venular endothelial cells store interleukin 8 in Weibel-Palade bodies. *J Exp Med*. 188: 1757-1762.
- Olney J.W., Farber N.B. 1995. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry* 52: 998–1007.

- Osher FC, Drake RE, Noordsy DL et al. 1994. Correlates and out-comes of alcohol use disorder among rural outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 55: 109-113.
- Owen M.J. , Craddock, N. , and O'Donovan M.C. 2005. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet*. 21: 518-25.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. 2006. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 163: 1630-1633.
- Park, H., Z. Li, X.O. Yang, S.H. Chang, R. Nurieva, Y.H. Wang, Y. Wang, L. Hood, Z. Zhu, Q. Tian, and C. Dong. 2005. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol*. 6:1133–1141.
- Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD. 2007. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*. 13: 1102-7.
- Pearlson GD, Marsh L. 1999. Structural Brain Imaging in Schizophrenia: A Selective Review. *Soc Biol Psychiatry*. 46: 627–649.
- Piguet. P and Galvan. M. 1994. Transient and long-lasting actions of 5-HT on rat dentate gyrus neurones in vitro. *Physiol*. 481(Pt 3): 629–639.
- Phillips LJ, Francey SM, Edwards J, McMurray N. 2007. Stress and psychosis: towards the development of new models of investigation. *Clin. Psychol. Rev*. 27: 307–17.
- Polimeni J, Reiss JP. (2002) How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia. *Medical Hypothesis*, 58: 244–248.

- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. 2008a. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 63: 801-808.
- Potvin S, Kouassi E, Lipp O, Bouchard RH, Roy MA, Demers MF, Gendron A, Astarita G, Piomelli D, Stip E. 2008b. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J. Psychopharmacol*. 22: 262-9.
- Potvin S, Stip E, Lipp O, Mancini-Marië A, Élie R, Roy M-A, Demers M-F, Roy M-C, Bouchard R-H, Gendron A. 2006. Quetiapine in patients with schizophrenia-spectrum and comorbid substance use disorder: an open-label trial. *Curr Med Res Opin*. 22: 1277-1285.
- Potvin S, Stip E, Roy JY. 2003. Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis. *Encephale*. 29: 193-203.
- Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R. 2003. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 62 : 147-153.
- Pristach CA, Smith CM. 1996. Self-reported effects of alcohol use on symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 47: 421-423.
- Proost, P., Wuyts, A., van Damme, J., 1996. The role of chemokines in inflammation. In. *J. Clin. Lab. Res*. 26: 211-223.
- Purdon SE, Malla A, Labelle A, Litt W. 2001. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci*. 26: 137–149.

- Raison CL, Miller AH. Brain-immune system interaction: relevance to the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders. In: Schatzberg AF and Nemeroff CB (eds) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 3rd Edition*. American Psychiatric Press, Inc: Washington, 2004, pp 147-162.
- Rapaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DL, Kirch DG, Paul SM. 1994. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 35: 767-71.
- Regie DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 264: 2511-2518.
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T. 2001. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 58: 445-52.
- Reine, G., Lancon, C., Di Tucci, S., Sapin, C., Auquier, P., 2003. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 108: 297-303.
- Remington G., Kapur S., 2000. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology*. 148:3-15.
- Rose NR. 1998. The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. *Semin Immunol*. 10: 5-13.

- Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. 2001. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 15: 319-339.
- Rothwell NJ, Luheshi GN. 2000. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci* 23: 618–625.
- Salyers MP, Mueser KT. 2001. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res.* 48: 109-123.
- Sanderson KL, Raghupathi R, Saatman KE, Martin D, Miller G, McIntosh TK. 1999. Interleukin-1 Receptor Antagonist Attenuates Regional Neuronal Cell Death and Cognitive Dysfunction After Experimental Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 19: 1118-1125.
- Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. 2000. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 57: 471-480.
- Seeman P, Corbett R, Van Tol HHM. 1997. Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology.* 16(2):93-109.
- Seeman P, Tallerico T. 1999. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry.* 156: 876-884.

- Schneider, U., Leweke, F.M., Mueller-Vahl, K.R. and Emrich, H.M. 1998. Cannabinoid/anandamide system and schizophrenia: is there evidence for association? *Pharmacopsychiatry*, 31(Suppl); 110-113.
- Schwarz MJ, Müller N, Riedel M, Ackenheil M. 2001a. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med. Hypotheses* 56: 483-486.
- Schwarz MJ, Chiang S, Müller N, Ackenheil M. 2001b. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 15: 340-370.
- Schwartz JC, Diaz J, Bordet R et al. 1998. Functional implications of multiple dopamine receptor subtypes: the D1/D3 receptor coexistence. *Brain Res Rev.* 26:236-42.
- Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. 2000. Possible implications of the dopamine D3 receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res Rev.* 31:277-87.
- Seeman P. 2002. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 47:27-38.
- Serper M, Chou JC, Allen MH, et al. 1999. Symptomatic overlap of cocaine intoxication and acute schizophrenia at emergency presentation. *Schizophr Bull.* 25: 387-394.
- Serretti, A., Mandelli, L., Lattuada, E., Smeraldi, E., 2004. Depressive syndrome in major psychoses: a study on 1351 subjects. *Psychiatry Research* 127: 85–99.
- Sheron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, et al. 1993. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 18: 41–6.

- Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Sato K, Yagi G, Shiozawa M, Aiso S, Kato R, Asai M. 1995. Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat. *J Neurosci.* 15: 1961–1970.
- Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, Besser GM, Burrin JM. 1999. Serum cytokines in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 435-439.
- Siever, L.J. , Kalus, O. F, and Keefe, R.S.E. 1993. The boundaries of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am,* 16: 217-244.
- Sim, K., Mahendran, R., Siris, S.G., Heckers, S., Chong, S.A., 2004. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Research* 129: 141–147.
- Siris, S.G., 2000. Depression in schizophrenia: perspective in the area of “atypical” antipsychotic agents. *American Journal of Psychiatry* 157; 1379–1389.
- Sirota P, Meiman M, Herschko R, Bessler H. 2005. Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 134: 151-159.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. 1996. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatr Res.* 64: 161-167.
- Solowij and Grenyer, 2002 Are the adverse consequences of cannabis use age-dependent? *Addiction.* 97: 1083-1086.
- Song C, Lin A, Bonaccorso S, et al. 1998. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 49: 211-219.

- Song C, Lin A, Kenis G, Bosmans E, Maes M. 2000. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res.* 42: 157-64.
- Sopeña B, Fernández-Rodríguez CM, Martínez Vázquez C, Méndez MX, de la Fuente J, Freire M, Arnillas E, Outon A. 1998. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in alcoholic patients. *An Med Interna.* 15: 189-93.
- Soyka M. 2000. Alcoholism and schizophrenia. *Addiction.* 95: 1613-1618.
- Soyka M, De Vry J. 2000b. Flupenthixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 10:325-32.
- Sporn AL, Bobb AJ, Gogtay N, Stevens H, Greenstein DK, Clasen LS, Tossell JW, Nugent T, Gochman PA, Sharp WS, Mattai A, Lenane MC, Yanovski JA, Rapoport JL. 2005. Hormonal correlates of clozapine-induced weight gain in psychotic children: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 44: 925-933.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., Brynjolfsson, J., Gunnarsdottir, S., Ivarsson, O., Chou, T. T., and al, 2002. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 877–892.
- Steinke JW, Borish L. 2006. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 117: S441-S445.
- Stip E, Anselmo K, Wolfe M, Lessard C, Landry P. 2006. Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf.* 29: 550-552.

- Strakowski SM, Tohen M, Flaum M, et al. 1994. Substance abuse in psychotic disorders: associations with affective syndromes. DSM IV Field Trial Work Group. *Schizophr Res.* 14: 73-81.
- Stroemer RP, Rothwell NJ. 1997. Cortical protection by localized striatal injection of IL-1ra following cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 597–604.
- Strous RD and Shoenfeld Y. 2006. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun.* 27: 71-80.
- Sugiura T, Waku K. 2002. Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. *J Biochem.* 132: 7-12.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK, Lougee L. 1998. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 155: 264–271; correction, 155: 578.
- Taieb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. 2000. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol.* 32: 579–86.
- Tang, J. X., Chen, W. Y., He, G., Zhou, J., Gu, N. F., Feng, G. Y. & He, L. 2004. Polymorphisms within 5' end of the Neuregulin 1 gene are genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. *Mol. Psychiatry* 1: 11–20.
- Tato CM, O'Shea JJ. 2006. What does it mean to be just 17? *Nature.* 441: 166-168.
- Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. 2006. Helper T cell differentiation enters a new era: Le Roi est mort; vive le Roi!. *J Exp Med.* 203: 809-12.

- Taylor AD, Loxley HD, Flower RJ, Buckingham JC. 1995. Immunoneutralization of lipocortin 1 reverses the acute inhibitory effects of dexamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to cytokines in the rat in vitro and in vivo. *Neuroendocrinology*. 62: 19-31.
- Teunissen, M. B., Koomen, C. W., de Waal Malefyt, R., Wierenga, E. A. and Bos, J. D. 1998. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 111: 645–649.
- Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. 2001. Obstetric complications and risk of schizophrenia. Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry*. 179: 409-414.
- Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R, Asama K, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. 2003. A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res*. 46: 299-307.
- Utgaard JO, Jahnsen FL, Bakka A, Brandtzaeg P, Haraldsen G. 1998. Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. *J Exp Med*. 188: 1751-1756.
- Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. 1999. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatr Res*. 87: 129-136.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. 2004. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161: 501-506.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. 1999.

- Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 2603-2607.
- Villemain. F, Chatenoud. L., Galinowski. A., Homo-Delarche. F., Ginestet. D and H. Loo. 19989. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production, *Am J Psychiatry* 146: 609–616.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. 1995. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain.* 63: 289-302.
- Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. 2001. A comparative review. *Drug Saf.* 24: 1017-1018.
- Wilson JM, Sanyal S, Van Tol HHM. 1998. Dopamine D2 and D4 receptor ligands: relation to antipsychotic action. *Eur J Pharmacol.* 351:273-86.
- Witkowska Anna Maria. 2005. On the Role of sIL-2R Measurements in Rheumatoid Arthritis and Cancers. *Mediators Inflamm.* 3:121-130.
- Wise R, Bozarth M.1987. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev.* 94:469-92.
- Wright P, Murray RM. 1993. Schizophrenia: prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med.* 25: 497–502.
- Yang, J. Z., Si, T. M., Ruan, Y., Ling, Y. S., Han, Y. H., Wang, X. L., Zhou, M., Zhang, H. Y., Kong, Q. M. & Liu, C. 2003. Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 8: 706–709.
- Yawata H, Yasukawa K, Natsuka S, Murakami M, Yamasaki K, Hibi M, Taga T, Kishimoto T. 1993. Structure-function analysis of human IL-6 receptor:

dissociation of amino acid residues required for IL-6-binding and for IL-6 signal transduction through gp130. *EMBO J.* 12: 1705-1712.

Youngren K.D., D.A. Daly, Moghaddam B.. 1993. Distinct actions of endogenous excitatory amino acids on the outflow of dopamine in the nucleus accumbens, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 264:289–293.

Zalsman, G., Posmanik, S., Fischel, T., Horesh, N., Gothelf, D., Gal, G., Sadeh, A., Weizman, A., Apter, A., 2004. Psychosocial situations, quality of depression and schizophrenia in adolescents. *Psychiatry Research* 129: 149–157.

Zhang, G.X., B. Gran, S. Yu, J. Li, I. Siglienti, X. Chen, M. Kamoun, and A. Rostami. 2003. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor-beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. *J. Immunol.* 170: 2153–2160.

Zhang XY, Cao LY, Song C, Wu GY, Chen da C, Qi LY, Wang F, Xiu MH, Chen S, Zhang Y, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. 2008. Lower serum cytokine levels in smokers than nonsmokers with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 201: 383-389.

Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. 2002. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res.* 57: 247-258.

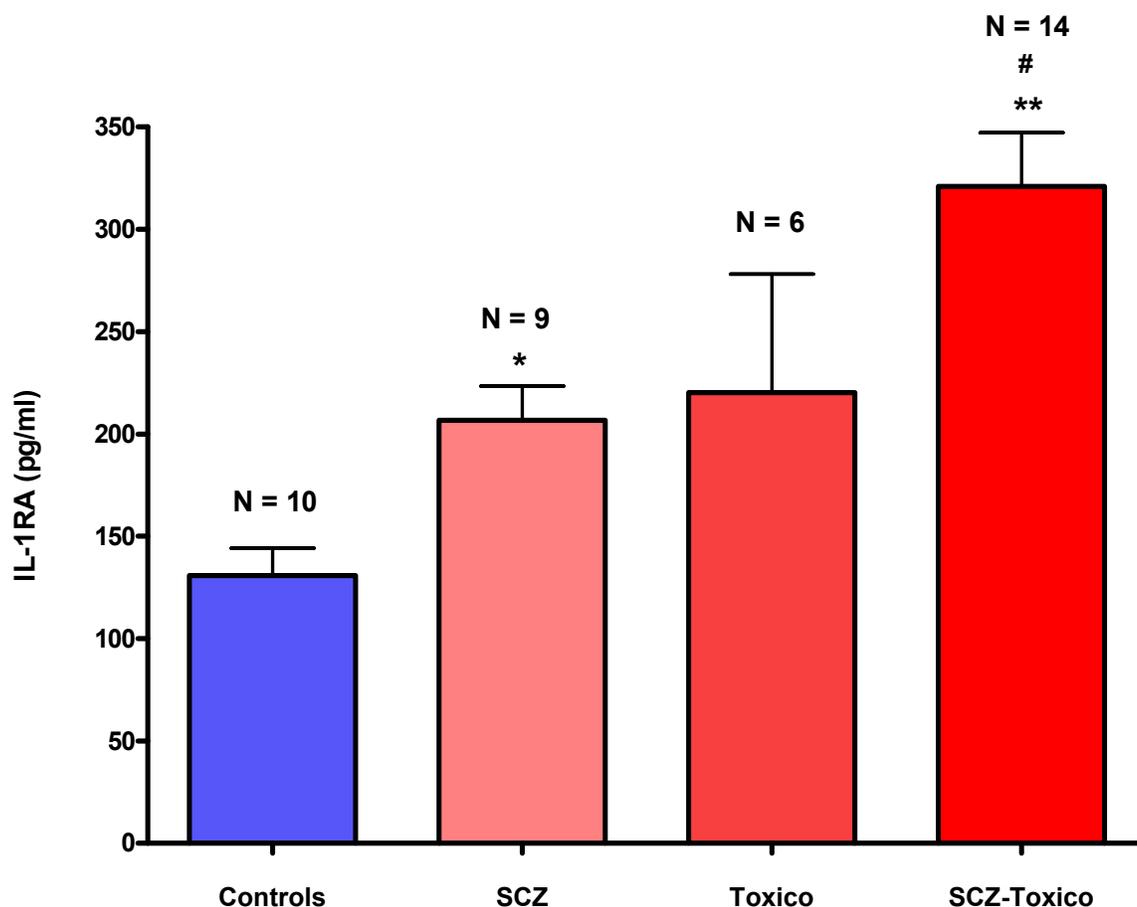
Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. 2004. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 65: 940-947.

- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. 2005. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 30: 1532-1538.
- Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. 1993. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic- pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 133: 2523-2530.
- Zhu H, Jian-Ping Cong J-P, Yu D, Wade A, Bresnahan WA, Shenk TE. 2002. Inhibition of cyclooxygenase 2 blocks human cytomegalovirus replication. *Proc Natl Acad Sci*. 99: 3932-3937.
- Ziolkowska, M., Koc, A., Luszczkiewicz, G., Ksiezopolska-Pietrzak, K., Klimczak, E., Chwalinska-Sadowska, H. and Maslinski, W. 2000. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J. Immunol*. 164: 2832–2838.
- Zoler ML. 1999. Antipsychotics linked to weight gain, diabetes. *Clin Psychiatr News*; 27: 20.

ANNEXES

J'ai réalisé toutes les expériences contenues dans ces annexes

ANNEXE 1



Annexe 1. Taux plasmatiques d'IL-1RA chez différentes populations de patients.

Controls = Volontaires sains ; SCZ = Schizophrènes ; Toxico = toxicomanes ;

SCZ-Toxico = Schizophrènes et toxicomanes (double diagnostic)

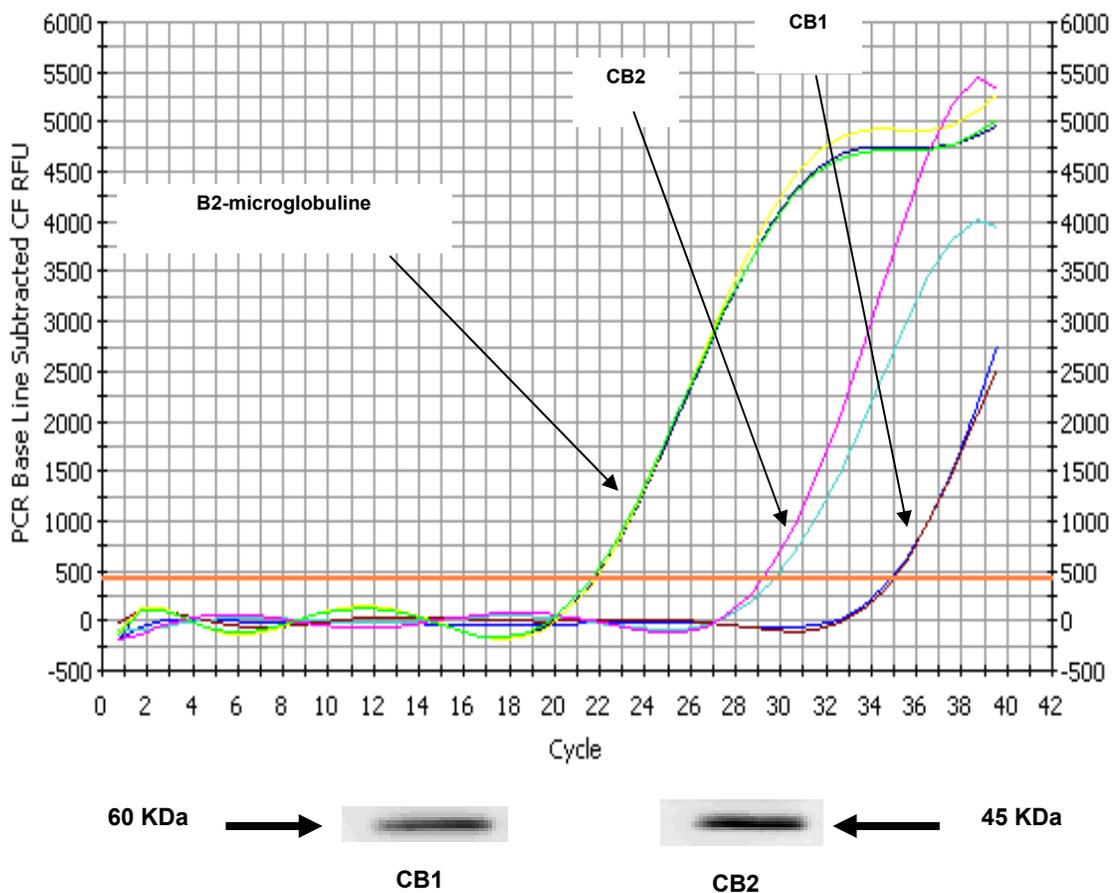
L'IL-1RA a été dosée par ELISA. Les statistiques sont faites par le test de Dunnett

* $p = 0.0133$ (Volontaires sains versus schizophrènes) ;

** $p = 0.0011$ (Volontaires sains versus schizophrènes et toxicomanes) ;

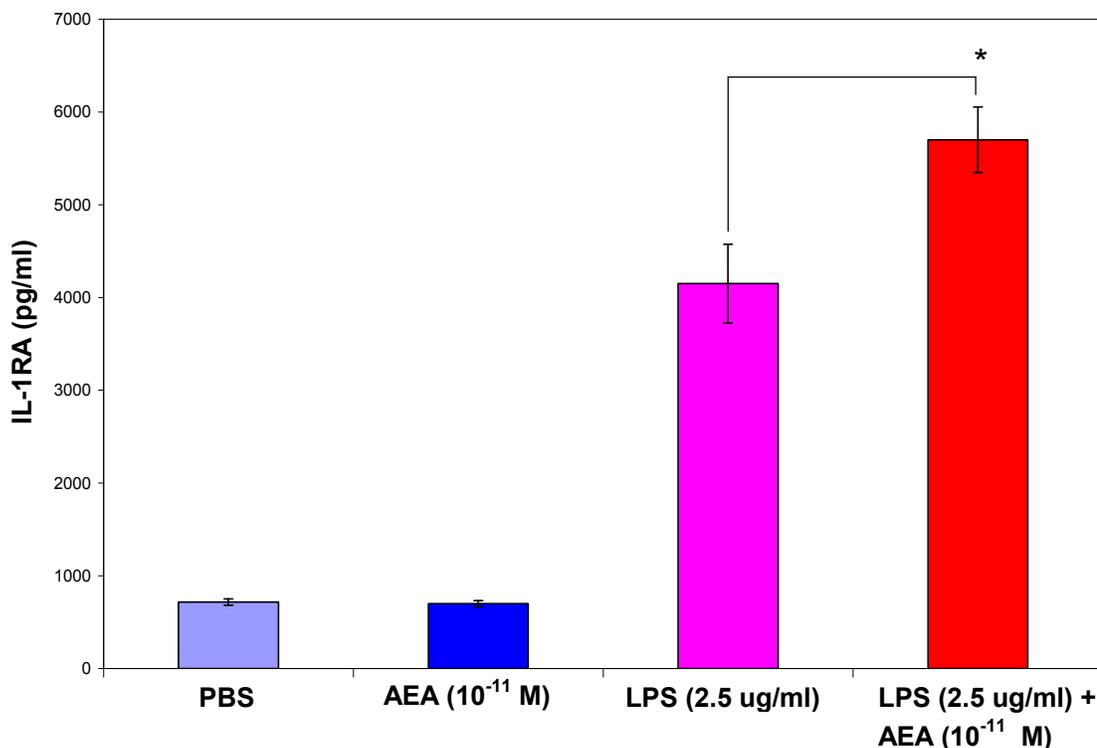
$p = 0.0086$ (Schizophrènes versus schizophrènes et toxicomanes).

ANNEXE 2



Annexe 2. Expression des récepteurs CB1 et CB2 au niveau de l'ARNm et de la protéine dans les PBMC humains. L'ARNm est détecté (en duplicata) par qRT-PCR et la protéine par Western Blot. Dans les expériences de qRT-PCR, le gène de β 2-microglobuline est utilisé comme contrôle interne. Résultats d'un donneur sain, représentatifs de 3 donneurs différents.

ANNEXE 3



Annexe 3. Effet de l'AEA sur la production d'IL-1RA induite par le LPS dans les PBMC humains. 1×10^6 cellules/ml sont traitées avec du LPS (2.5 ug/ml) en présence ou non de AEA. La concentration basale d'IL-1RA est obtenue en incubant les cellules sans LPS mais en présence du tampon PBS. Les surnageants sont récoltés 24h après et l'IL-1RA est dosée par ELISA. Les résultats montrent que l'AEA (10^{-11} M) n'affecte pas la production basale d'IL-1RA alors qu'il augmente la production d'IL-1RA induite par le LPS. Les statistiques sont faites avec un test de t apparié.

* $p = 0.029$ (LPS versus LPS + AEA).